



引用格式:徐粉,康位粉,孟彦羽,等. 金属催化腈水解反应制备伯酰胺衍生物的研究进展[J]. 轻工学报,2016,32(1): - .

中图分类号:O621.3;O626.32 文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.2096-1553.2017.1.011

文章编号:2096-1553(2017)01-0072-10

# 金属催化腈水解反应制备伯酰胺衍生物的研究进展

Research progress of hydrdysis reaction of nitriles to form amide derivatives catalyzed by metal catalyst

徐粉<sup>1</sup>,康位粉<sup>1</sup>,孟彦羽<sup>2</sup>,张立朝<sup>1</sup>,方少明<sup>1</sup>

XU Fen<sup>1</sup>,KANG Wei-fen<sup>1</sup>,MENG Yan-yu<sup>2</sup>,ZHANG Li-chao<sup>1</sup>,FANG Shao-ming<sup>1</sup>

1. 郑州轻工业学院 材料与化学工程学院,河南 郑州 450001;

2. 河南农业大学 理学院,河南 郑州 450002

1. College of Material and Chemical Engineering, Zhengzhou University of Light Industry, Zhengzhou 450001, China;

2. College of Science, He'nan Agricultural University, Zhengzhou 450002, China

## 关键词:

金属催化剂;腈水解反应;伯酰胺衍生物

## Key words:

metal catalyst; hydrdysis reaction of nitriles; amide derivative

**摘要:**鉴于金属催化腈水解制备伯酰胺衍生物的反应表现出高原子经济性、高选择性,对 Mo 系金属催化剂、Ru 系金属催化剂、Rh 系金属催化剂、Pd 系金属催化剂、Au/Ag 系金属催化剂等不同类型金属催化剂催化腈水解反应制备伯酰胺衍生物的研究进展进行了综述. 提出,对腈水解反应制备伯酰胺衍生物的研究仍存在巨大的挑战,如非均相 Ru 系金属催化体系和选择性专一的伯酰胺催化剂体系的研发、均相和非均相催化体系反应机理的实验验证、将水作为唯一溶剂的研究等,都是未来的发展方向.

收稿日期:2016-01-05

基金项目:河南省高等学校重点项目(17A150053);郑州轻工业学院博士基金项目(2014BSJJ017)

作者简介:徐粉(1984—),女,陕西省咸阳市人,郑州轻工业学院讲师,博士,主要研究方向为催化杂环化合物构建.

通信作者:方少明(1963—),男,河南省汝南县人,郑州轻工业学院教授,博士,主要研究方向为功能材料合成及改性.

**Abstract:** Considering the high atom economy and selectivity towards hydrolysis reaction derivatives of nitriles to form amides, progress in recent years for this transformation catalyzed by different metal catalysts was reviewed such as a variety of catalysts composed of transition-metal complexes such as Mo, Ru, Rh, Pd and Au/Ag. Specially, Ru-metal catalysts was exploited deeply and draw more attention of science researcher. However, hydrolysis reaction derivatives of nitriles to form amides catalyzed by metal catalysts remains a formidable challenge, including the development of heterogeneous Ru-metal catalysts and high selectivity catalysts, bringing insight into the mechanism of homogeneous and heterogeneous catalytic reaction, seeking for new system with pure water as solvent.

0 引言

伯酰胺衍生物可以作为中间体合成药物、聚合物、稳定剂、润滑剂,它不但在化学科学的各个领域占据着重要的地位,在材料科学和生命科学领域的应用也很广泛,许多天然产物中都含有伯酰胺结构单元. 最近的统计数据表明,2012 年美国排名前 200 名的药物中约有 40 种属于酰胺衍生物,排名前 200 名的处方药物中又有 44 种含有酰胺键,因此研究酰胺键的合成具有重要的意义<sup>[1-4]</sup>.

传统制备伯酰胺衍生物的方法是在强酸或者强碱条件下,高温催化腈进行水解,但是这些方法往往存在以下缺陷: 1) 苛刻的条件限制了其他敏感基团的参与; 2) 反应很难停留在酰胺阶段,经常发生进一步的水解,生成羧酸,特别是在碱性条件下,这种现象更易发生. 从工业角度和绿色化学的概念出发,无论是酸性条件还是碱性条件都需要最后的中和步骤,这往往会

导致大量盐的形成,污染产品,也污染环境. 随着对腈水解制备伯酰胺衍生物的不断研究,科学工作者们发现了多种催化剂体系,研发了较好的催化剂包括腈水解酶、非均相催化剂、离子液体催化剂、过渡金属催化剂<sup>[5-8]</sup>. 虽然对腈水解制备伯酰胺衍生物反应的研究不断深入,但仍然存在很多不足,例如,对反应温度要求高、反应体系通常需采用有毒易挥发的有机溶剂、无法有效抑制羧酸副产物的生成等. 金属配合物可与  $C\equiv N$  配位达到活化氰基的目的,加速亲核加成步骤,进而实现腈到伯酰胺的转变,提高水解反应速率并且避免使用极端的酸和碱(见图 1). V. Y. Kukushkin 等<sup>[9-10]</sup> 综述了 2005 年之前的金属促进和金属催化腈水解制备伯酰胺衍生物反应的研究, R. García-álvarez 等<sup>[11]</sup> 也对钌催化剂催化腈水解制备伯酰胺衍生物的研究进行了专项总结. 本文拟对近年来金属催化腈水解制备伯酰胺衍生物的反应进行阐述,总结在水相体系中该反应的研究进展,以期对该

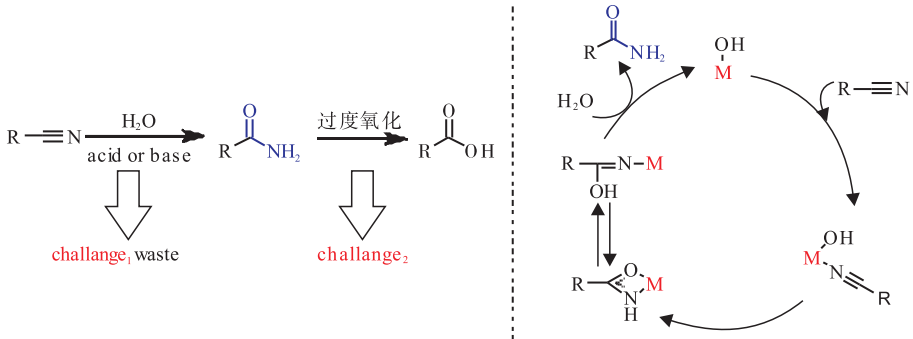


图 1 传统腈水解反应(左)与金属催化腈水解制备伯酰胺衍生物反应(右)

Fig. 1 Traditional hydrolysis reaction of nitriles(left) and hydrolysis reaction of nitriles to form amides derivatives catalyzed by metal catalyst (right)

反应的后续发展提供方向与灵感.

## 1 不同金属催化体系催化腈水解反应

### 1.1 Mo 系金属催化体系

K. L. Breno 等<sup>[12-13]</sup>以  $[\text{Cp}_2^*\text{Mo}(\mu\text{-OH})_2\text{MoCp}_2^*]^{2+}$  ( $\text{Cp}^*$  = pentamethylcyclopentadienyl) 为催化剂前体, 在水相中, 于比较温和的条件下实现腈到伯酰胺衍生物的水解反应, 但是该反应条件不能有效地将 2-甲氧基乙腈水解为伯酰胺产物. 他们认为催化剂前体首先转变为单体  $[\text{Cp}_2^*\text{Mo}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$ , 之后腈与之配位, 然后分子内羟基进攻腈中的碳原子, 再转变为酰胺键. 此体系对于官能团的普适性不好, 所说  $\text{C}=\text{C}$  键可以共存, 但是酯基、醚键都不能共存.

### 1.2 Ru 系金属催化体系

W. K. Fung 等<sup>[14]</sup>发现  $(\eta^5\text{-C}_9\text{H}_7)\text{Ru}(\text{dpmp})\text{H}$  可以催化腈水解制备伯酰胺的反应, 但当  $\text{Ru-H}$  转变为  $\text{Ru-Cl}$  时, 无催化活性.  $\text{Ru-H}\cdots\text{H-OH}$  中的二氢键对反应活性和区域选择性起到了关键作用. 使用密度泛函理论 (DFT) 计算对结果进行验证, 发现过渡态中  $\text{Ru-H}\cdots\text{H-OH}$  的存在使得能级降低, 而在  $\text{Ru-Cl}$  中则无这样的过渡态, 能级都比较高, 因此反应活性较低 (见图 2). 之后 C. W. Leung 等<sup>[15]</sup>合成了  $\text{TpRu}(\text{PPh}_3)(\text{H}_2\text{O})(\text{NHC}(\text{O})\text{Ph})$  并用于催化腈水解反应, 值得一提的是他们提出了不同的催化机理: 腈首先取代水与金属配位, 然后酰胺异构化, 再经历分子内合环、1,3-氢迁移与水进攻开环生成产物, 但是反应需要二氧六环作为溶剂且反应时间也比较长.

2004 年, K. Yamaguchi 等<sup>[16]</sup>使用廉价易制备的  $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$  作为固载催化剂高效地催化多种腈到伯酰胺衍生物的反应, 使用环境友好的水做溶剂, 避免使用易爆、有毒、致癌的有机溶剂, 甚至在后处理过程中也无需使用有

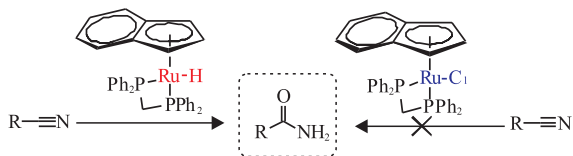


图 2  $(\eta^5\text{-C}_9\text{H}_7)\text{Ru}(\text{dpmp})\text{H}$

催化腈到伯酰胺衍生物的水解反应

Fig. 2  $(\eta^5\text{-C}_9\text{H}_7)\text{Ru}(\text{dpmp})\text{H}$  catalyzed hydrolysis reaction of nitriles to amides derivatives

机试剂.  $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$  催化剂显示了极高的催化活性和选择性, 反应只需简单过滤分离就可以得到纯的伯酰胺产品. 在这种催化条件下, 催化丙烯腈可以得到高产量的丙烯酰胺, 而  $\text{C}=\text{C}$  双键并不受影响, 为工业应用打下了基础. 推测其机理可能是: 1) 腈先与钌中心配位; 2) 羟基与腈发生分子内亲核进攻, 形成钌亚胺配合物或者钌-N, O 配合物, 再与水、配体交换重生钌羟基化合物, 获得伯酰胺产物.

S. Yic 等<sup>[17]</sup>将四核钌配合物  $\{[(\text{PCy}_3)(\text{CO})\text{RuH}]_4(\mu_4\text{-O})(\mu_3\text{-OH})(\mu_2\text{-OH})\}$  用于腈水解反应, 在反应过程中发现: 对位带有吸电子基团的腈在反应过程中与催化剂具有协同作用, 而富电子的腈却无协同效应; 对于丙烯腈的水解, 选择性地生成丙烯酰胺, 无 1,4-加成产物和其他副产物产生; 在共溶剂的存在下, 脂肪腈、芳基腈都可以取得优良的反应效果;  $[\text{RuCl}(\text{NCMe})_4(\text{PiPr}_3)]\text{BF}_4$  的水合产物  $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})(\text{NCMe})_4(\text{PiPr}_3)]^{2+}$  可以选择性地催化乙腈的水解, 水相中, pH 为 10.5, 温度为 353 K 条件下, 最高催化剂转化频率 TOF 为  $50\text{ h}^{-1}$ <sup>[18]</sup>.

6-diphenylphosphino-N-pivaloyl-2-aminopyridine 与 3-diphenylphosphinoisoquinolone 配体的双乙酰丙酮钌(II)配合物可以催化 4-甲基苯甲腈的水解反应<sup>[19]</sup> (见图 3,  $\text{C}_1$ ), 其中腈通过与钌的空位点配位达到活化的目的, 而配体中的氮原子可与水形成氢键加速水

亲核进攻,进而提高水解反应速度,但是该体系需要二甲醚作为溶剂. 新型的催化剂  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)(\text{PTABn})]$ <sup>[20]</sup> 可以选择性催化有机腈到伯酰胺衍生物的水解反应,反应在水相条件下进行,官能团容忍性较好,硝基、醚、酮、醛、酯、炔等基团都可以稳定存在(见图3,  $\text{C}_2$ ); 微波的引入可以减少催化剂用量,缩短反应时间;无论是芳基腈还是烷基腈都可以得到高产率( $>95\%$ )的伯酰胺衍生物. 考虑到钌催化剂存在难分离、难回收且会对环境造成污染等缺点, S. E. Garcia-Garrido 等<sup>[21]</sup> 将 ruthenium-arene-PTA 配合物固载在无机固体  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁性材料上,制备出了普适性好、高效的、可以回收的催化剂(见图4). 选择该催化剂,并引入微波,在  $150\text{ }^\circ\text{C}$  反应条件下,芳基腈和杂芳基腈几乎能定量地得到伯酰胺衍生物,也能高收率地得到脂肪腈对应的伯酰胺产物,还能通过对反应时间的控制选择性地得到相应产物.

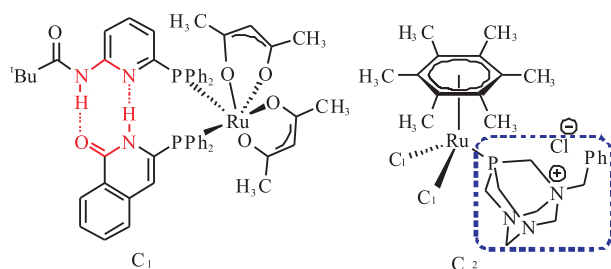


图3 催化腈水解反应的自组装钌配合物与



Fig. 3 The self-assembly ruthenium complexes to catalyz nitrile hydrolysis reactions and

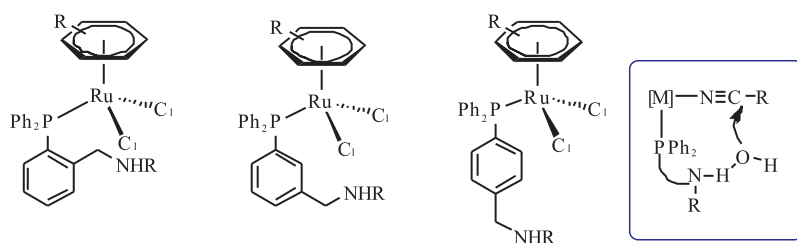
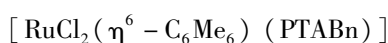


图5 双官能团化芳烃钌配合物催化剂

Fig. 5 Bifunctional aromatic ruthenium complexes catalysts

R. García-álvarez 小组<sup>[22]</sup> 对钌催化腈水解反应做了大量的研究,先后合成了多种双官能团化氨基-膦配体的芳烃-钌配合物催化剂,如  $[\text{RuCl}_2\{\kappa^1(\text{P})-2-\text{Ph}_2\text{PC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NHR}\}(\eta^6\text{-arene})]$ ,  $[\text{RuCl}_2\{\kappa^1(\text{P})-3-\text{Ph}_2\text{PC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NHR}\}(\eta^6\text{-arene})]$  和  $[\text{RuCl}_2\{\kappa^1(\text{P})-4-\text{Ph}_2\text{PC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NHR}\}(\eta^6\text{-arene})]$ , 在纯水介质中,无需共催化剂便可以高效、高选择性地催化有机腈的水解反应(见图5). 他们认为钌中心可以作为路易斯酸活化腈分子,侧链的氨基是水解过程真正的亲核试剂,这种催化剂比未官能团化的三苯基膦形成的催化剂  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)(\eta^6\text{-arene})]$  更加高效,但是针对脂肪腈只能中等收率地转化为伯酰胺衍生物,即便是延长时间也不能有效地改善收率.

二聚体  $[\{\text{RuCl}(\text{m-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2]$  与水溶性配体或者笼状配体反应可以制备多种新型的钌催化剂,并在水相中性条件

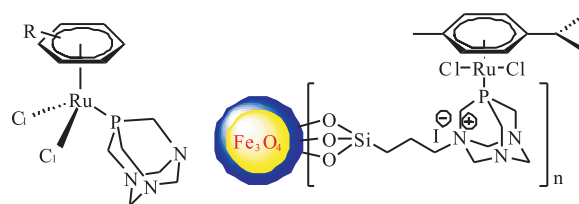


图4 磁性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  固载的用于

腈水解反应的钌催化剂

Fig. 4 Ruthenium catalyst immobilized on the magnetic  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  which was used in hydrolysis reaction of nitriles



下选择性催化腈水解反应<sup>[23]</sup> (见图 6). 该催化剂制备简单, 官能团容忍性高, 无需使用传统的有机溶剂; 值得关注的是, 水溶性配体的引入并不能高效制得产物, 而笼状配体的引入可以得到专一的伯酰胺产物, 这恰好证明了双官能团机理, 并说明了水对腈的亲核进攻并非决速步骤. R. García-álvarez 等<sup>[24]</sup> 还报道了微波、水相中性条件下  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  催化腈水解为伯酰胺衍生物的反应, 该条件下得到的产物选择性高、产率极高, 反应时间短, 催化剂转化频率高达  $11\,400\text{ h}^{-1}$  (见图 7). 此催化剂体系具有较高的官能团容忍性与普适性, 芳基腈、脂肪腈和  $\alpha, \beta$ -不饱和有机腈都可以有效地水解为对应的伯酰胺产物. 但是针对 1, 4-二氰基苯、己二腈、富马酸腈等二腈化合物, 此类催化剂体系反应效果不佳. 该催化剂本身也存在一定的缺陷, 其在水中的稳定性很差, 易发生分解反应, 不能回收.

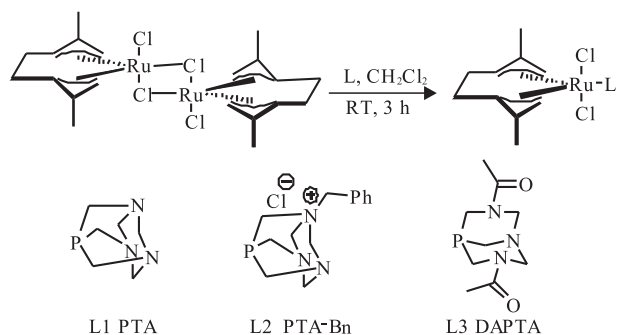


图 6 催化腈水解反应的

$[\{\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}\text{L}]$  型催化剂

Fig. 6  $[\{\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}\text{L}]$   
as catalysts for hydrolysis reaction of nitriles

为了继续研究钌催化腈水解反应, R. García-álvarez 等<sup>[25]</sup> 以水溶性的 5-(2-aminothiazolyl)-phosphines 为配体,  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-p-cymene})]$  为催化剂前体合成了新型的钌催化剂  $\text{C}_3$  (见图 8), 并在水相中实现了有机腈水解为伯酰胺衍生物的反应, 该反应转化速率高,

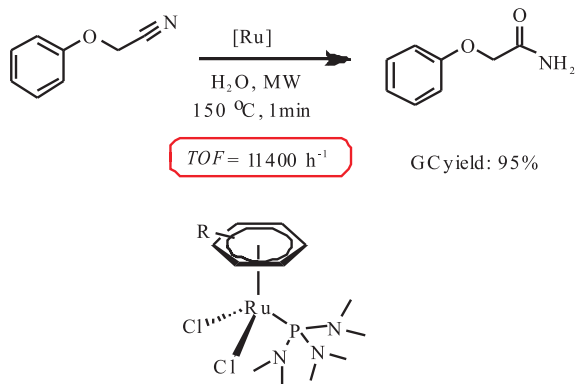


图 7 微波条件下  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$   
催化腈水解反应制备伯酰胺衍生物

Fig. 7 Using  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$   
to catalyze hydrolysis reaction of nitriles to  
form amides under microwave derivatives

产物易分离, 催化剂可回收. 该催化剂的效果受配体的支配, 此类配体明显优于有笼子结构的水溶性膦配体或者  $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ . 特别值得注意的是, 在这个体系中, 卤代腈也可以很好地转化为对应伯酰胺, 并未出现卤素被水解的现象, 反应化学选择性高; 另外, 还能实现醛、盐酸羟胺一锅法合成伯酰胺衍生物的反应. 但该反应体系存在活性催化剂需要预合成、不能实现原位反应、操作难度增加等问题. 最近他们<sup>[26]</sup> 又设计了一种新的金属催化剂  $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\{\text{PMe}_2(\text{OH})\}]\text{C}_4$  用于腈到伯酰胺衍生物的水解反应 (见图 8). 该反应体系以水为溶剂, 催化剂用量低至 1%, 反应条件温和, 反应时间短, 几乎都能定量地得到伯酰胺产物, 无需引入额外的酸或者碱共催化剂, 最重要的是该催化剂可以循环使用. 对于具有挑战性的氯乙腈等底物也可以在极短的时间内转化为相应的伯酰胺, 这种催化剂是目前报道的最佳的适于水相反应的均相催化剂.

钌配合物  $[\text{cis-Ru}(\text{acac})_2(\text{PPh}_2\text{Py})_2]$  可以作为双官能团催化剂, 在中性条件下催化腈的水解反应, 虽然几乎能定量得到产物, 二氯二

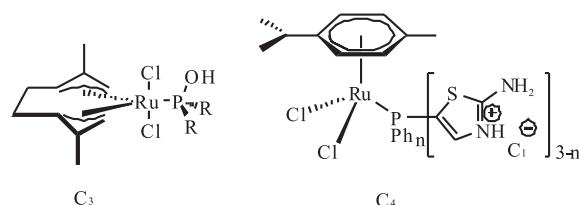


图8 水溶性钌配合物催化腈水解  
反应制备伯酰胺衍生物

Fig.8 Water-soluble ruthenium( II ) complexes  
for hydrolysis reaction of nitriles  
to form amides derivatives

茂铁配合物中的氰基也可以被水解为相应的伯酰胺,但是反应条件苛刻,温度高达 180 ℃,这是第一例水解铁配合物中的腈基团的报道<sup>[27]</sup>. 之后 M. Muranaka 等<sup>[28]</sup> 尝试发现新的  $[\text{Ru}(\text{methallyl})_2(\text{cod})]$  催化剂体系,催化剂中甲基烯基不稳定,易脱除,进而产生具有空配位点的高活性催化剂. 研究发现:在中性条件下可以实现多种腈的水解反应,反应所需的时间短并且无副产物生成. 但是在水相条件下,反应效果很差.

E. Bolyog-Nagy 等<sup>[29]</sup> 通过  $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO})_4]$  (见图9 C<sub>5</sub>) 与 (pta-Bn)Cl (见图9 C<sub>6</sub>) 反应制备了高活性的钌催化剂,此催化剂可以选择性地催化腈到伯酰胺衍生物的水解反应. 该反应无需特殊气体保护、以水为溶剂,分离简单,但是最简单的乙腈不适于此体系. 商业易得的几丁质、氯化钌、硼氢化钠反应可以制备出几丁质固载的钌金属催化剂,这种催化剂可以用于催化水相中的腈水解反应<sup>[30]</sup>. 烯炔、醛基、酯基等基团在反应体系中均可以稳定存在,反应可以扩大到 g 级别,后期应用更有潜力. 与  $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3-\text{C}_{10}\text{H}_{16})\{\text{PMe}_2(\text{OH})\}]$  催化剂相比,该催化剂产率相对较低,脂肪族的腈只能中等收率地得到伯酰胺产物,反应时间长,但是优势在于催化剂制备简单,可以回收.

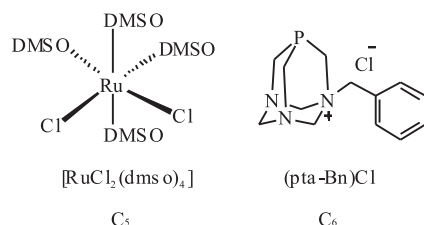


图9 两种可以用于催化腈水解反应的配体  
Fig.9 Two kinds of ligands for  
hydrolysis reaction of nitriles

### 1.3 Rh 系金属催化体系

$[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  与  $\text{P}(\text{m}-\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na})_3$  原位产生的水溶性铑催化剂可以在碱性条件下水解腈到伯酰胺衍生物的反应<sup>[31]</sup>. 在对乙腈和苯甲腈进行详细研究的过程中发现:催化剂可以重复使用,但催化剂转化频率下降比较明显. A. Goto 等<sup>[32]</sup> 研究的  $[\{\text{Rh}(\mu-\text{OMe})(\text{cod})\}_2]/\text{PCy}_3$  催化剂与 P. Daw 等<sup>[33]</sup> 研究的  $[\text{RhBr}(\text{PIN})(\text{cod})]$  催化剂在温和的条件下都显示出很高的活性,但  $[\text{RhBr}(\text{PIN})(\text{cod})]$  体系还需要碱作为共催化剂. J. H. Kim 等<sup>[34]</sup> 发现  $[\text{Co}(\text{cyclen})(\text{OH}_2)_2]^{3+}$  可以有效地催化乙腈到乙酰胺的水解反应,但由于 Co(III) 配体交换速率缓慢,使得催化反应中的时间转换频率很低.

### 1.4 Pd 系金属催化体系

H. S. Kim 等<sup>[35]</sup> 使用  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  和  $\text{PPh}_3$  作为催化剂,乙腈作为溶剂,将腈脱水得到腈. 他们认为 Pd 与腈、氰基形成配合物后能够催化反应的进行. 他们还将这种策略用于反向反应,在乙醛腈和均相催化剂 Pd 的作用下实现腈到伯酰胺衍生物的转化<sup>[36]</sup>. 近期, T. Hirano 等<sup>[37]</sup> 研究发现  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  和  $\text{TBA}_4[\gamma-\text{SiW}_{10}\text{O}_{34}(\text{H}_2\text{O})_2]$  的混合物可以高效地催化多种腈的水解反应,而且芳基腈、脂肪腈、杂芳基腈、含双键的腈都可以高效地转化为对应的伯酰胺产物,双钨化合物  $[\gamma-\text{H}_2\text{SiW}_{10}\text{O}_{36}\text{Pd}_2(\text{OAc})_2]^{4-}$  与混合物具有相似的反应活性.

### 1.5 Au/Ag 系金属催化体系

R. S. Ramon 等<sup>[38]</sup>首次实现了  $[(\text{IPr})\text{Au}(\text{NTf}_2)]$  催化腈水解反应,改变了第8族到第11族的12种后过渡金属催化剂中只有金不能催化腈水解反应的现状,也打破了金对腈不能活化的认识,填补了后过渡金属金催化腈水解反应的空白,高度肯定了离子型金催化剂应用的可能性.该研究发现带有吸电子基团的苯甲腈转化率较高,而带有给电子基团的苯甲腈转化率相对较低;遗憾的是含氮的杂芳基腈只能中等收率地转化为相应产物,主要是氮原子优先与金中心配位导致腈不能被有效地活化.除了离子型的催化剂外,羟基磷灰石固载的银纳米粒子 Ag/HAP 也可以在水相条件下高效地催化腈水解为伯酰胺衍生物的反应<sup>[39]</sup>.他们认为可能的机理是水与芳基腈在银纳米粒子表面配位,Ag/HAP 的银纳米粒子强烈活化腈和芳基基团,银纳米粒子表面的水中的羟基亲核进攻腈中的碳原子,再经过亚胺基过渡态形成相应的伯酰胺衍生物. Ag/TiO<sub>2</sub> 代替 Ag/HAP 时,反应的转化率相近,但是存在副产物羧酸. Ag/HAP 催化反应对于芳烃腈效果好,但是脂肪族腈效果极差,产率仅为2%,限制了应用.此催化体系最大的优点是对于含氮、氧、硫原子的杂芳基腈能表现出卓越的活性.

A. Kiss 等<sup>[40]</sup>将二价铜固载在分子筛上形成了非均相催化剂,乙醛肟作为辅剂,甲醇作为溶剂,完成了腈到伯酰胺衍生物的水解反应,该催化体系对于氯乙腈和氰基乙酸乙酯这类具有挑战性的底物也能获得高收率的伯酰胺产物,但是对于含有氨基的脂肪族腈并不适用.除了这种固载的催化剂以外,X. Y. Ma 等<sup>[41]</sup>发现采用廉价的铜盐与商业易得的乙醛肟在环境友好的水溶剂中,可以选择性的水解腈制备酰胺、芳基腈、杂环腈、脂肪腈,且都能较高收率地得到对应的伯酰胺产物.如果不加入乙醛肟则无产

物生成,更换为苯甲醛肟时,也不能高收率地将腈转化为伯酰胺衍生物,而是得到苯甲腈与苯甲酰胺的混合物.

### 1.6 其他催化体系

M. N. Kopylovich 等<sup>[42]</sup>研究发现  $\text{ZnX}_2$ /酮肟体系可以催化水解大位阻腈、苄基腈和芳基腈制备得到伯酰胺衍生物, $\text{ZnX}_2$ 与酮肟必须同时存在,具体机理还不明确,他们提出的可能机理是反应初期形成的  $[\text{ZnX}_2(\text{R}_2\text{C}=\text{NOH})_2]$ ,提供两个相邻的配位点,利于腈和水的配位,更有利于分子内水对腈的亲核进攻,因此可以加速反应的进行,但是此体系会产生5%~9%的过度水解产物羧酸.  $\text{CeO}_2$ 也是催化腈水解反应的有效催化剂,对于 $\alpha$ 位含有杂原子的腈可以高收率地得到伯酰胺衍生物,但是无 $\alpha$ 位杂原子时活性很低,没有杂原子的苯甲腈和戊腈几乎没有活性<sup>[43-46]</sup>.催化历程可能为: $\text{CeO}_2$ 上的水解离 $\rightarrow \text{CeO}_2$ 吸附腈 $\rightarrow$ 羟基对吸附的腈进行亲核进攻.

## 2 结论与展望

近年来,对金属催化腈水解反应制备伯酰胺衍生物的研究取得了巨大的进展.与传统的酸、碱法相比,金属催化的反应常常表现出高原子经济性、高选择性.这种优势使得金属催化腈水解反应可以用于制备天然产物、有机功能材料、有机中间体.但是对腈水解反应制备伯酰胺衍生物的研究仍存在着巨大的挑战:1)目前报道的催化剂体系多为Ru系催化剂体系,且多数为均相体系,催化剂分离困难,有待继续研发非均相的催化剂体系;2)腈水解反应选择性是催化体系选择的关键,寻找选择性专一的伯酰胺催化剂体系还需继续深入研究;3)对于均相催化条件和非均相催化条件下的反应机理的认识主要还处在推断阶段,还应寻找更加可靠的实验依据进行验证;4)遵从绿色化学的概念,

将水作为唯一的溶剂也是发展目标之一. 因此,对腈水解制备伯酰胺衍生物反应的研究有待进一步拓展.

### 参考文献:

- [1] CONSTABLED J C, DUNNP J, HAYLERJ D, et al. Key green chemistry research areas—A perspective from pharmaceutical manufacturers [J]. *Green Chemistry*, 2007, 9(5):411.
- [2] CAREY J S, DAVID L, THOMSON C, et al. Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules [J]. *Org Biomol Chem*, 2006(4):2337.
- [3] DUGGER R W, RAGAN J A, BROWN RIPIN D H. Survey of GMP bulk reactions run in a research facility between 1985 and 2002 [J]. *Org Process Res Dev*, 2005, 9(3):253.
- [4] CAREY J S, LAFFAN D, THOMSON C, et al. Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules [J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2006, 4(12):2337.
- [5] MASCHARAK P K. Structural and functional models of nitrile hydratase [J]. *Coord Chem Rev*, 2002, 225(1/2):201.
- [6] DOWNS E L, TYLERD R. Nanoparticle catalysts for nitrile hydration [J]. *Coord Chem Rev*, 2014, 280:28.
- [7] VEISI H, MALEKI B, HAMELIAN M, et al. Chemoselective hydration of nitriles to amides by hydrated ionic liquid (IL) tetrabutylammonium hydroxide (TBAH) as a green catalyst [J]. *RSC Adv*, 2015(5):6365.
- [8] YASUDA K, OBORA Y. NbCl<sub>5</sub>-mediated amidation of olefins with nitriles to secondary amides [J]. *J Organomet Chem*, 2015, 775:33.
- [9] KUKUSHKIN V Y, POMBEIRO A J L. Metal-mediated and metal-catalyzed hydrolysis of nitriles [J]. *Inorganica Chimica Acta*, 2005, 358(1):1.
- [10] KUKUSHKIN V Y, POMBEIRO A J L. Additions to metal-activated organonitriles [J]. *Chem Rev*, 2002, 102(5):1771.
- [11] GARCÍA-ÁLVAREZ R, FRANCO J, TOMÁS-MENDIVIL E, CROCHET P, et al. Metal-catalyzed nitrile hydration reactions: the specific contribution of ruthenium [J]. *J Organomet Chem*, 2014, 771:93.
- [12] BRENO K L, PLUTH M D, TYLER D R. Organometallic chemistry in aqueous solution: hydration of nitriles to amides catalyzed by a water-soluble molybdocene, (MeCp)<sub>2</sub>Mo(OH)(H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup> [J]. *Organometallics*, 2003, 22(6):1203.
- [13] AHMED T J, ZAKHAROV L N, TYLER D R. Organometallic catalysis in aqueous solution: the hydrolytic activity of a water-soluble ansa-molybdocene catalyst [J]. *Organometallics*, 2007, 26(21):5179.
- [14] FUNG W K, HUANG X, LOK M, et al. Dihydrogen-bond-promoted catalysis: catalytic hydration of nitriles with the indenylruthenium hydride complex (η<sup>5</sup>-C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>)Ru(dppm)h(dppm)bis(diphenylphosphino)methane [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(38):11539.
- [15] LEUNG C W, ZHENG W X, ZHOU Z Y, et al. Mechanism of catalytic hydration of nitriles with hydrotris(pyrazolyl)borate (tp)ruthenium complexes [J]. *Organometallics*, 2008, 27(19):4957.
- [16] YAMAGUCHI K, MATSUSHITA M, MIZUNO N. Efficient hydration of nitriles to amides in water, catalyzed by ruthenium hydroxide supported on alumina [J]. *Angew Chem*, 2004, 116(12):1602.
- [17] YIC S, ZECZYCKI T N, LINDEMAN S V. Kinetic, spectroscopic, and x-ray crystallograph-



- ic evidence for the cooperative mechanism of the hydration of nitriles catalyzed by a tetranuclear ruthenium- $\mu$ -oxo- $\mu$ -hydroxo complex [J]. *Organometallics*, 2008, 27(9): 2030.
- [18] MARTÍN M, HORVÁTH H, SOLA E, et al. Water-soluble triisopropylphosphine complexes of ruthenium (II): synthesis, equilibria, and acetonitrile hydration [J]. *Organometallics*, 2009, 28(2): 561.
- [19] ŠŤMEJKAL T, BREIT B. Self-assembled bidentate ligands for ruthenium-catalyzed hydration of nitriles [J]. *Organometallics*, 2007, 26(9): 2461.
- [20] CADIerno V, FRANCOS J, GIMENO J. Selective ruthenium-catalyzed hydration of nitriles to amides in pure aqueous medium under neutral conditions [J]. *Chemistry—A European Journal*, 2008, 14(22): 6601.
- [21] GARCIA-GARRIDO S E, FRANCOS J, CADIerno V, et al. Chemistry by nanocatalysis: first example of a solid-supported rapt complex for organic reactions in aqueous medium [J]. *ChemSusChem*, 2011, 4(1): 104.
- [22] GARCÍA-ÁLVAREZ R, DíEZ J, CROCHET P, et al. Arene-ruthenium (II) complexes containing amino-phosphine ligands as catalysts for nitrile hydration reactions [J]. *Organometallics*, 2010, 29(17): 3955.
- [23] CADIerno V, DíEZ J, FRANCOS J, et al. Bis(allyl) ruthenium (IV) complexes containing water-soluble phosphine ligands: synthesis, structure, and application as catalysts in the selective hydration of organonitriles into amides [J]. *Chemistry—A European Journal*, 2010, 16(32): 9808.
- [24] GARCÍA-ÁLVAREZ R, DíEZ J, CROCHET P, et al. Arene-ruthenium (II) complexes containing inexpensive tris(dimethylamino) phosphine: highly efficient catalysts for the selective hydration of nitriles into amides [J]. *Organometallics*, 2011, 30(20): 5442.
- [25] GARCÍA-ÁLVAREZ R, ZABLOCKA M, CROCHET P, et al. Thiazolyl-phosphine hydrochloride salts: effective auxiliary ligands for ruthenium-catalyzed nitrile hydration reactions and related amide bond forming processes in water [J]. *Green Chemistry*, 2013, 15(9): 2447.
- [26] TOMÁS-MENDIVIL E, SUÁREZ F J, DíEZ J, et al. An efficient ruthenium (IV) catalyst for the selective hydration of nitriles to amides in water under mild conditions [J]. *Chem Commun*, 2014, 50(68): 9661.
- [27] OSHIKI T, YAMASHITA H, SAWADA K, et al. Dramatic rate acceleration by a diphenyl-2-pyridylphosphine ligand in the hydration of nitriles catalyzed by Ru(acac)<sub>2</sub> complexes [J]. *Organometallics*, 2005, 24(26): 6287.
- [28] MURANAKA M, HYODO I, OKUMURA W, et al. 2-Diphenylphosphanyl-4-pyridyl (dimethyl) amine as an effective ligand for the ruthenium (II) complex catalyzed homogeneous hydration of nitriles under neutral conditions [J]. *Catalysis Today*, 2011, 164(1): 552.
- [29] BOLYOG-NAGY E, UDVARDY A, JOóF, et al. Efficient and selective hydration of nitriles to amides in aqueous systems with Ru(II)-phosphatropine catalysts [J]. *Tetrahedron Letters*, 2014, 55(26): 3615.
- [30] MATSUOKA A, ISOGAWA T, MORIOKA Y, et al. Hydration of nitriles to amides by a chitin supported ruthenium catalyst [J]. *RSC Adv*, 2015, 5(16): 12152.
- [31] DJOMAN M C K B, AJJOU A N. The hydration of nitriles catalyzed by water-soluble rhodium complexes [J]. *Tetrahedron Letters*, 2000, 41(25): 4845.

- [32] GOTO A, ENDO K, SAITO S. RhI-catalyzed hydration of organonitriles under ambient conditions [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47(19): 3607.
- [33] DAW P, SINHA A, RAHAMAN S M W, et al. Bifunctional water activation for catalytic hydration of organonitriles [J]. *Organometallics*, 2012, 31(9): 3790.
- [34] KIM J H, BRITTEN J, CHIN J. Kinetics and mechanism of a cobalt ( III ) complex catalyzed hydration of nitriles [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1993, 115(9): 3618.
- [35] KIM H S, KIM S H, KIM J N. Highly efficient Pd-catalyzed synthesis of nitriles from aldoximes [J]. *Tetrahedron Letters*, 2009, 50(15): 1717.
- [36] KIM E S, KIM H S, KIM J N. An efficient Pd-catalyzed hydration of nitrile with acetaldoxime [J]. *Tetrahedron Letters*, 2009, 50(24): 2973.
- [37] HIRANO T, UEHARA K, KAMATA K, et al. Palladium( II ) containing  $\gamma$ -keggin silicodetungstate that efficiently catalyzes hydration of nitriles [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2012, 134(14): 6425.
- [38] RAMON R S, MARION N, NOLAN S P. Gold activation of nitriles: catalytic hydration to amides [J]. *Chemistry—A European Journal*, 2009, 15(35): 8695.
- [39] MITSUDOME T, MIKAMI Y, MORI H, et al. Supported silver nanoparticle catalyst for selective hydration of nitriles to amides in water [J]. *Chemical Communications*, 2009 (22): 3258.
- [40] KISS A, HELL Z. A heterogeneous catalytic method for the conversion of nitriles into amides using molecular sieves modified with copper ( II ) [J]. *Tetrahedron Letters*, 2011, 52: 6021.
- [41] MA X Y, HE Y, HU Y L, et al. Copper ( II )-catalyzed hydration of nitriles with the aid of acetaldoxime [J]. *Tetrahedron Letters*, 2012, 53(4): 449.
- [42] KOPYLOVICH M N, KUKUSHKIN V Y, HAUKKA M, et al. Zinc ( II )/ketoxime system as a simple and efficient catalyst for hydrolysis of organonitriles [J]. *Inorganic Chemistry*, 2002, 41(18): 4798.
- [43] TAMURA M, WAKASUGI H, SHIMIZU K, et al. Efficient and substrate-specific hydration of nitriles to amides in water by using a  $\text{CeO}_2$  catalyst [J]. *Chemistry—A European Journal*, 2011, 17(41): 11428.
- [44] TAMURA M, SHIMIZU K, SATSUMA A.  $\text{CeO}_2$ -catalyzed transformations of nitriles and amides [J]. *Chemistry Letters*, 2012, 41(11): 1397.
- [45] TAMURA M, TONOMURA T, SHIMIZU K, et al. Transamidation of amides with amines under solvent-free conditions using a  $\text{CeO}_2$  catalyst [J]. *Green Chemistry*, 2012, 14(3): 717.
- [46] TAMURA M, TONOMURA T, SHIMIZU K, et al.  $\text{CeO}_2$ -catalysed one-pot selective synthesis of esters from nitriles and alcohols [J]. *Green Chemistry*, 2012, 14(4): 984.