

胺-胺氧化偶联合成亚胺的研究进展

刘 迪* 张成慧 韩 楠 杜萌萌
张效露 赵朋杉 杨 萍
(山东科技大学化学与环境工程学院 青岛 266590)

摘要 亚胺是一类性质活泼的中间体且具有很好的抗菌作用, 因而受到广泛关注. 胺-胺氧化偶联合成亚胺的路线由于具有原子经济性高和对环境友好等优点, 已成为研究的热点. 主要从催化剂及其催化机理两方面对胺-胺氧化偶联合成亚胺的研究进展进行综述. 分别对贵金属、非贵金属、光催化、仿生催化以及聚苯胺、氧化石墨、偶氮二异丁腈等体系催化的胺-胺氧化偶联合成亚胺反应进行了详细地介绍, 重点论述了各种催化剂的催化性能、优缺点和底物适用范围, 还对主要催化体系的催化机理作了分析. 需要指出, 尽管目前胺-胺氧化偶联合成亚胺的催化剂研究已有了较大的发展, 但在一定程度上依然存在着催化剂成本高, 反应条件苛刻, 对胺-胺交叉氧化偶联反应的催化性能较低, 以及需要使用特定氧化剂、碱性助剂和溶剂等缺点. 最后, 基于胺-胺氧化偶联合成亚胺路线存在的问题, 指出了该领域的研究方向.

关键词 胺; 氧化偶联; 亚胺; 过渡金属催化; 光催化; 仿生催化

Progress in Oxidative Coupling of Amines to Imines

Liu, Di* Zhang, Chenghui Han, Nan Du, Mengmeng Zhang, Xiaolu
Zhao, Pengshan Yang, Ping

(College of Chemical and Environmental Engineering, Shandong University of Science and Technology, Qingdao 266590)

Abstract Imines are a class of active intermediates and have good antibacterial activity, therefore, they have received the extensive concern of scientists. Since the preparation method of imines by oxidative coupling of amines has the advantages of high atom economy and environmental friendliness, it has become a research hotspot. The recent progress in oxidative coupling of amines to imines is summarized from two aspects: catalyst and catalytic mechanism in this article. We introduced all kinds of catalytic systems in detail such as noble metal, non-noble metal, photocatalysis, biomimetic catalysis, poly aniline, graphite oxide, and azobisisobutyronitrile (AIBN). The catalytic performance, advantages and drawbacks and applicability of which are highlighted. And the catalytic mechanisms of the main catalytic systems are also discussed. It should be pointed out that these catalytic systems for oxidative coupling of amines to imines showed varying degrees of success as well as limitations like high cost of catalyst, harsh reaction condition, use of oxidant, alkaline additives and/or toxic organic solvents. Finally, based on the existential problems for oxidative coupling of amines to imines, the research directions in this field are predicted.

Keywords amines; oxidation coupling; imines; transition-metal catalysis; photocatalysis; biomimetic catalysis

亚胺是羰基上的氧原子被氮原子取代后所形成的有机化合物, 是一类性质活泼的中间体, 能够发生还原、加成、缩合和环加成等一系列的反应. 另外, 亚胺类化合物具有很好的抗菌作用, 它的药理学活性和生物学活性使其在医药和生物领域得到广泛的关注^[1~3]. Yu等^[4]首次由 Schiff 通过胺与羰基化合物共沸缩合的方法制备亚胺. 在反应中首先 N 的孤对电子进攻羰基(醛羰

基或酮羰基)基团上带有正电荷的碳原子, 发生亲核加成反应, 生成中间产物 α -氨基醇, 然后进一步脱水形成亚胺. 而中间产物 α -氨基醇的生成是一个可逆反应, 所以要加入 Lewis 酸或脱水剂促进中间产物的脱水. 该方法原子经济性低, 操作麻烦, 对环境污染严重. 另外由于醛或酮等羰基化合物较为活泼, 会导致一些副反应的发生, 使得亚胺的产率较低. 因此, 迫切需要改进亚胺

* Corresponding author. E-mail: ld002037132@163.com

Received January 9, 2018; revised February 9, 2018; published online February 11, 2018.

Project supported by the Open Foundation of the State Key Laboratory of Bioactive Seaweed Substances (No. SKL-BASS1723).

海藻活性物质国家重点实验室开放基金(No. SKL-BASS1723)资助项目.

的合成方法是目前有机合成和化工生产领域的课题之一。近年来,一些新兴的合成亚胺方法发展起来,如硝基化合物加氢偶联合成亚胺^[5,6]、胺与醇的氧化缩合反应合成亚胺^[7,8]、仲胺的氧化脱氢反应合成亚胺^[9]等。然而,这些方法常常需要昂贵的等化学计量的试剂或毒性较大的反应物料,并且会产生等化学计量的副产物,因此难以真正地应用于工业生产。

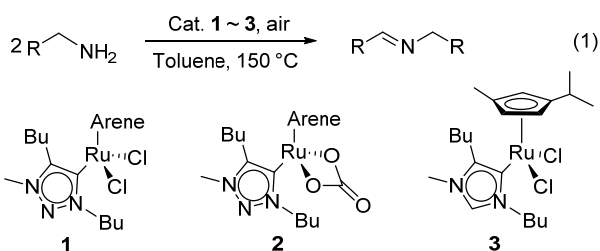
由亚胺的结构可知,胺-胺氧化偶联合成亚胺是较为理想方法之一。由于胺来源广泛,理论上胺可任意组合生成多种亚胺,且反应原子经济性高,对环境友好。因此,胺-胺氧化偶联合成亚胺的方法已经成为当前研究的热点。本文主要从催化剂及其催化机理两方面对胺-胺氧化偶联合成亚胺的研究进展进行综述。

1 过渡金属催化

1.1 贵金属催化

1.1.1 钌催化剂

1996年, Bailey等^[10]首次报道了以反式[Ru⁴⁺(tmp)-(O)₂] (tmp=5,10,15,20-四甲基卟啉二价阴离子)配合物作为催化剂催化胺-胺氧化偶联合成亚胺。当胺为二级胺时,产物为亚胺且产率接近100%,而伯胺和脂肪胺氧化的产物是腈。在 Bailey 的开拓性工作报道不久, Albrecht等^[11]用杂环卡宾(NHC)配体替代 tmp 制备了一系列如 Eq. 1 所示的“[Ru²⁺(η⁶-arene)(NHC)]”配合物,实现了胺-胺氧化偶联合成亚胺。结果显示,含 NHC 配合物的催化剂 **3** 具有最高的催化活性(95%),主要原因在于卡宾配体表现出明显的离子特性,可容纳正负电荷,与金属配位影响电子轨道排布,有效地影响金属的氧化态,对催化效果有明显的影响,同时,卡宾配体对氧化反应具有很高的稳定性。含三唑基配合物的催化剂 **1** 的催化活性略低于催化剂 **3**, 延长反应时间产率也能达到95%。与此相反,含碳酸盐配合物的催化剂 **2** 对该反应却没有催化活性,原因可能是碳酸配体不利于与胺形成配合物。该催化体系对芳香胺和脂肪胺均适用,但脂肪胺的反应速率较慢且产率相对较低。



Doctorovich等^[12]采用钌配合物[Ru(bpy)₂(NO)Cl]²⁺ (bpy=联二吡啶)作为催化剂成功地催化苄胺氧化偶联

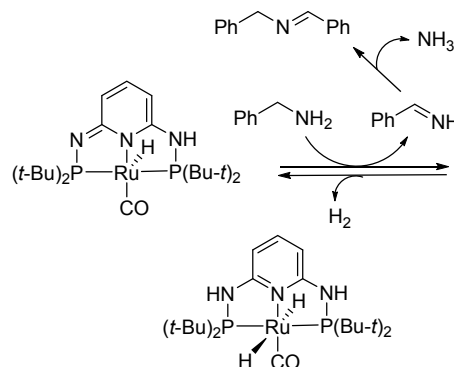
合成亚胺,但大多数底物会有副产物腈的生成。为了解决腈副产物生成这一问题, Huang等^[13]制备了吡啶类钳型钌配合物,成功地催化胺-胺氧化偶联合成亚胺。这种钳型结构不仅能够提高苄胺的转化率,避免了副产物腈的生成,而且含取代基的苄胺也能转化为具有良好产率的亚胺(表 1)。该方法提供了在无碱和无氧条件下将苄胺选择性氧化成相应的亚胺的直接策略。同时,作者提出了如 Scheme 1 所示的反应机理。首先苄胺在催化剂的作用下脱氢生成中间体亚胺,中间体亚胺与另一分子苄胺反应并释放出氨气得到目标产物亚胺。然而,作者在文中对胺-胺之间的交叉缩合反应未作考察。而 Zhang等^[14]同样采用钌配合物[Et₃NH]₂[Ru(dipic)Cl₃]作为催化剂在无溶剂条件下,除了考察胺的自身偶联还研究了胺的交叉偶联缩合。实验结果表明,苄胺与含给电子和弱吸电子取代基的苄胺交叉偶联取得了良好产率的不对称亚胺,且与脂肪胺的交叉偶联能以100%的选择性获得不对称亚胺;另外该催化剂的制备也较为简单,可以很容易地由 RuCl₃、三乙胺和 2,6-吡啶二羧酸(dipicH₂)为原料合成。

表 1 钌配合物催化脱氢形成亚胺

Table 1 Dehydrogenative imine formation catalyzed by ruthenium complexes

$2R-NH_2 \xrightarrow[\text{Solvent}]{\text{Ru complex}} R-N=N-R (+H_2 + NH_3)$		
Entry	R	Yield ^a /%
1	Ph	93
2	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	65
3	<i>m</i> -Me-C ₆ H ₄	80
4	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	83

^a ¹H NMR yields.



图式 1 钌催化剂 **1** 催化的苄胺自偶联生成亚胺反应的机理
Scheme 1 Mechanism for the homocoupling of primary amine to imine catalyzed by ruthenium catalysts

1.1.2 金催化剂

钌催化胺-胺氧化合成亚胺的进展开启了研究者对金催化胺-胺氧化偶联反应的研究。2007年, Angelici等^[15]首次报道了以金粉(粒径约 103 nm)为催化剂催化

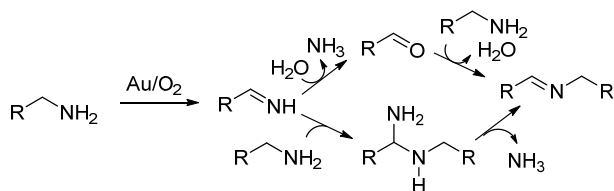
胺-胺氧化偶联合成亚胺。同时,他们还制备了氧化铝负载的金催化剂作了对比试验,发现在相同的实验条件下,5 mg Au/Al₂O₃ 催化剂的催化效果优于 1 g 金粉催化剂的催化效果(表 2),这主要是由于 Al₂O₃ 负载后可以有效地分散金颗粒,减小金粒径(4~20 nm),提高金的利用率。金催化剂对苄胺和含给电子基的苄胺均能以高转化率获得相应的亚胺,但不适用于含吸电子基的苄胺和脂肪胺的氧化反应^[16]。同时,作者根据实验结果推测了胺-胺氧化偶联的反应途径(Scheme 2)。首先在金催化下胺氧化脱水生成中间体 RCH=NH,然后中间体进一步与第二分子伯胺或水反应,最后生成目标产物亚胺。但作者没有给出确切的实验证据来区分这两种途径。

表 2 金催化伯胺有氧化合成亚胺

Table 2 Gold-catalyzed aerobic oxidation of primary amines to imines

2R-NH ₂ $\xrightarrow[\text{toluene, 100 } ^\circ\text{C, 24 h}]{\text{Au/Al}_2\text{O}_3 \text{ or Au (power), O}_2 \text{ (101 kPa)}}$ R ₂ C=N-R		Yield ^a /%	
Entry	R	Au powder cat.	Au/Al ₂ O ₃ cat.
1	Ph	56	92
2	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	61	96
3	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	7	59
4	C ₅ H ₁₁	5	29

^a Gold powder (1 g); ^b 5% Au/Al₂O₃.



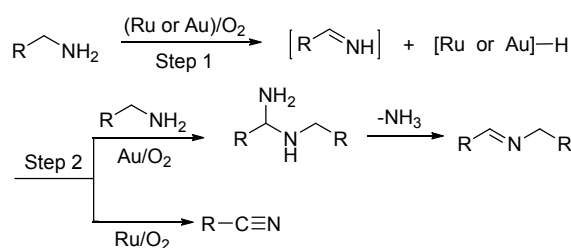
图式 2 金催化有氧化伯胺合成亚胺的反应途径

Scheme 2 Proposed reaction pathways for the gold-catalyzed aerobic oxidation of primary amines to imines

Garcia 等^[17]也对负载型金催化剂进行了研究,发现金的颗粒大小显著地影响催化剂催化性能,亚胺产率随着纳米颗粒平均粒径的减小而呈指数增长。在相同的反应条件下,负载在 TiO₂ 上的金原子簇(3.5 nm)催化剂可以将苄胺以高转化率获得相应的亚胺,而用金原子簇颗粒大小为 25 nm 的 Au/TiO₂ 催化剂却未能实现这一转化。此外,载体也是影响催化性能的重要因素。与 Au/TiO₂ 催化剂相比,以活性炭为载体的金催化剂(0.8% Au/C)催化该反应的反应速率提高了一个数量级,仅需 1 h 转化率就可达到 99%。同时, Au/C 催化剂对杂环胺的自身氧化偶联和苄胺与缺 α -氢原子的胺(苄胺或叔丁胺)的交叉氧化偶联均具有较好的催化效果。作者还制备了 Au/CeO₂ 和 Au/PSt 催化剂用于催化胺-胺氧化偶联合成亚胺,并对比了催化活性^[18]。当反应进行 24 h 时,两种

催化剂表现出了相同的催化活性,而反应进行 4 h 时, Au/CeO₂ 催化剂的催化活性远高于 Au/PSt 催化剂,表明 Au/CeO₂ 具有较短的诱导期。

综合上述对钌和金催化剂的研究可以发现,钌往往会有副产物腈的生成而金的主要产品是亚胺,基于此实验结果,研究者对钌和金的催化机理进行了总结(Scheme 3)^[19]。首先,胺通过 β -氢化物的消除得到中间产物亚胺,在钌催化作用下,亚胺中间体 β -氢化物二次消除得到的主要是腈;而在金催化作用下,亚胺中间体的二次 β -氢化物消除反应很难发生,易与另一分子胺偶联合成主要产物亚胺。也有文献报道生成的腈还可进一步被还原为亚胺中间体,然后亚胺中间体进一步与胺反应生成亚胺并释放出氨气^[20,21]。显然,贵金属催化体系下的催化机制并不是十分明确,尚需进一步研究。



图式 3 钌与金催化氧化胺的机理途径

Scheme 3 Possible mechanistic pathways for ruthenium- versus gold-catalyzed oxidation of amines

1.2 非贵金属催化

1.2.1 铜催化剂

铜是地壳中最丰富的元素之一,价廉易得。Patil 等^[22]首次报道了在无溶剂条件下,以空气作为氧化剂,用低负载量的 Cu^I 催化剂催化胺-胺氧化偶联合成亚胺。该催化剂对于自身和交叉氧化偶联均表现出较好的催化活性(表 3 和 4),底物的取代基(吸电子基和给电子基)和空间阻碍对亚胺的产率有较大的影响。然而,在自身氧化缩合中,大多数情况下会有 5%~22%的副产物腈生成。随后,作者又采用铜粉作为催化剂代替氯化亚铜在氧气条件下催化胺-胺氧化偶联合成亚胺^[23],发现以铜粉为催化剂可有效避免腈的生成,且该催化剂的底物适用范围较广,对含有给电子和吸电子取代基的苄胺、仲胺、环状仲胺、脂肪族伯胺和芳杂环胺等均有催化活性。

Patil 课题组基于其对 Cu^I 和铜粉催化剂催化胺-胺氧化偶联合成亚胺的深入研究,提出了可能的催化机理,如 Scheme 4^[24]。第一步是通过铜与胺的氧化加成生成铜(II)-胺络合物(Scheme 4A),然后铜从铜(II)-胺络合物中被还原脱除得到亚胺中间体 **I**,如路径 1 (Scheme

表3 铜催化剂催化苄胺有氧氧化合成亚胺

Table 3 Copper-catalyzed aerobic oxidation of benzylic amines to imines

Entry	R	Yield ^a /%	2 : 3 ^c
1	Ph	88	93 : 7
2	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	94	85 : 15
3	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄	84	80 : 20
4	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	92	78 : 22
5	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	84	86 : 14
6	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	89	95 : 5
7	<i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄	85	89 : 11
8	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	90	99 : 1
9	<i>o</i> -F-C ₆ H ₄	52 ^b	100 : 0
10	<i>m</i> -F-C ₆ H ₄	54 ^b	100 : 0
11	C ₅ H ₁₁	50	—

^a Yields of isolated imines. ^b Rest of starting benzylamine was recovered.^c Selectivity determined by ¹H NMR

4B), 中间体 **I** 与另一分子胺反应获得最终产品亚胺; 路径 2 是在水的作用下中间体 **I** 部分水解生成醛, 醛和胺进一步缩合得到亚胺。

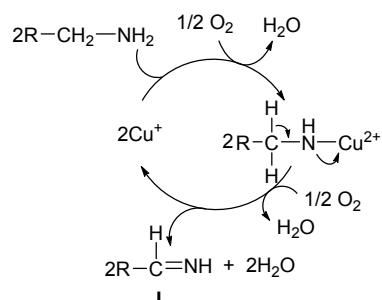
表4 不对称亚胺的合成

Table 4 Synthesis of unsymmetrical imines

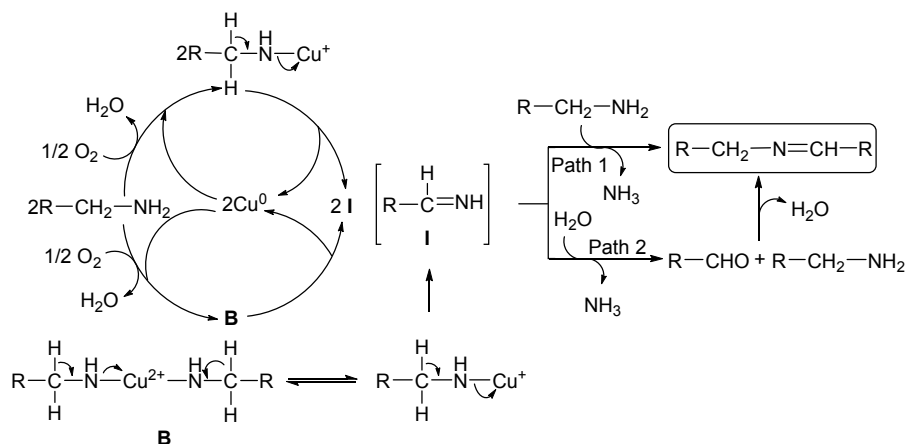
Entry	R ²	Yield/%	unsym./sym.
1	Ph	78	23 : 77
2	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	86	86 : 14
3	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	82	17 : 83
4	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	93	33 : 67
5	<i>m</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	97	0 : 100
6	<i>o</i> -Me-C ₅ H ₃ N	94	0 : 100
7	C ₆ H ₁₃	78	56 : 44

另外, Hu 等^[25]发展了以空气为氧化试剂, 采用碱性助剂 2,2,6,6-四甲基哌啶-*N*-氧化物(TEMPO)与溴化铜(II)协同催化胺-胺氧化缩合生成亚胺。值得一提的是, 该催化系统除了可用于自身缩合, 还对交叉氧化反应也表现出较好的催化效果(表 5)。除了 CuBr₂ 外, CuI 也可与 TEMPO 协同作用催化胺-胺氧化偶联合成亚胺^[26]。作者研究发现, 该催化体系不但可催化各种取代基的苄

A) Cu(I)Cl catalyzed mechanism



B) Cu(0) powder catalyzed mechanism



图式4 铜催化伯胺有氧氧化生成亚胺的可能机制

Scheme 4 Possible mechanism for the copper-catalysed aerobic oxidation of primary amines to give imines

表 5 CuBr₂/TEMPO 催化苄胺与苯胺类氧化偶联Table 5 CuBr₂-TEMPO catalyzed oxidative coupling of benzylamines with anilines

$\text{R}^1\text{CH}_2\text{NH}_2 + \text{R}^2\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{solvent, air, 45 } ^\circ\text{C}]{7.5 \text{ mol\% CuBr}_2, 7.5 \text{ mol\% TEMPO}} \text{R}^1\text{CH}=\text{N}-\text{R}^2$			
Entry	R ¹	R ²	Conv. ^a /%
1	Ph	Ph	48
2	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	Ph	58
3	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	Ph	64
4	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	Ph	44
5	Ph	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄	66
6	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄	55
7	Ph	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	73
8	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	78
9	Ph	2,6-Me ₂ -C ₆ H ₃	n.r.

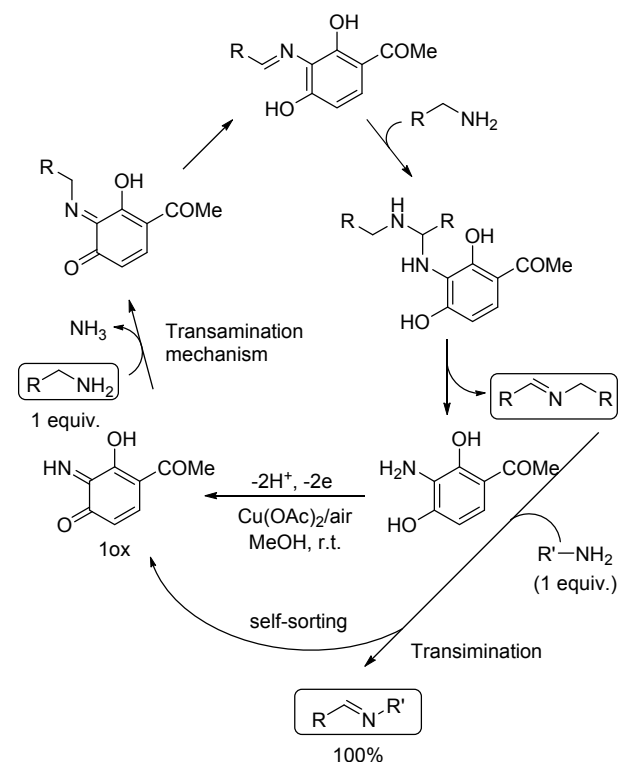
^a Conversion determined by GC using dodecane as an internal standard. n.r. = no reaction.

胺以高转化率和高选择性合成亚胺，还适用于二苄胺和一些环胺自身氧化偶联合成亚胺。

在胺-胺氧化偶联合成亚胺的反应中，胺的交叉偶联普遍存在底物适用范围窄且产率低的现象，针对这一问题，Largeron 等^[27]采用有机催化剂邻亚氨基醌(1_{ox})和 Cu^{II} 金属协同催化胺-胺氧化偶联合成亚胺。邻亚氨基醌能够辅助 Cu^{II} 激活伯胺的 α-C—H 键，促进伯胺氧化为醛，并进一步反应生成亚胺。该催化系统广泛适用于多种苄基胺及含硫和氧原子的杂环胺与 1-乙基丙胺交叉氧化偶联且能够高选择性、高收率地生成相应的不对称亚胺。同时，作者提出了可能的反应机理，如 Scheme 5。首先，底物与邻亚氨基醌缩合生成亚氨基醌中间体并释放出氨气，中间体异构化形成亚氨基苯醌，接着与底物反应生成缩醛胺，缩醛胺还原分解生成产品亚胺和氨基对苯二酚。亚胺还可与其他类型胺通过转氨作用进一步烷基化得到交叉偶联产物。

铜的络合物也被用于胺-胺氧化偶联合成亚胺，Gu 等^[28]就利用红铜与有机配体制备了铜络合物催化胺-胺氧化偶联反应。研究发现可以通过有机配体调控最终产物，当 1,10-邻菲罗啉作为有机配体时获得的产品是亚胺，而在相同条件下以异喹啉作为有机配体时获得的产品是腈。

以上报道的铜系催化剂大多为均相催化剂难以分离重复利用。Jones 等^[29]研究了复合型 CuO/CeO₂ 多相催化剂，该催化剂易于分离，可回收利用。作者研究发现 CuO 和 CeO₂ 单独存在时均具有催化活性胺-胺氧化偶联反应活性，但复合型 CuO/CeO₂ 催化剂催化该反应时表现出更高的催化活性，在整个反应中 CuO 起主要的催化作用，而 CeO₂ 的存在可催化胺的氧化脱水，从而促进反应的进行。

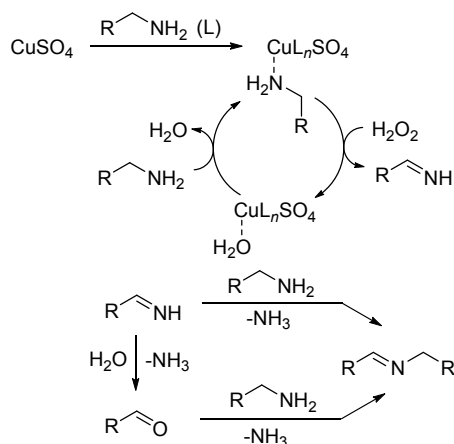


图式 5 Cu(OAc)₂/1_{ox} 催化伯胺交叉偶联反应的可能两步机制
Scheme 5 Proposed overall two-step mechanism for the Cu(OAc)₂/1_{ox}-mediated cross-coupling of primary amines

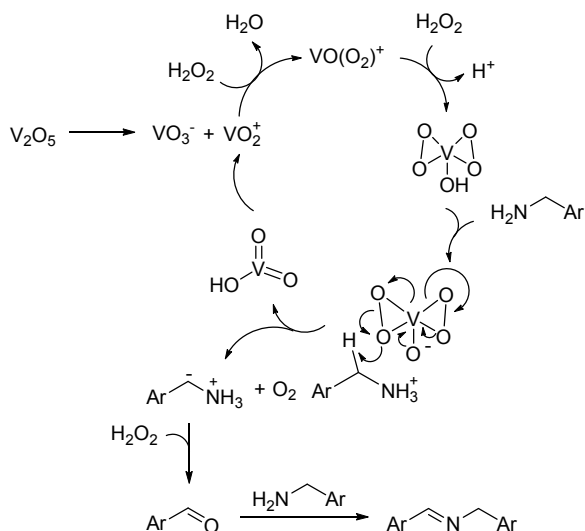
氧化试剂对胺-胺氧化偶联合成亚胺的反应有重要的影响，空气或氧气为氧化剂，由于方便易得，成为研究者首选。除此之外，Marui 等^[30]报道了将 H₂O₂ 为氧化剂用于胺-胺氧化偶联合成亚胺。H₂O₂ 氧化性强于空气使反应可在较温和的条件下进行，该反应以 CuSO₄ 为催化剂，水为溶剂，环境友好。作者提出了可能的反应途径(Scheme 6)。首先，通过胺与 CuSO₄ 的反应形成胺络合物，此络合物与 H₂O₂ 反应产生中间体亚胺，中间体亚胺和另一分子胺直接反应得到最终产物亚胺，或通过水解放出氨气得到酮，酮进一步与另一分子胺反应得到最终产物亚胺。

1.2.2 钒催化剂

Li 等^[31]成功实现了以廉价而稳定的氧化钒为催化剂催化胺-胺氧化偶联合成亚胺，但是对于含给电子基团(Me, OMe 和 OAc)的苄胺和 1-三甲胺未能获得相应的亚胺，而是得到醛，作者以此提出了如 Scheme 7 所示的 V₂O₅ 催化的胺-胺氧化偶联合成亚胺反应的可能机理。V₂O₅ 电离后，被 H₂O₂ 氧化成黄色物质 HOV(O₂)₂，酸性 HOV(O₂)₂ 与苄胺形成盐，其中一个氧与苄基的氢作用使苄基去质子化生成苄型阴离子，苄型阴离子被 H₂O₂ 氧化成醛，醛与另一分子苄胺作用得到亚胺产品。



图式 6 在 H_2O_2 作用下 CuSO_4 催化伯胺氧化的可能催化机理
Scheme 6 A possible catalytic mechanism for the CuSO_4 -catalyzed oxidation of primary amines with H_2O_2



图式 7 苯胺氧化的可能机制

Scheme 7 A plausible mechanism for the oxidation of benzylamine

Wang 等^[32]报道了钒络合物 $(\text{HQ})_2\text{V}^{\text{V}}(\text{O})(\text{O}^i\text{Pr})$ 催化的胺-胺氧化偶联合成亚胺反应. 反应可在非常温和的条件下进行且不需要任何添加剂或促进剂. 该催化剂不仅适用于芳香胺而且对于合成含杂原子的亚胺也有催化活性, 但不适用于正己胺. 另外, Ogawa 等^[33]使用氧化钒络合物 $\text{VO}(\text{Hhpic})_2$ (H_2hpic =3-羟基吡啶甲酸)作为催化剂在有氧条件下胺-胺氧化合成亚胺. 该催化剂可在离子液体中显示了优异的重复利用性, 可重复使用到第 8 次而催化活性没有明显下降.

除了氧化钒和钒的络合物外, 一些钒和钼的混合物也被报道用于胺-胺氧化偶联合成亚胺^[34-36], 其中这些混合物中, NPV_6Mo_6 表现出最优的催化活性, 这些催化剂的一个重要优势是它们在强氧化条件下依然很稳定.

1.2.3 钴催化剂

Nishinaga 等^[37]钴配合物催化体系催化伯胺合成亚胺. 作者研究了不同配体结构的钴基催化剂的催化性能 (图 1), 结果显示配体的结构对催化剂的活性有着重要的影响 (表 6).

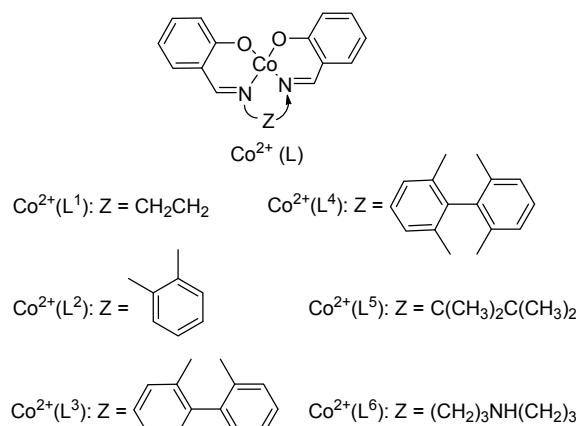


图 1 $[\text{Co}^{2+}(\text{salen})]$ 配体结构

Figure 1 $[\text{Co}^{2+}(\text{salen})]$ ligand structures

表 6 在 TBHP 作用下 $\text{Co}^{2+}(\text{L})$ 催化苯胺氧化成亚胺

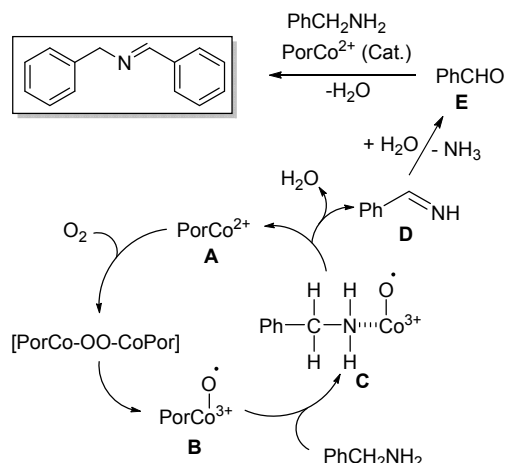
Table 6 $\text{Co}^{2+}(\text{L})$ catalyzed oxidation of benzylic amines to imines with TBHP

Entry	Catalyst	Yield ^a /%
1	$\text{Co}^{2+}(\text{L}^1)$	95.4
2	$\text{Co}^{2+}(\text{L}^2)$	93.8
3	$\text{Co}^{2+}(\text{L}^3)$	31.0
4	$\text{Co}^{2+}(\text{L}^4)$	16.6
5	$\text{Co}^{2+}(\text{L}^5)$	95.6 ^b
6	$\text{Co}^{2+}(\text{L}^6)$	0.90

^a Yields of isolated imines. ^b Reaction time: 1.5 h.

Zhao 等^[38]研究了 $\text{CoTPP}(\text{CF}_3)_4$ 催化苯胺在氧气存在下氧化偶联合成亚胺, 发现该催化剂对胺自身氧化偶联可以以较高产率获得亚胺, 催化剂催化活性受配体类型和溶剂的影响较大. 作者提出了可能的反应机理, 如 Scheme 8. $\text{CoTPP}(\text{CF}_3)_4$ 与氧反应生成活性中间体 **B**, 中间体 **B** 与苯胺配位生成中间体 **C**, 随后将其转化为席夫碱中间体 **D**, 在 H_2O 的诱导下, 该亚胺中间体 **D** 水解释放出 NH_3 分子形成苯甲醛 **E**, **E** 与另一分子苯胺反应得到所需的亚胺产物, 并释放一分子 H_2O .

由以上文献报道可以看出, 尽管钴络合物催化剂显示了较好的催化活性, 但其制备复杂, 催化剂难以回收利用, 成本高. 基于此情况, 本课题组^[39]发展了一种 SiO_2 材料负载的 N 掺杂碳基钴催化剂 (Co-N-C/SiO_2) 并用于胺-胺氧化偶联合成亚胺. 由 X 射线光电子能谱分析 (XPS) 表征结果显示表面掺杂的氮原子与碳结合生成



图式 8 苄胺氧化偶联合成亚胺的机理

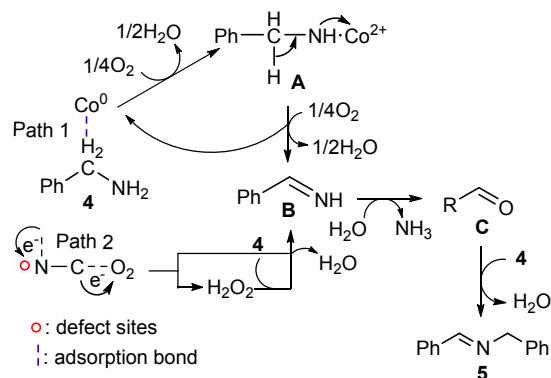
Scheme 8 Proposed mechanism of the oxidative coupling of benzylamines to imines

石墨型氮, 吡咯型氮和吡啶型氮三种形式. 该催化剂制备不使用昂贵的原料, 制备过程简单, 催化剂比表面积、孔容大, 颗粒分散均匀. Co-N-C/SiO₂ 可在无需任何助剂, 仅在空气气氛和无溶剂条件下高产率的获得亚胺, 具有很高的催化活性. 该催化剂不仅适用于胺的自身氧化缩合, 而且苄胺与脂肪胺的交叉偶联反应也具有较好的催化活性, 只是对脂肪胺的自身偶联的转化率较低(表 7). Co-N-C/SiO₂ 通过简单的过滤即可分离, 重复使用 5 次催化活性无明显的降低, 环境友好. 我们根据实验结果提出了较为合理的反应机理, 如 Scheme 9. 反应分为两种不同的途径: (1) Co 为活性相: 在 Co 和 O₂ 的作用下苄胺发生氧化反应脱水, 生成络合物 A, 然后 A 进一步氧化, 得到苄基亚胺 B, 同时钴在该步骤中再生. (2) N-C 作为活性相: 苄胺和分子氧都在 N-C 的缺陷位点上被活化, 随后转化成苄基亚胺和 H₂O₂ 中间体, H₂O₂ 可以与另一分子苄胺立即反应得到苄基亚胺 B. 这两种途径均通过胺的氧化脱水得到苄基亚胺 B, B 与

表 7 Co-N-C/SiO₂ 催化伯苄胺氧化成亚胺Table 7 Co-N-C/SiO₂ catalyzed oxidation of primary benzylic amines to imines

$2\text{R-CH}_2\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{air, 110 } ^\circ\text{C}]{8 \text{ mol\% Co-N-C/SiO}_2} \text{R-CH=N-R}$			
Entry	R	Conv. ^a /mol%	Selectivity ^b /mol%
1	C ₆ H ₅	99	100
2	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	96	100
3	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	97	100
4	<i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄	95	100
5	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	93	100
6	<i>n</i> -Pentyl	32	28
7	Cyclohexyl	13	62

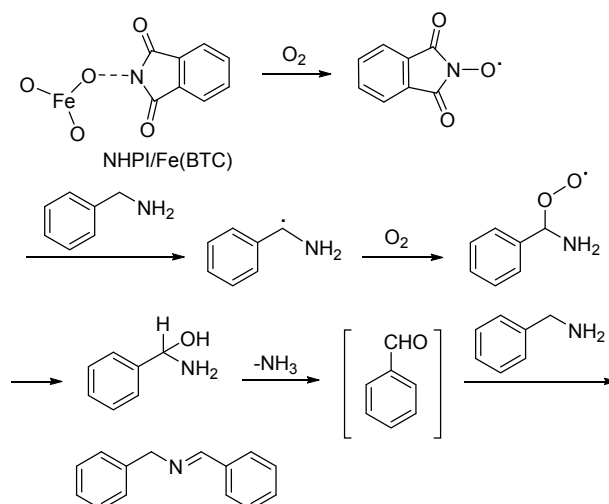
^a Determined by GC analysis; ^b Selectivity = yield/conversion.

图式 9 Co-N-C/SiO₂ 催化胺有氧氧化成亚胺的反应机理
Scheme 9 Proposed mechanism for the aerobic oxidation of amines to imines over Co-N-C/SiO₂

初始步骤中产生的 H₂O 反应, 得到醛 C 并释放出氨气, 随后醛与未反应的胺发生缩合反应, 得到最终产物 5.

1.2.4 铁催化剂

Garcia 等^[40]开发了一种含铁(III)基-有机骨架的 N-羟基邻苯二甲酰亚胺(NHPI)催化系统[NHPI/Fe(BTC)], 以氧气作为氧化剂, 在无溶剂条件下, 可以使各种苄胺(包括杂环胺)以高转化率和高选择性合成相应的亚胺, 但催化剂制备较复杂, 成本高且不适用于脂肪胺. 作者提出了以 NHPI/Fe(BTC)为催化剂催化胺-胺氧化偶联合成亚胺的催化机理. 如 Scheme 10 所示, 首先 NHPI/Fe(BTC)在氧气的作用下生成 N-氧自由基, N-氧自由基剥去苄位的 H 自由基形成 NHPI, 从而得到苄基自由基, 苄基自由基被氧气氧化后脱氨气生成醛, 醛与另一分子胺反应得到目标产物亚胺.



图式 10 胺的氧化制亚胺的合理机理

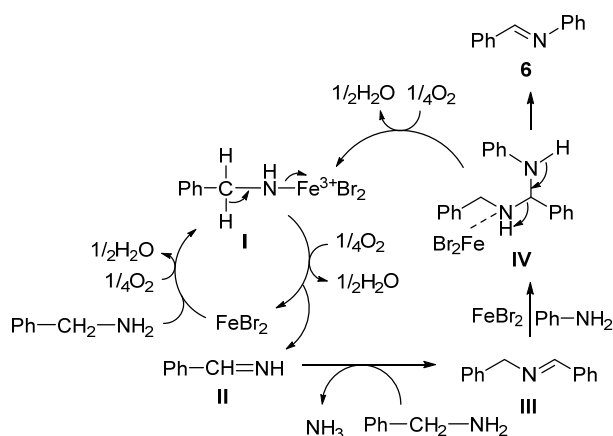
Scheme 10 Plausible mechanism for the oxidation of amine to amine

Xu 等^[41]采用廉价的 Fe(NO₃)₃ 与添加剂 TEMPO 作

为催化体系 $[\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/\text{TEMPO}]$ 用于催化胺-胺氧化偶联合成亚胺。该催化体系的通用性较强, 不仅可用于催化苄胺与苯胺交叉氧化偶联合成不对称亚胺, 而且还可用于醇与胺的有氧氧化合成亚胺。然而, 对于脂肪胺自身偶联反应, 活性不甚理想。

最近, Gopalaiah 等^[42]报道了更为简单廉价的溴化亚铁(II)催化剂(5 mol%)成功实现了胺-胺氧化偶联合成亚胺。该催化剂不仅可以催化各种苄胺自身氧化偶联以高转化率和高选择性转化为亚胺, 而且适用于各种苄胺与各种苯胺(萘胺)和脂肪胺交叉氧化偶联合成不对称亚胺, 同时也考察正己胺和环己胺的自身氧化偶联也显示出良好的催化活性。该催化系统不需要任何助剂和溶剂且适用范围较广。

作者根据实验结果和已知的化学知识, 提出了如 Scheme 11 所示的反应机理。首先铁氧化与胺形成络合物 I, 进一步氧化 I 得到亚胺 II 并再生溴化亚铁(II)以供循环再利用。亚胺 II 与另一分子苄胺反应得到自身偶联产物 III 并释放出氨气, 紧接着, 在铁催化剂的作用下苯胺与亚胺 III 发生亲核加成反应得到铁-二元胺络合物 IV, 最后, 二元胺络合物 IV 分解成交叉亚胺产物 6 和铁-胺络合物 I。



图式 11 铁催化伯胺氧化缩合合成亚胺的反应机理

Scheme 11 Proposed reaction mechanism for the iron-catalyzed oxidative condensation of primary amines to imines

除了以上研究铜、钴、铁非贵金属催化剂, 锰、铬等也有报道。Kim 等^[43]以 MnSO_4 为催化剂, TBHP 为碱性助剂催化胺-胺氧化偶联合成亚胺。该催化体系对单取代及双取代的苄胺均具有较好的催化活性。Choudary 等^[44]报道了一种 ZnCrCO_3 双金属催化剂, 也以 TBHP 为碱性助剂成功实现了胺-胺氧化偶联合成亚胺。该催化剂除了可以催化各种苄胺合成亚胺外, 对含杂原子的胺也适用, 但催化活性较低。锰、铬等金属催化剂虽然可以用于胺-胺氧化偶联反应, 但对环境危害较大, 相关的研究比较少。

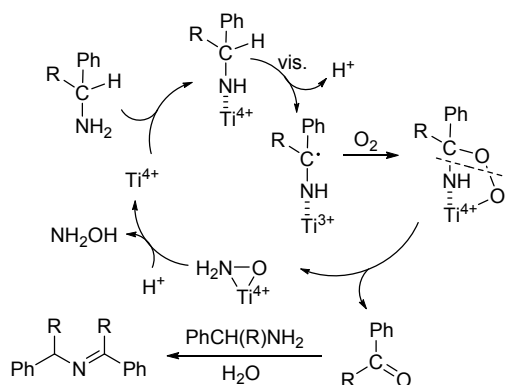
综上, 过渡金属催化剂在胺氧化合成亚胺中占据重要的地位。尽管钨、金等贵金属对胺-胺氧化偶联合成亚胺反应具有优异的催化性能, 但由于钨、金等昂贵的价格限制了其发展, 因此探索廉价且性能优异的催化剂已逐渐成为研究主要方向。目前的研究已表明, 非贵金属催化剂可催化苄胺、杂环胺和部分脂肪胺, 以较高转化率和选择性合成亚胺, 且一些催化剂对不对称亚胺合成也有较好的催化效果, 但非贵金属催化体系大多需要添加专用氧化剂、碱等助剂, 反应体系复杂, 反应条件苛刻, 催化剂较难回收利用。因此, 对于过渡金属催化体系, 研究重点是继续提高非贵金属催化剂的催化活性, 简化反应体系; 同时, 从活性组分、制备方法入手发展负载型催化剂, 提高催化剂的重复利用性, 并进一步提高催化活性, 以进一步降低成本。

2 光催化

光催化是有机合成中一种反应条件温和、清洁和原子效率高的方法, 已被广泛地用于亚胺合成。在光催化剂中, 由于 TiO_2 具有成本低、光化学稳定性高和无毒的特点, 已成为应用历史最久、最广泛的光催化材料之一。1985 年, Ohtani 等^[45]首次用钨负载 TiO_2 光催化剂成功地将伯胺在乙腈中催化合成了亚胺并释放出氨气和氢气。在 Ohtani 的研究的基础上, Zhao 等^[46]在紫外光照射下, 胺可在 TiO_2 的表面被氧化以高转化率和高选择性合成亚胺。后来作者^[47]又对可见光照射下, 锐钛矿 TiO_2 的光催化性能进行研究, 发现吸附在 TiO_2 表面的胺可以在可见光区域吸收光, 以此考察了在乙腈溶剂中 TiO_2 催化胺的选择性氧化性能, 结果显示各种苄胺均能以中等至优异的转化率和选择性得到相应的亚胺产品, 而且含 N、O、S 的杂环胺也可以获得相应的亚胺(表 8)。2013 年, 他们进一步研究发现, TiO_2 作为光催化剂可以在水中以良好的选择性合成亚胺, 并且胺在水中选择性氧化的速率要比在乙腈中快很多, 所获得的产品与水不混溶可避免产品过氧化, 从而实现产品的轻松分离^[48]。显然, 该光催化体系反应条件温和, 催化剂循环利用, 以水为溶剂环保、经济。同时作者根据实验结果和已知的化学知识, 提出了如 Scheme 12 所示的反应机理。首先, 底物吸附在 TiO_2 表面形成表面配合物, 在可见光照射下, 表面配合物发生光生电荷的分离, 电子从 TiO_2 表面释放并产生电子-空穴, 所产生的电子-空穴引发胺基质子化, 并产生中性的以碳为中心的自由基, 然后, TiO_2 轨道中的电子转移给氧气, 氧气与自由基结合形成过氧化物中间体, 中间体分解产生醛或酮, TiO_2 的表面钛(VI)位点的再生完成光催化氧化循环。最后, 未反应的胺对醛或酮的亲核攻击产生相应的亚胺。

表 8 TiO₂ 光催化伯苄胺氧化成亚胺Table 8 TiO₂-photocatalyzed oxidation of primary benzylic amines to imines

$2\text{Ar}-\text{CH}(\text{R})-\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{O}_2 (101 \text{ kPa}), \text{CH}_3\text{CN}]{\text{TiO}_2, \text{ visible light}} \text{Ar}-\text{CH}(\text{R})=\text{N}-\text{CH}(\text{R})-\text{Ar}$				
Entry	Ar	R	Conv. ^a mol%	Selectivity ^b mol%
1	C ₆ H ₅	H	91	92
2	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	H	78	94
3	<i>p</i> - <i>t</i> -Bu-C ₆ H ₄	H	90	94
4	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	H	95	93
5	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	H	84	88
6	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	H	83	90
7	<i>o,p</i> -Cl ₂ -C ₆ H ₃	H	92	91
8	2-Pyridyl	H	77	86
9	2-Furyl	H	68	38
10	2-Thienyl	H	77	86
11	C ₆ H ₅	Me	44	53
12	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	Me	49	49

^a Determined by GC analysis; ^b Selectivity=yield/conversion.图式 12 可见光照射下胺在 TiO₂ 表面上氧化产生亚胺的机理
Scheme 12 Proposed mechanism for the oxidation of amines to give imines on a TiO₂ surface under visible-light irradiation

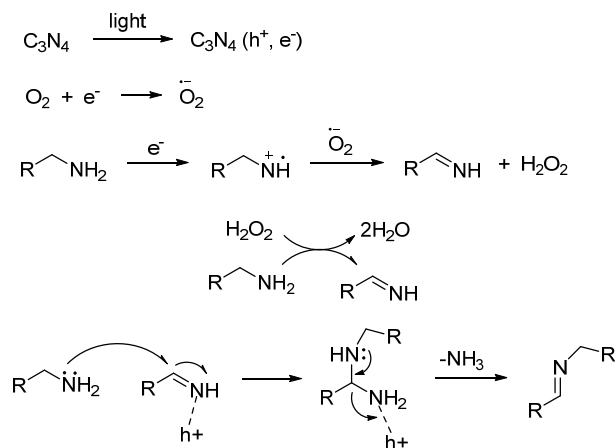
Chen 等^[49]通过溶剂热法合成了单晶金红石 TiO₂ 纳米棒, 在可见光照射下催化胺-胺氧化偶联合成亚胺。由于该催化剂具有 3D 高度有序的层次结构, 在反应中表现出了很高的光催化活性, 具有很大的应用潜力。同年, Li 等^[50]发现混合 TiO₂(B)/锐钛矿 TiO₂ 作为催化剂也可实现胺-胺氧化偶联合成亚胺。实验结果表明, 在可见光照射下, 与纯 TiO₂(B)和锐钛型 TiO₂ 相比, 混合 TiO₂(B)/锐钛矿 TiO₂ 催化剂显示出更高的光催化活性。

Zhu 等^[51]用制备了的锐钛型 TiO₂ 硅酸盐纳米晶体复合材料在可见光($\lambda > 460 \text{ nm}$)的照射下, 催化胺-胺氧化偶联合成亚胺。作者考察了不同溶剂对催化活性的影响, 结果显示, 该催化剂可在乙腈中催化胺的氧化偶联, 以高转化率和高选择性转化为亚胺。该催化体系适用于各种苄胺及含 N 和 S 的杂环胺, 并表现出优异的催化活

性, 但不适用于脂肪胺。

除了上述的二氧化钛以外, 其他类型光催化剂也被用于亚胺合成。Tanaka 等^[52]报道了 Nb₂O₅ 作为多相光催化剂, 在常温常压下催化各种苄胺在苯中选择性氧化合成相应的亚胺。结果显示, 含给电子基团(Me 和 OMe)的取代苄胺比含吸电子基团(Cl 和 CF₃)的取代苄胺更容易发生反应, 同时该催化剂也成功催化正丁胺自身偶联合成相应的亚胺, 但选择性(61%)低于苄基同系物(94%~99%)且反应时间较长。

Wang 等^[53]报道了介孔石墨碳氮化合物(mpg-C₃N₄)光催化剂在可见光照射、0.5 MPa 氧气下催化胺选择性氧化合成亚胺, 反应时间较短(2~3 h)。该催化系统不仅适用于芳香胺, 而且对吡啶-2-基甲胺和噻吩-2-基甲胺也可以以高转化率和高选择性实现转化(95%~99%), 并且催化剂重复使用三次而不丧失催化活性。作者根据实验结果提出了合理的反应机理, 如 Scheme 13 所示, mpg-C₃N₄ 在光照下溢出电子产生电子空位, 氧气得电子形成超氧自由基阴离子, 然后, 胺失电子后与超氧自由基阴离子反应生成亚胺中间体, 生成的 H₂O₂ 与另一分子胺反应也生成亚胺中间体, 所有的亚胺中间体与未反应的胺反应脱氨气得到目标产物亚胺。

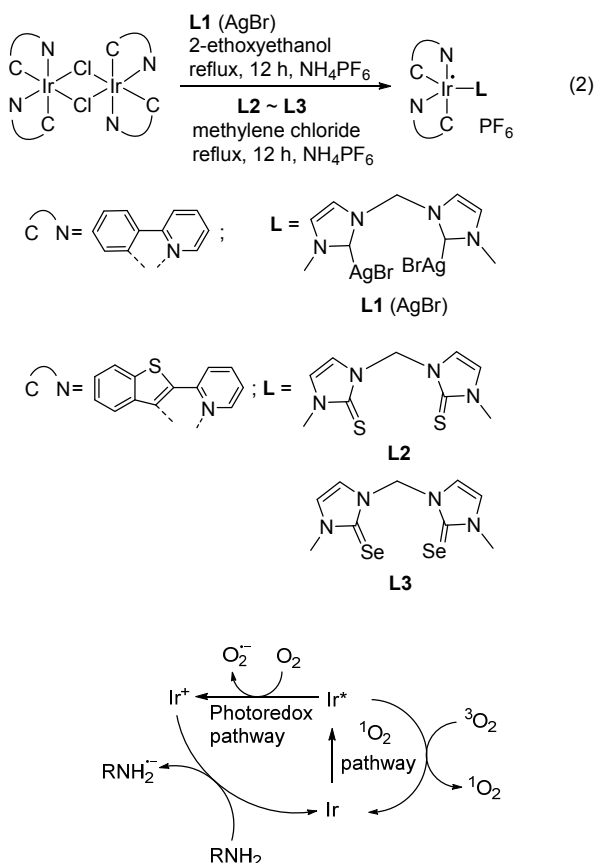


图式 13 胺氧化偶联合成亚胺的可能机理

Scheme 13 Proposed mechanism for aerobic oxidative coupling of amines

Son 等^[54]制备了吩噻嗪基有机染料, 用于可见光驱动下光催化有机转化。在常温常压蓝色 LED 可见光照射下, 0.5 mol% 3,7-二取代吩噻嗪即可催化苄胺偶联反应, 以满意的产率得到亚胺。后来他们^[55]又制备了如 Eq. 2 所示的含有双(*N*-杂环卡宾)(L1), 双(咪唑啉硫酮)(L2)和双(咪唑啉硒酮)(L3)的三种新型铱(III)螯合物催化胺-胺氧化偶联合成亚胺。当催化剂为带有 L3 的双(2-(2'-苯并噻吩基)吡啶)铱(III)螯合物(Ir-6)时, 在最大发射波长为 460 nm 处的蓝色 LED 照射下, 0.25 mol% Ir-6 室温下催化苄胺反应 5 h 转化率可达到 94%。该结

果表明 **L3** 是调节铱(III)配合物的光学性质的有效配体, 该催化剂表现出最高的催化活性. 作者提出了光氧化和单线态氧两种反应路径如 Scheme 14 所示, 在光氧化路径中, 激发的铱络合物将电子转移到氧上形成超氧自由基阴离子, 胺在氧化铱络合物作用下得电子形成自由基阳离子, 然后, 超氧自由基阴离子和自由基阳离子反应形成亚胺. 在单线态氧路径中, 三线态的激发铱络合物将能量转移到三线态氧分子上形成活性单线态氧, 然后, 诱导胺的氧化偶联合成亚胺.



图式 14 光诱导的苄胺氧化偶联制亚胺的两种主要机理
Scheme 14 Two main mechanisms for the photoinduced oxidative coupling of benzylamine to imine

Berlicka 等^[56]研究发现在蓝色发光二极管(LED)照射下, 2,7,12,17-四丙基卟啉($H_2TPPrPc$)为催化剂, 能有效地催化伯胺和仲胺氧化生成相应的亚胺, 但该催化体系仅适用于带有吸电子基团的芳香胺和氮原子上无烷基支链的仲胺(表 9).

Tada 等^[57]研究了由金纳米颗粒和金属氧化物载体组成的等离子体光催化剂, 用于胺的选择性氧化为亚胺. 考察了各种金属氧化物的使用, 其中 Au/金红石 TiO_2 在苄胺的选择性氧化中表现出很高的可见光催化活性, 可在无溶剂、室温条件下以高选择性合成相应的亚胺.

表 9 不同的二级胺氧化成亚胺

Table 9 Oxidation of different secondary amines to imines

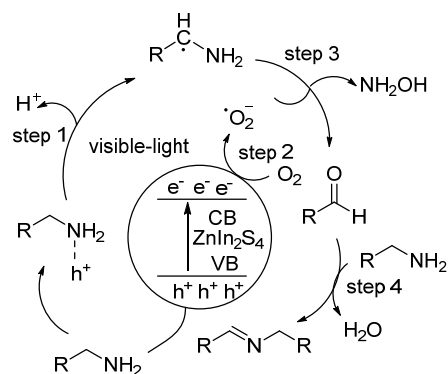
$Ar-CH_2-NH-R \xrightarrow[CHCl_3, \text{ air}]{Cat. (10 \text{ mol\%}), LED} Ar-CH=N-R$			
Entry	Ar	R	Yield ^a /%
1	C_6H_5	H	42
2	$p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$	1-Ethyl	59
3	C_6H_5	2-Ethyl	99
4	C_6H_5	$C_6H_5CH_2$	99

^a Determined by GC analysis.

由此不难看出, 光催化具有高效、反应条件温和等优点, 且对杂环胺显示出优异的催化性能. 然而, 目前使用的光催化剂制备相对复杂, 活性还需进一步提高, 且易失活. 对于光催化剂可在合成方法上, 通过金属沉积、离子掺杂等方式与其他材料进行复合等延缓电子-空穴的复合, 从而提高催化活性和稳定性.

Li 等^[58]首次使用快速微波辅助溶剂热法制备的 $ZnIn_2S_4$ 纳米球催化胺的选择性氧化反应. 结果显示, 以空气作为氧化剂, 在可见光照射下, 对于各种取代基苄胺均以中等至高的转化率和选择性获得相应的亚胺. 底物扩展实验结果表明, 催化剂的催化活性几乎不受电子效应的影响(给电子基和吸电子基), 但受空间位阻的影响较大. 同时该催化剂还适用于杂环胺、仲胺和脂肪胺.

作者提出了如 Scheme 15 所示的一种可能的反应机理. 用可见光照射 $ZnIn_2S_4$ 时, 产生电子和空穴, 胺可以与光生空穴反应, 去质子化产生中性碳中心基团(步骤 1), 然后分子氧可捕获光生电子以产生超氧自由基阴离子(步骤 2), 光生碳基自由基和 O_2 之间的相互作用将形成醛(步骤 3), 该机理与在 UV 照射下 TiO_2 光催化形成醛的机理类似, 而未反应的胺与醛亲核作用脱水产生相应的亚胺(步骤 4).



图式 15 在可见光照射下 $ZnIn_2S_4$ 作用下胺的选择性有氧氧化的机理(CB=导带, VB=价带)

Scheme 15 Proposed mechanism for the selective aerobic oxidation of amines to imines over $ZnIn_2S_4$ under visible-light irradiation (CB=Conduction band, VB=valence band)

3 仿生催化

仿生催化是集酶催化与化学催化的优点于一体,可使常规化学反应在环境友好的反应条件下进行,并像酶催化一样表现出高效率和高选择性的催化技术.由于仿生催化剂具有良好的稳定性,对条件变化适应能力强等,因而受到科学家们的广泛关注.

Klinman 等^[59,60]对铜胺氧化酶(CuAOs)的生物活性的研究发现,其对伯胺具有极好的底物特异性,因此作者利用苯醌有机辅助因子(TPQ_{ox})和铜离子的协同作用,在 CuAOs 和分子氧作用下催化胺-胺氧化偶联合成亚胺,显示出良好的催化活性. Sayre 等^[61]也研究铜胺氧化酶催化胺-胺氧化偶联反应的催化活性,同时通过金属酶的作用模拟 CuAO 的活性位点探究其反应机理,如 Scheme 16 所示,2,4,5-三羟基苯丙氨酸醌(TPQ_{ox})的 4-羟基基团在使苯醌环免于胺环化和苄胺直接亲核加成到 C-5 位上起到重要作用,在有机介质中,生成的席夫碱中间体可以直接与苄胺加成,得到偶联的亚胺和氨基苯酚产物,而不是在水中形成醛,氨基苯酚的有氧氧化生成亚氨基苯醌,其与苄胺继续反应并释放氨气得到席夫碱中间体.除此之外,作者^[62]还研究了赖氨酸氧化酶辅助因子(LTQ)在乙腈中催化苄胺氧化偶联合成亚胺,与 TPQ 催化体系相比,LTQ 可以有效避免副产物的生成.

最近, Wendlandt 等^[63]受到生物化学模型的启发,利用 4-叔丁基-2-羟基苯醌(TBHQ)作为有机催化剂催化胺-胺氧化偶联合成亚胺,发现在乙腈中, 101 kPa 氧气压和室温条件下,各种苄胺及杂环糠胺都能发生氧化偶联得到相应的亚胺(表 10).除了三氟甲基苄胺和间氯苄胺的反应速率较慢,需 48 h 外,其他苄胺均可在 20 h 内得到较高产率的亚胺,这表明亚胺的产率不仅仅取决于苯环上的取代基,还取决于胺的空间位阻.虽然该催化剂对脂肪胺催化活性不高,但其对苄基伯胺的独特选择

性,允许胺以高转化率选择性合成交叉亚胺.该催化剂在催化具有醇或胺基团的伯胺与苄胺进行交叉氧化反应时,醇或胺基团不会被氧化,这一点要优于过渡金属催化剂.作者提出了与 Largeron 团队报道的类似的反应机理,主要通过底物与邻亚氨基醌缩合生成亚氨基苯醌,接着与底物反应生成缩醛胺,缩醛胺还原分解生成产品亚胺.

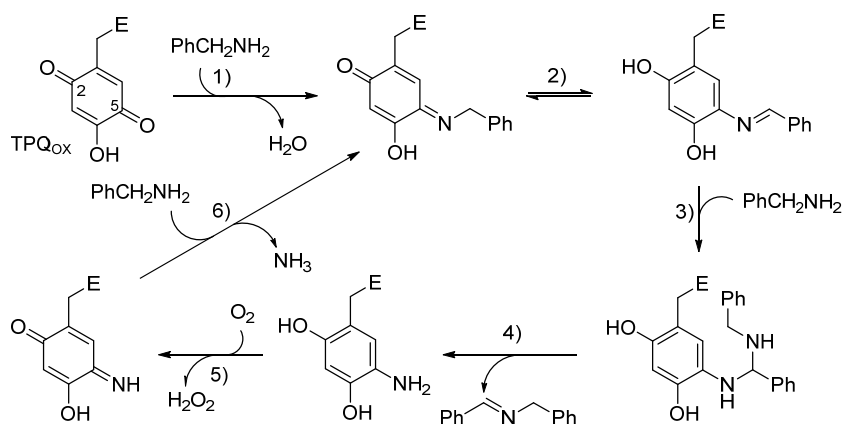
表 10 苯醌调控伯苄胺有氧氧化

Table 10 Quinone-mediated aerobic oxidation of primary benzylic amines

$2\text{Ar}-\text{CH}_2\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN, r.t., 20 h}]{\text{TBHQ (1.5 mol\%), O}_2 \text{ (101 kPa)}} \text{Ar}-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}_2\text{Ar}$		
Entry	Ar	Yield ^a /%
1	C ₆ H ₅	87
2	<i>p</i> -H ₂ N-C ₆ H ₄	76
3	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	93
4	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	90
5	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	91
6	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	78 ^b
7	<i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄	72 ^b
8	<i>m</i> -I-C ₆ H ₄	70
9	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄	86
10	<i>o</i> -MeO-C ₆ H ₄	73
11	Naphthyl	81
12	2-Furyl	80

^aYields of imines determined by ¹H NMR spectroscopy versus internal standard; ^bReaction time was 48 h.

Kobayashi 等^[64]首次报道了一种与有机辅助因子起协同作用的金属多相纳米催化剂用于胺-胺氧化偶联合成亚胺.这种多相纳米催化剂因与 CuAOs 催化系统有一些相似的特性,这种协同作用可以克服反应途径上的能量障碍,而单独使用时没有催化作用.作者用负载在苯乙烯共聚物载体的 Pt/Ir 双金属多相纳米催化剂和 4-叔丁基-邻苯醌(TBBQ)组成的金属酶协同催化体系催



图式 16 由 CuAOs 苯醌模型催化伯胺有氧氧化的离子转氨酶机理

Scheme 16 Proposed ionic transamination mechanism of the aerobic oxidation of primary amines catalyzed by CuAOs quinone models

化胺氧化偶联以高转化率得到亚胺。同时,除了含吸电子基的胺以外,该催化剂均能在室温和 101 kPa 氧气下催化其他胺以良好的转化率得到亚胺(表 11)。而与 CuAOs 催化体系相比,该催化体系最大的优点在于仲胺也可以获得较好的产率亚胺,且催化剂易于回收,可重复使用 5 次催化活性无明显下降。

表 11 负载型 Pt/Ir 纳米簇/TBBQ 催化伯苄胺有氧化制亚胺^a

Table 11 Aerobic oxidation of primary amines to imines catalyzed by supported Pt/Ir nanoclusters/TBBQ

$2\text{Ar}-\text{CH}_2\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{CHCl}_3:\text{H}_2\text{O} (\text{V}:\text{V}=9:1), 35^\circ\text{C}]{\text{Immobilized Pt/Ir nanoclusters (0.5 mol\%)}, \text{O}_2 (101 \text{ kPa}), 16 \text{ h}}$			
Entry	Ar	GC yield ^a /%	Isolated yield/%
1	Ph	77	74
2	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	80	75
3	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	80	73
4	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	60	52
5	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	57	55

^a Determined by GC analysis with anisole as the internal standard.

Ji 等^[65]报道了用内消旋氯化四苯基卟啉锰(III)为催化剂(MnTPPCl, 0.03 mol%), 叔丁基过氧化氢(*t*BuOOH)为氧化剂, 催化胺-胺氧化偶联合成亚胺。研究发现在室温下, 以甲苯为溶剂催化苄胺氧化偶联合成亚胺的反应中, 用锰卟啉作为催化剂比铜、铁、钴和钕卟啉作为催化剂具有更优的催化活性。该催化系统不仅可以催化各种苄胺以高转化率和高选择性获得亚胺产物, 同时也适用于环己胺、正己胺等脂肪胺(表 12)。除此之外, 锰-卟啉络合物在其他有机溶剂(二氯甲烷^[66]和乙腈^[67])中, 以叔丁基过氧化氢为氧化剂催化该反应也是有效的。随后, 他们^[68]又提出了更环保的催化方案: 用水溶性锰卟啉(MnTE4PyP, 0.05 mol%)和作为氧化剂的 *t*-BuOOH 催化苄胺的氧化偶联反应在 60 °C 水中可顺利进行, 且在相同的反应条件下, 不同取代的苄胺也能转化为产率高达 76% 的亚胺。同时, 作者根据实验结果提出了 MnTE4PyP 催化剂催化胺氧化偶联合成亚胺的反应机理。如 Scheme 17 所示, 催化剂在 *t*-BuOOH 的作用下与胺反应生成席夫碱亚胺中间体 **a**, 然后, 中间体 **a** 水解释放一分子氨气生成苯甲醛 **1**, 苯甲醛 **1** 与另一分子胺反应生成中间体 **b**, 中间体 **b** 脱水得到最终产品亚胺 **2**。另外, 在高价锰中间体存在下, 席夫碱亚胺中间体 **a** 脱氢产生苯腈 **3**。

相对于以上类型的催化体系, 仿生催化反应条件温和, 催化效果好, 除了能够催化苄胺和杂环胺偶联反应外, 还对脂肪胺和仲胺具有优异的催化活性。对于仿生催化, 如何简化催化剂制备程序、提高催化剂对反应条

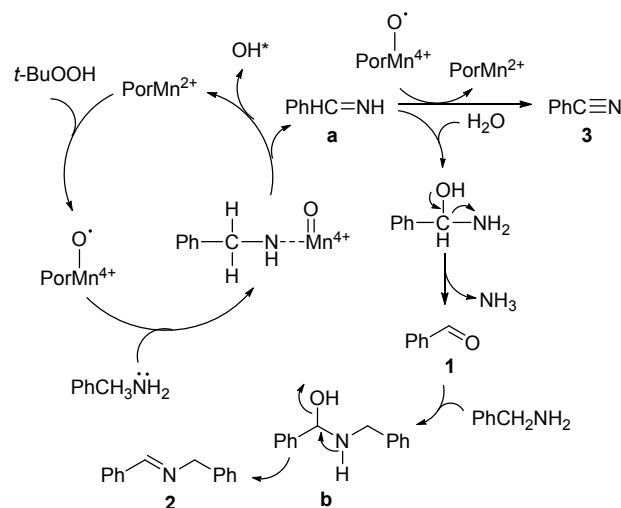
件的适应性, 以及如何重复利用催化剂是下一步研究的重心。

表 12 锰/卟啉系统催化伯苄胺氧化制亚胺

Table 12 Oxidation of primary amines to imines catalyzed by the manganese/porphyrin system

$2\text{R}-\text{CH}_2\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{toluene, r.t.}]{\text{MnYPPCl (0.3 mol\%)}, \text{t-BuOOH (2 equiv.)}}$				
Entry	R	Time/h	Conversion ^a /%	Yield ^a /%
1	C ₆ H ₅	0.25	>99	91
2	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	1.0	>99	88
3	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	1.0	>99	73
4	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	0.5	>99	96
5	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	0.5	97	95
6	<i>o</i> , <i>p</i> -Cl ₂ C ₆ H ₃	3.0	70	57
7	<i>c</i> -Hexyl	2.0	>99	91
8	Pentyl	1.0	>99	96

^a Based on amines, determined by GC and GC-MS.



图式 17 MnTE4PyP 在水中催化胺氧化偶联制亚胺的合理机理

Scheme 17 A plausible mechanism for the oxidative coupling of amine to imine catalyzed by MnTE4PyP in water

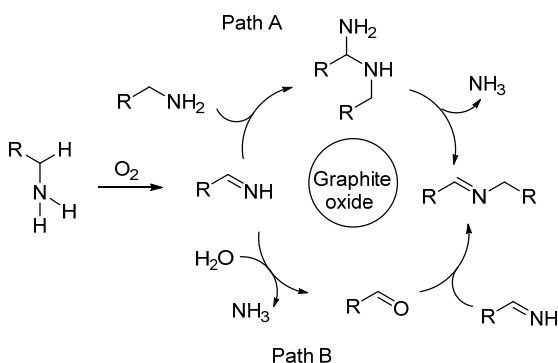
4 其他类型催化剂

除了上述金属催化、光催化、仿生催化外, 还有一些其它类型催化剂也被用于胺-胺氧化偶联合成亚胺。在 20 世纪 90 年代, Hirao 等^[69]首次以聚苯胺为催化剂, 以(NH₄)₂S₂O₈ 为氧化剂催化胺-胺氧化偶联合成亚胺, 显示出良好的催化活性, 但均未对底物扩展做进一步的研究。

Huang 等^[70]报道了一种高效、低成本和可循环使用的氧化石墨(GO)多相催化剂。该催化剂具有较大的比表面积, 可在 100 °C 无需任何溶剂的条件下催化胺以较高的转化率和选择性合成亚胺。同时, 该催化体系也

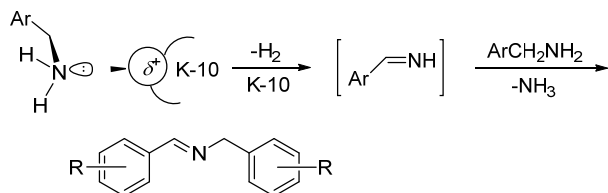
适用于制备不对称亚胺和环状亚胺。根据实验结果并参考相关文献,作者提出了如 Scheme 18 所示的反应机理。首先该反应过程经过两种不同的氧化脱氢途径,两路径都涉及到 $RCH=NH$ 中间体的形成。在路径 A 中,中间体 $RCH=NH$ 与第二分子伯胺作用生成缩醛胺,缩醛胺进一步释放出 NH_3 , 获得偶联亚胺产物 $RCH=NCH_2R$ 。在路径 B 中,最初的中间体 $RCH=NH$ 与痕量的 H_2O 反应得到醛 $RCH=O$, 醛随后与第二分子的伯胺反应获得最终的亚胺产物。

Landge 等^[71]制备了一种新型的多相催化剂固体酸 K-10 蒙脱石用于催化胺-胺氧化偶联合成亚胺。在该催化剂催化下,各种苄胺(吸电子基和给电子基)都可在 1~3 h 内高选择性地转化为亚胺。同时对各种苄胺和苯胺之间的交叉氧化偶联合成不对称的交叉亚胺,同样有催化活性。但该催化体系反应条件较为苛刻,需要微波辅助,且在 150 °C 的高温下进行。根据已报道的文献和实验结果,作者提出了如 Scheme 19 所示的可能的反应机理, K-10 的酸性中心与苄胺的氮的孤对电子配位,生成亚胺中间体,然后此中间体与另一分子苄胺反应释放出氨气得到亚胺产物。



图式 18 GO 催化伯胺有氧氧化制亚胺的可能机理

Scheme 18 Possible mechanisms for the GO-catalyzed aerobic oxidation of primary amines to imines



图式 19 K-10 蒙脱石催化苄胺的自身氧化偶联的可能机理

Scheme 19 Possible mechanisms for the oxidative self-coupling of benzylamines in the presence of K-10 montmorillonite

Fu 等^[72]提出了用偶氮二异丁腈(AIBN)作为催化剂,以氧气为氧化剂催化胺-胺氧化偶联合成亚胺。实验结果显示,该催化剂对底物适用范围较广,对各种苄胺及含 N、O、S 的杂环胺具有较好的催化效果,且几乎不受

空间位阻和电子效应的影响,但脂肪胺的转化率和选择性较低(表 13)。

表 13 AIBN 催化伯苄胺氧化制亚胺

Table 13 Oxidation of primary amines to imines catalyzed by AIBN

$2R-CH_2NH_2 \xrightarrow[\text{toluene, O}_2]{\text{AIBN (10 mol\%)}} R-CH=N-CH_2R$			
Entry	R	Conversion ^a /%	Yield ^a /%
1	C ₆ H ₅	94	89
2	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	99	87
3	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	97	76
4	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄	98	88
5	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	99	85
6	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	97	84
7	2-Thienyl	93	83
8	2-Furyl	90	46
9	2-Pyridyl	92	86
10	Cyclohexyl	32	7

^a Based on amines, determined by GC.

5 结论与展望

胺-胺氧化偶联是一种原子利用率高、环境友好的亚胺合成策略。通过对新型催化体系的不断探索,反应条件趋于温和,底物适用范围不断扩大,同时避免了使用特定氧化剂,有毒助剂及溶剂,简化了制备程序。然而,目前已发展的催化剂中,贵金属尽管显示出优异的催化性能,但对某些有空间位阻的胺-胺氧化偶联反应催化效果并不令人满意,且贵金属配合物难于制备、价格昂贵。一些廉价的非贵金属催化剂的发展有效地降低了成本,但存在着反应条件苛刻,需要额外添加氧化试剂、碱性助剂等缺点。其他催化方法,如光催化、仿生催化等也可在非常温和的条件下催化胺自身氧化偶联,高转化率和高选择性获得亚胺,但对胺-胺交叉氧化偶联反应的催化活性较低,且催化剂制备困难。同时,对于胺-胺氧化偶联的催化机理,大多是基于实验结果的推测,缺少直接的证据;而且由于所使用催化剂类型不同,催化机制各异,还没有统一的定论。基于以上问题,对胺-胺氧化偶联合成亚胺,需进一步发展新型的、廉价的和高活性的催化体系,降低反应条件,简化反应步骤,扩大底物适用范围,特别是发展适用于胺-胺交叉氧化偶联反应高活性、高选择性的催化剂,还要重点研究胺-胺交叉氧化偶联反应的催化机理,理清反应路径,从而为探索新型高效的催化剂提供理论指导。

References

- [1] Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J.-S.; Salter, M.-M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626.
- [2] Adams, J.-P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 125.
- [3] Ashok, M.; Holla, B.-S.; Poojary, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *46*,

- 1095.
- [4] Young, J.-N.; Chang, T.-C.; Tsai, S.-C.; Yang, L.; Yu, S.-C. *J. Catal.* **2010**, *272*, 253.
- [5] Santos, L.-L.; Serna, P.; Corma, A. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 8196.
- [6] Zanardi, A.; Mata, J.-A.; Peris, E. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 10502.
- [7] Maggi, A.; Madsen, R. *Organometallics* **2012**, *31*, 451.
- [8] Kwon, M.-S.; Kim, S.; Park, S.; Bosco, W.; Chidrala, R.-K.; Park, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2877.
- [9] Jiang, G.; Chen, J.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4568.
- [10] Bailey, A.-J.; James, B.-R. *Chem. Commun.* **1996**, *0*, 2343.
- [11] Prades, A.; Peris, E.; Albrecht, M. *Organometallics* **2011**, *30*, 1162.
- [12] Doctorovich, F.; Granara, M.; Salvo, F.-D. *Transition Met. Chem.* **2001**, *26*, 505.
- [13] He, L.-P.; Chen, T.; Gong, D.; Lai, Z.; Huang, K.-W. *Organometallics* **2012**, *31*, 5208.
- [14] Zhang, Y.-C.; Lu, F.; Huang, R.; Zhang, H.-Y.; Zhao, J.-Q. *Catal. Commun.* **2016**, *81*, 10.
- [15] Zhu, B.; Angelici, R.-J. *Chem. Commun.* **2007**, *38*, 2157.
- [16] Zhu, B.; Lazar, M.; Trewyn, B.-G.; Angelici, R.-J. *J. Catal.* **2008**, *260*, 1.
- [17] Grierrane, A.; Corma, A.; Garcia, H. *J. Catal.* **2009**, *264*, 138.
- [18] Pérez, Y.; Aprile, C.; Corma, A.; Garcia, H. *Catal. Lett.* **2010**, *134*, 204.
- [19] Ishida, T.; Kawakita, N.; Akita, T.; Haruta, M. *Gold Bull.* **2009**, *42*, 267.
- [20] Srimani, D.; Feller, M.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11853.
- [21] Lu, S.-L.; Wang, J. Q.; Cao, X. Q.; Li, X. M.; Gu, H. W. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3512.
- [22] Patil, R.-D.; Adimurthy, S. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1695.
- [23] Patil, R.-D.; Adimurthy, S. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 726.
- [24] Hu, Z.-Z.; Kerton, F.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1618.
- [25] Huang, B.; Tian, H.; Lin, S.; Xie, M.; Yu, X.; Xu, Q. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2861.
- [26] Largeron, M.; Fleury, M.-B. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 1.
- [27] Wang, J.; Lu, S.; Cao, X.; Gu, H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5637.
- [28] Al-Hmoud, L.; Jones, C.-W. *J. Catal.* **2013**, *301*, 116.
- [29] Marui, K.; Nomoto, A.; Ueshima, M.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1200.
- [30] Chu, G.-B.; Li, C.-B. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4716.
- [31] Wang, L.-Y.; Chen, B.; Ren, L.-H.; Zhang, H.-Y.; Lü, Y.; Gao, S. *Chin. J. Catal.* **2015**, *36*, 19.
- [32] Kodama, S.; Yoshida, J.; Nomoto, A.; Ueta, Y.; Yano, S.; Ueshima, M.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *41*, 2450.
- [33] Neumann, R.; Levin, M.-J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5707.
- [34] Nakayama, K.; Hamamoto, M.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y. *Chem. Lett.* **1993**, *22*, 1699.
- [35] Reddy, J.-S.; Sayari, A. *Catal. Lett.* **1994**, *28*, 263.
- [36] Maruyama, K.; Kusakawa, T.; Highchi, Y.; Nishinaga, A. *Chem. Lett.* **1991**, *7*, 1093.
- [37] Zhao, S.; Liu, C.; Guo, Y.; Xiao, J.-C.; Chen, Q.-Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8926.
- [38] Zhang, C.-H.; Zhao, P.-S.; Zhang, Z.-L.; Zhang, J.-W.; Yang, P.; Gao, P.; Gao, J.; Liu, D. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 47366.
- [39] Dhakshinamoorthy, A.; Alvaro, M.; Garcia, H. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1438.
- [40] Zhang, E.; Tian, H.-W.; Xu, S.-D.; Yu, X.-C.; Xu, Q. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2704.
- [41] Gopalaiah, K.; Saini, A. *Catal. Lett.* **2016**, *146*, 1648.
- [42] Kim, S.-S.; Thakur, S.-S.; Song, J.-Y.; Lee, K.-H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 499.
- [43] Choudary, B.-M.; Narender, N.; Bhuma, V. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 631.
- [44] Ohtani, B.; Osaki, H.; Nishimoto, S.-I.; Kagia, T. *Chem. Lett.* **1985**, *21*, 1075.
- [45] Lang, X.; Ji, H.; Chen, C.; Ma, W.; Zhao, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3934.
- [46] Lang, X.; Ma, W.; Zhao, Y.; Chen, C.; Ji, H.; Zhao, J. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 2624.
- [47] Li, N.; Lang, X.-J.; Ma, W.-H.; Ji, H.-W.; Chen, C.-C.; Zhao, J.-C. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5034.
- [48] Bu, J.; Fang, J.; Leow, W.-R.; Zheng, K.-H.; Chen, X.-D. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 103895.
- [49] Dai, J.; Yang, J.; Wang, X.-H.; Zhang, L.; Li, Y. *Appl. Surf. Sci.* **2015**, *349*, 343.
- [50] Zavahir, S.; Zhu, H. *Molecules* **2015**, *20*, 1941.
- [51] Furukawa, S.; Ohno, Y.; Shishido, T.; Teramura, K.; Tanaka, T. *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1150.
- [52] Su, F.; Mathew, S.-C.; Möhlmann, L.; Antonietti, M.; Wang, X.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 657.
- [53] Park, J.-H.; Ko, K.-C.; Kim, E.; Park, N.; Ko, J.-H.; Ryu, D.-H.; Ahn, T.-K.; Lee, J.-Y.; Son, S.-U. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5502.
- [54] Jin, J.; Shin, H.-W.; Park, J.-H.; Park, J.-H.; Kim, E.; Ahn, T.-K.; Ryu, D.-H.; Son, S.-U. *Organometallics* **2013**, *32*, 3954.
- [55] Berlicka, A.; König, B. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, *9*, 1359.
- [56] Naya, S.-I.; Kimura, K.; Tada, H. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 10.
- [57] Ye, L.; Li, Z.-H. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 2540.
- [58] Mure, M.; Klinman, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8698.
- [59] Mure, M.; Klinman, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8707.
- [60] Lee, Y.; Sayre, L.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11823.
- [61] Ling, K.-Q.; Kim, J.; Sayre, L.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9606.
- [62] Wendlandt, A.-E.; Stahl, S.-S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2850.
- [63] Yuan, H.; Yoo, W.-J.; Miyamura, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13970.
- [64] Yuan, Q.-L.; Zhou, X.-T.; Ji, H.-B. *Catal. Commun.* **2010**, *12*, 202.
- [65] Tollari, S.; Fumagalli, A.; Porta, F. *Inorg. Chim. Acta* **1997**, *247*, 71.
- [66] Kim, S.-S.; Thakur, S.-S.; Bull, K. *Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1600.
- [67] Zhou, X.-T.; Ren, Q.-G.; Ji, H.-B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3369.
- [68] Higuchi, M.; Ikeda, I.; Hirao, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1072.
- [69] Huang, H.; Huang, J.; Liu, Y.-M.; He, H.-Y.; Cao, Y.; Fan, K.-N. *Green Chem.* **2012**, *14*, 930.
- [70] Landge, S.-M.; Atanassova, V.; Thimmaiah, M.; Török, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5161.
- [71] Liu, L.; Wang, Z.; Fu, X.; Yan, C.-H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5692.

(Li, L.; Fan, Y.)