

硝基化合物均相催化氢化研究进展

侯梦莹 王爱娥* 黄培强*

(厦门大学化学化工学院化学系 福建省化学生物学重点实验室 福建厦门 361005)

摘要 胺类化合物,特别是伯胺,是一类重要的化工中间体,常用于药物、农药、染料以及各种精细和特殊化学品的合成。硝基化合物还原是工业中生产伯胺,特别是苯胺及其衍生物的重要方法。其中,催化氢化是工业上最高效、最原子经济又环境友好的还原硝基化合物的方法。目前,硝基化合物的催化氢化主要依赖于非均相催化剂。研究者们也大多专注于非均相催化剂的发展与修饰,均相催化方法报道比较少。然而,在均相催化中,催化剂的结构很容易通过改变中心金属和配体进行调整和修饰,从而对催化过程进行调控,实现硝基化合物的高效、高选择性还原。重点从反应活性、选择性、官能团耐受性以及机理等方面,系统总结了硝基化合物均相催化氢化的发展和研究现状,探讨这一领域目前面临的挑战和未来发展方向。

关键词 均相催化;氢化;硝基化合物;胺;化学选择性

Recent Progress in Homogeneous Catalytic Hydrogenation of Nitro Compounds

Hou, Mengying Wang, Ai'e* Huang, Peiqiang*

(Fujian Provincial Key Laboratory of Chemical Biology, Department of Chemistry, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361005)

Abstract Amines, particularly primary amines, are a class of important compounds, which are frequently used in the synthesis of pharmaceuticals, agrochemicals, dyes as well as a variety of fine and specialty chemicals. The reduction of nitro compounds is an indispensable route for the production of primary amines, especially aniline and its derivatives. In this context, the catalytic hydrogenation represents the most efficient, atomic economical and environmentally friendly method. In general, the reaction mainly relies on heterogeneous catalysts. And most of the recent reports focus on the development and modification of heterogeneous catalysts. Homogeneous catalysts for the hydrogenation of nitro compounds are scarcely explored. Given the structure of homogeneous metal catalysts can be readily modified and adjusted by the application of different central metal and ligand to regulate the catalytic process, the high efficient and selective reduction can be realized by choosing the appropriate combination of metals and ligands. The development and recent progress of homogeneous catalytic hydrogenation of nitro compounds are systematically summarized, the challenges faced in this field are discussed and a perspective on this topic is made.

Keywords homogeneous catalysis; hydrogenation; nitro compound; amine; chemoselectivity

胺类化合物,特别是伯胺,是一类重要的化工中间体,常用于药物、农药、染料中间体、颜料以及各种精细和特殊化学品的合成(图 1)^[1]。

硝基化合物还原是工业中生产伯胺,特别是苯胺及其衍生物的重要方法^[2]。早期苯胺及其衍生物的制备主要依赖“非催化”的还原方法,即使用化学计量的还原剂,如硫化物或者铁、锡及锌等金属还原剂,对相应的硝基芳烃进行还原^[2a]。这些方法虽然具有很好的官能团

容忍性和化学选择性,但却存在严重的环境问题,不符合绿色化学和可持续发展的要求。为了更绿色、高效、高选择性地合成功能化苯胺类化合物,人们发展了催化还原硝基化合物的方法,包括催化氢化(以氢气为还原剂)、转移氢化(以水合肼、硼氢化钠、醇、甲酸、一氧化碳/水等为还原剂)以及硅基化(以硅烷为还原剂)^[3]。

近年来,随着全球性的能源危机和环境污染日益严峻,光催化和电催化还原硝基化合物的方法也引起学术

* Corresponding authors. E-mail: aiewang@xmu.edu.cn; pghuang@xmu.edu.cn

Received November 5, 2023; revised December 1, 2023; published online December 15, 2023.

Project supported by the Natural Science Foundation of Fujian Province (No. 2019J01018).

福建省自然科学基金(No. 2019J01018)资助项目。

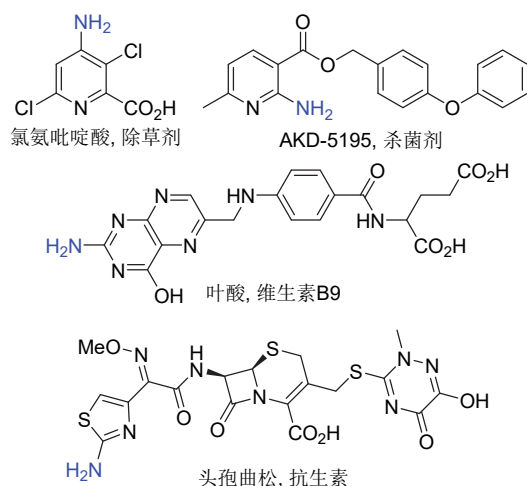


图1 含有伯胺结构单位的典型分子代表

Figure 1 Representative molecules containing primary amine structural units

界的广泛关注^[4]. 其中, 催化氢化以氢气为还原剂, 过程中只生成水作为副产物, 是工业上最高效、最原子经济且环境友好的还原硝基化合物的方法^[2a,5]. 图2中五种药物分子的中间体的芳胺结构就是通过对相应的硝基芳烃催化氢化得到的^[6].

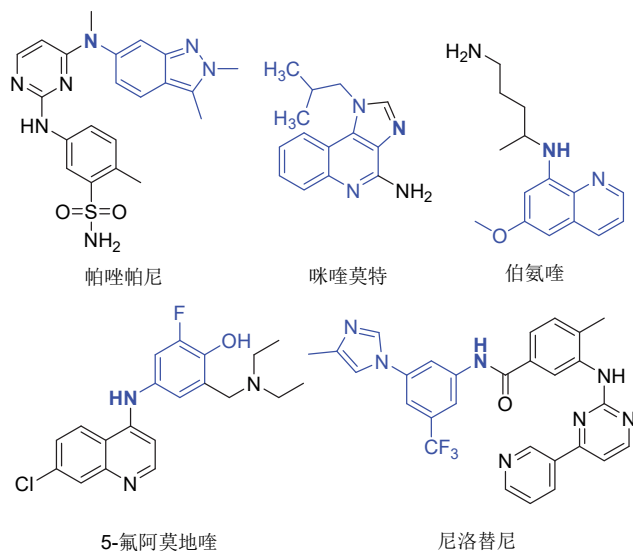


图2 以芳胺为中间体的药物分子

Figure 2 Drug molecules with arylamine as synthetic intermediate

目前, 硝基化合物的催化氢化主要依赖于非均相催化剂, 包括钨^[7]、铂^[8]和钨^[9]等贵金属催化剂以及铁^[10]、钴^[11]、镍^[12]和铜^[13]等廉价金属催化剂. 然而, 使用非均相催化剂对硝基进行氢化还原时, 主要的问题是反应的化学选择性, 即当分子中存在其他可还原的官能团, 如卤素、碳-碳或碳-氮双键或叁键以及羰基或苄基时, 实现硝基的选择性还原^[3b]. 在过去的几十年里, 这一领域

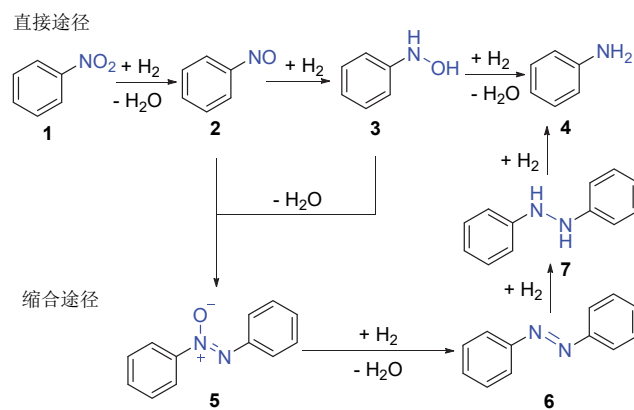
的研究主要集中在对非均相催化剂的开发和修饰改性, 以实现高化学选择性的硝基还原.

与非均相催化相比, 用于硝基化合物氢化的均相催化方法报道得比较少. 然而, 在均相催化中, 催化剂的结构很容易通过选择适当的中心金属和配体进行调整和修饰, 从而对催化过程进行调控, 实现硝基的高选择性还原. 这对于特定药物的合成有着非常重要的意义, 因为药物的合成要求催化剂具有更高的选择性和更低的毒性.

近年来, 已有综述总结了非均相催化硝基氢化合成胺类化合物的方法^[2a,3b,14], 对于均相催化体系尚未有专题介绍. 鉴于此, 本文系统总结了硝基化合物均相催化氢化的发展和研究现状, 希望有助于深入认识和理解均相催化中结构和性能之间的关联, 为后续均相催化剂的设计和提供一定的参考和借鉴.

1 硝基还原反应机理

早在1898年, Haber等^[15]就在电化学实验的基础上, 提出了硝基苯还原为苯胺的机理. 如Scheme 1所示, 分为直接途径和缩合途径. 在第一个途径中, 硝基化合物1被依次还原为相应的亚硝基芳烃2和羟胺中间体3, 最后为苯胺4. 而缩合途径涉及亚硝基化合物2和羟胺3的缩合, 形成相应的氧化偶氮化合物中间体5. 后者进一步被依次还原为偶氮化合物6和肼7, 最后是苯胺4. 这也是目前硝基化合物催化氢化被广泛认可的机理.



图式1 硝基苯还原为苯胺的机理

Scheme 1 Mechanism of reducing nitrobenzene to aniline

由于这个过程涉及多个中间体和反应, 要实现选择性的硝基氢化还原为胺或者特定的中间体, 如羟胺或偶氮化合物, 受到多个参数的影响, 如底物结构、催化剂、反应温度、氢气压力、溶剂以及pH值等.

下面我们将按照催化剂的类型, 既廉价金属催化剂和贵金属催化剂两部分, 重点从反应的活性、选择性、官能团耐受性以及机理等方面, 对硝基化合物均相催化

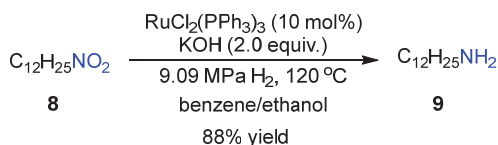
氢化的研究进展进行综述.

2 均相催化氢化反应

2.1 贵金属催化剂

2.1.1 钌催化

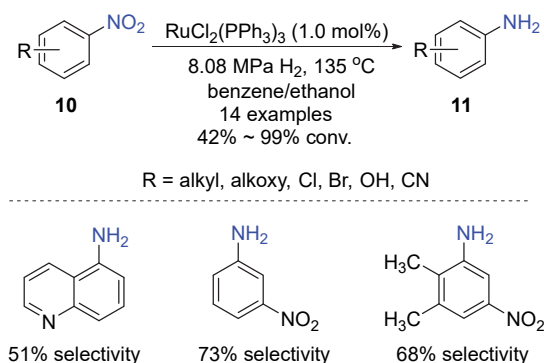
1975 年, Knifton 小组^[16]开创性地将 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 作为催化剂应用于硝基十二烷的氢化反应中, 用来合成脂肪胺(Scheme 2). 虽然他们只报道了一个脂肪族硝基底物的还原, 而且反应需要在高温高压(120 °C, 9.09 MPa H_2)和过量 KOH (2.0 equiv.)存在下进行, 但是 Knifton 的工作拉开了硝基化合物均相催化氢化的序幕.



图式 2 Knifton 在钌均相催化氢化硝基十二烷方面的开创性工作

Scheme 2 Pioneering work by Knifton on Ru-catalyzed homogeneous hydrogenation of nitrododecane

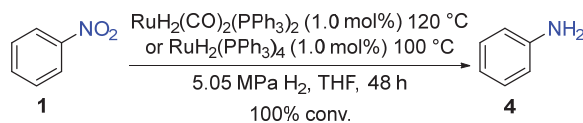
在此工作的基础上, 次年 Knifton 小组^[17]又将上述 Ru 催化体系应用到硝基芳烃的氢化反应中(Scheme 3). 反应仍需在高温高压(135 °C, 8.08 MPa H_2)下进行. 对于苯环上含有氯、溴、羟基、烷氧基以及氰基的硝基苯衍生物, 反应具有良好的容忍性, 但对于含有碳碳双键的底物如 β -硝基苯乙烯和对硝基肉桂酸乙酯, 不仅反应的转化率比较低, 而且得到大部分双键先被还原的产物. 该体系也被用于杂芳香硝基化合物的还原, 5-硝基喹啉可以 51% 的收率得到 5-氨基喹啉, 而 2-硝基噻吩几乎没有转化. 值得注意的是, 对于二硝基取代芳烃, 如间二硝基苯和对二硝基苯, 该体系可以高选择地还原其中一个硝基, 得到硝基苯胺.



图式 3 Knifton 发展的 Ru 均相催化氢化硝基芳烃
Scheme 3 Ru-catalyzed homogeneous hydrogenation of aromatic nitro compounds by Knifton

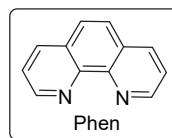
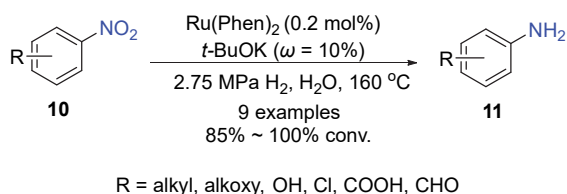
2005 年, Frediani 小组^[18]发现 $\text{RuH}_2(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$ 和

$\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ 也可以催化硝基苯的氢化还原. 使用 1 mol% 的催化剂, 5.05 MPa 氢气压力下, 分别在 120 和 100 °C 下, 可以将硝基苯定量转化为苯胺(Scheme 4).



图式 4 Frediani 发展的 Ru 均相催化氢化硝基苯
Scheme 4 Ru-catalyzed homogeneous hydrogenation of nitrobenzene by Frediani

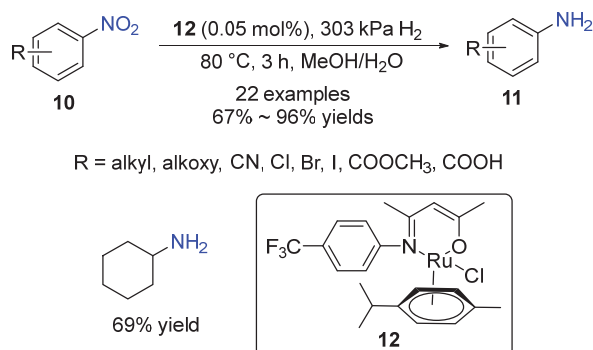
2010 年, Meijboom 课题组^[19]以 1,10-菲罗啉的 Ru 络合物 $\text{Ru}(\text{Phen})_2$ 为催化剂, 在叔丁醇钾($\omega=10\%$)存在下, 在水相中实现了硝基芳烃的高选择性还原(Scheme 5). Ru 催化剂的用量低至 0.2 mol%, 对于苯环上含有羟基、卤素、羧基以及醛基的硝基芳烃, 反应具有良好的容忍性, 选择性高达 100%. 而水作为反应介质, 使得该催化体系更加绿色、环保. 值得一提的是, 由于硝基化合物和催化剂在室温下不溶于水, 反应一开始时表现为两相体系, 但当反应结束时, 反应液呈现均相体系.



图式 5 Meijboom 发展的 Ru 均相催化氢化硝基芳烃
Scheme 5 Ru-catalyzed homogeneous hydrogenation of aromatic nitro compounds by Meijboom

2019 年, 姚子健课题组^[20]以 β -酮亚胺为配体, 合成了一种 N,O-螯合的“三明治”结构的 Ru 催化剂 **12**, 并将其应用到硝基芳烃的氢化反应中(Scheme 6). 反应表现出良好的催化性能, 催化剂的用量低至 0.05 mol%, 且反应几乎不受电子效应的影响, 大部分硝基化合物均可以中等至良好的收率还原得到相应的胺化合物. 位阻对催化还原效果有十分明显的影响, 对于 2,6-二异丙基硝基苯, 只能以 67% 的收率得到 2,6-二异丙基苯胺. 对于苯环上含有酯基、氰基以及各种卤素的硝基苯衍生物, 反应具有良好的容忍性, 对于对氯硝基苯氢化的转化率数 (TON) 高达 1960, 但对于对硝基苯甲酸, 反应效果不是很好(67% 的产率), 可能是因为羧基的酸性对催化剂的稳定性产生了影响. 通过该催化还原方法, 硝基环己烷

也可以以 69% 的收率还原为环己胺。此外, 对于多硝基取代的底物, 如 1,2-, 1,3-或 1,4-二硝基苯, 反应没有选择性, 硝基均被还原为氨基, 得到相应的 1,2-, 1,3-或 1,4-苯二胺。

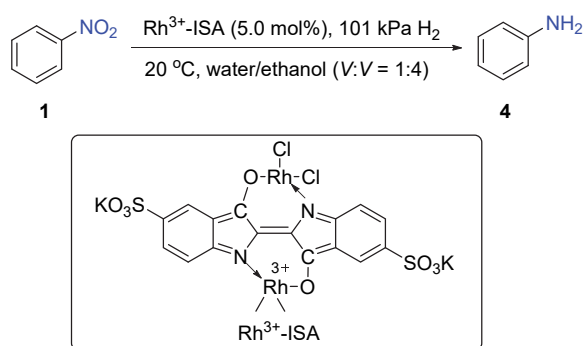


图式 6 姚子健发展的 Ru 均相催化氢化硝基化合物

Scheme 6 Ru-catalyzed homogeneous hydrogenation of nitro compounds by Yao

2.1.2 铑催化

1978 年, Khidekel 小组^[21]将 Rh 与靛蓝磺酸衍生物形成的络合物(Rh^{3+} -ISA)应用到硝基苯的氢化反应中, 反应在常温常压下进行(Scheme 7). 催化剂 Rh^{3+} -ISA 在氢气作用的条件下首先被还原为 Rh^{2+} -ISA⁻(阴离子自由基), 这种活性中间体可以将硝基苯还原为苯胺, 同时自身被氧化为 Rh^{3+} -ISA。

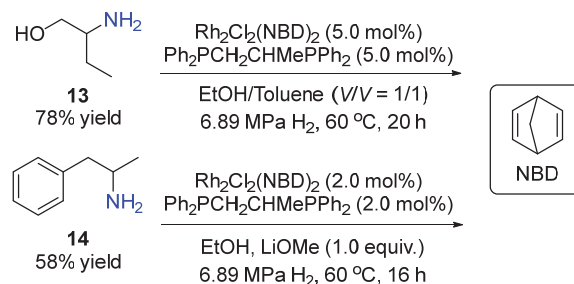


图式 7 Khidekel 发展的 Rh 均相催化氢化硝基苯

Scheme 7 Rh-catalyzed homogeneous hydrogenation of nitrobenzene by Khidekel

1990 年, Harsy 小组^[22]考察了一系列第 VIII 族过渡金属(Rh, Ir, Pd, Pt)与膦配体形成的络合物在脂肪族硝基化合物氢化中的催化性能。其中, 以 $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{NBD})_2$ (NBD=降冰片二烯)为催化剂前体, 1,2-双(二苯基膦基)丙烷为配体, 对 2-硝基-1-丁醇和 1-苯基-2-硝基丙烷进行氢化, 分别以 78% 和 58% 的收率得到 2-氨基-1-丁醇和 1-苯基-2-氨基丙烷(Scheme 8). 反应需要较高的温度(60 °C)和压力条件(6.89 MPa). 对于 1-苯基-2-硝基丙烷, 反应还需要在等物质的量的甲醇锂存在的条件下进

行。



图式 8 Harsy 发展的 Rh 均相催化氢化脂肪族硝基化合物
Scheme 8 Rh-catalyzed homogeneous hydrogenation of aliphatic nitro compounds by Harsy

2022 年, Werlé 小组^[23]合成了一种可以控制硝基芳烃氢化还原过程的“自适应”铑催化剂 **15**, 利用金属 Rh 中心和引入的路易斯酸性的硼烷的相互作用, 通过控制反应的条件, 可以实现硝基芳烃到相应胺或者羟胺化合物的转化(Scheme 9). 当 Rh 催化剂的量为 2.0 mol%, 甲苯为溶剂时, 在 60 °C 下反应可以得到胺类化合物。通过该催化还原方法, 可以实现各种取代的芳硝基化合物的还原。对于苯环上含有卤素(氯、溴)的硝基苯衍生物, 可以中等的收率还原得到相应胺。对位三氟甲基取代的芳硝基化合物也可顺利反应得到目标产物。对于含有酮羰基、酯基、酰胺基以及砜基、氰基、碳碳双键的底物, 反应具有良好的容忍性。对于含氮的芳杂环以及稠环芳环底物, 反应也可以顺利进行得到相应的胺。通过该催化还原方法, 作者完成了抗生素利奈唑胺的关键合成子以及苯佐卡因的克级制备。需要指出的是, 文中并没报道脂肪族硝基化合物还原的例子。

当采用 3.0 mol% 的 Rh 催化剂 **15**, 四氢呋喃作为溶剂, 在 40 °C 下反应可以得到羟胺类化合物。对于苯环上含有氯、溴、氰基、酮羰基、酯基、酰胺基以及砜基的硝基苯衍生物, 该反应具有良好的容忍性。该体系也可适用于含氮杂芳环硝基化合物以及氟代硝基苯衍生物。

作者通过一系列控制实验和密度泛函理论(DFT)计算对反应的机理和催化剂的“自适应”性进行探究。他们发现催化剂中硼烷支链的存在对苯胺的形成有关键的作用。硼烷可以作为氢氧化物的受体, 促进羟胺中 N—O 单键的断裂, 促使 Rh 中心上的 H 转移到 N 上, 最终得到相应胺, 同时形成络合物 **19**。络合物 **19** 与氢气作用得到 Rh-H 络合物 **20**, **20** 解离出水分子又重新生成活性中间体 **17**。而当反应以甲醇或四氢呋喃为溶剂时, 由于它们含有可以提供孤对电子的 O 原子, 大量存在的溶剂会和硼烷形成络合物, 从而抑制了硼烷与羟胺的络合, 进而抑制 N—O 单键的断裂, 使得反应停留在羟胺阶段。

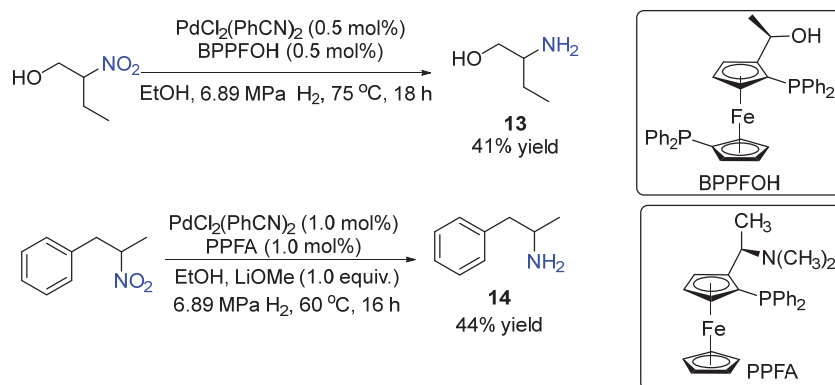


Scheme 9 Rh-catalyzed homogeneous hydrogenation of aromatic nitro compounds by Werlé

1990 年, Harsy 小组^[22]也考察了以 $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ 作为催化剂前体, 分别以 BPPFOH 和 PPFA 为配体, 现场生成的催化剂在 2-硝基-1-丁醇和 1-苯基-2-硝基丙烷的氢化反应中的催化性能, 分别以 41% 和 44% 的收率还原得到 2-氨基-1-丁醇和 1-苯基-2-氨基丙烷(Scheme 10).

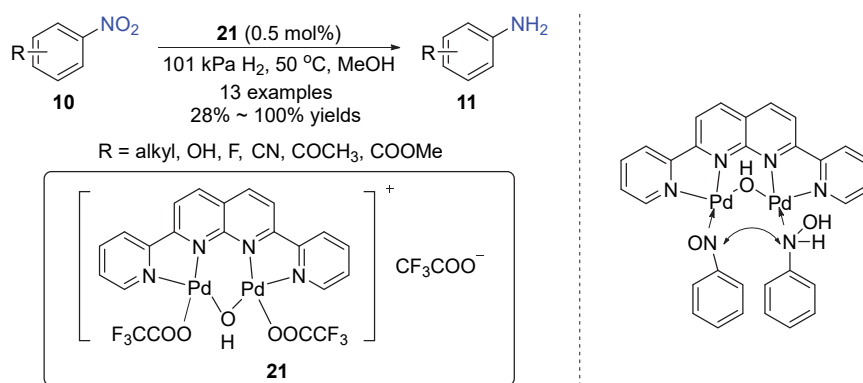
2017 年, 刘绪宗课题组^[24]开发了一类 2,7-双(2-吡啶基)-1,8-萘吡啶配位的双金属核的 Pd 络合物, 其中 Pd 络合物 **21** 可以作为芳硝基化合物氢化还原为胺的高效催化剂(Scheme 11). 该催化体系反应条件比较温和, 常

压下即可顺利反应, 同时也不需要任何添加剂。值得注意的是, 反应的温度需要控制在 50 °C, 温度过低, 转化率和选择性较差, 而温度过高, 产率会降低, 这是因为高温条件下催化剂分解, 在反应的过程中会观察到钨黑析出。各种取代的芳硝基化合物均可以较高的收率还原得到相应的胺, 对于苯环上含有羟基、氰基、酮羰基以及酯基的硝基苯衍生物, 反应具有良好的容忍性。除此之外, 1,3-二硝基苯能够以几乎定量的收率(99%)还原得到 1,3-苯二胺。对于含有卤素的硝基芳烃, 不活泼的 C—F 键在硝基还原过程中不受影响, 对硝基氟苯以



图式 10 Harsy 发展的 Pd 均相催化氢化脂肪族硝基化合物

Scheme 10 Pd-catalyzed homogeneous hydrogenation of aliphatic nitro compounds by Harsy



图式 11 刘绪宗发展的 Pd 均相催化氢化硝基芳烃

Scheme 11 Pd-catalyzed homogeneous hydrogenation of aromatic nitro compounds by Liu

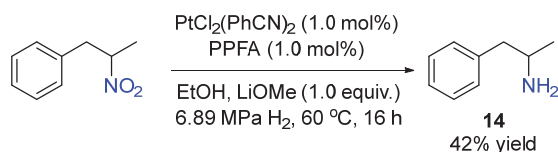
89%的产率还原得到对氟苯胺, 而相对活泼的 C—Cl 键却不能很好地保留, 对硝基氯苯还原只得到 28%的对氯苯胺, 同时有 30%的苯胺生成。

作者选取对硝基甲苯作为底物对反应的机理进行了研究。他们在反应的过程中检测到氧化偶氮甲苯, 初步推测该反应机理为缩合途径。他们将氧化偶氮甲苯作为底物在标准条件下进行还原, 在经历诱导期后, 最终还原得到对甲苯胺。除此之外, 反应的过程中可以检测到偶氮甲苯和肼, 随着反应时间的推进, 这两种化合物的浓度缓慢提升。肼浓度较高时, 偶氮甲苯浓度较低, 说明氮—氮单键断裂的速度没有氮—氮双键还原为单键的速度快。而当羟基苯胺作为反应底物时, 还原得到各种中间体以及苯胺的混合物。这些结果表明, 在该体系中, 硝基化合物的催化还原更倾向于通过缩合途径进行。这归因于双金属催化系统的协同作用, 由于催化剂上的两个 Pd 中心之间的距离只有 0.317 nm, 中间体亚硝基苯和 *N*-苯基羟胺与之配位后, 很容易发生缩合反应生成氧化偶氮苯。

2.1.4 铂催化

1990 年, Harsy 小组^[22]也考察了 $\text{PtCl}_2(\text{PhCN})_2$ 为催

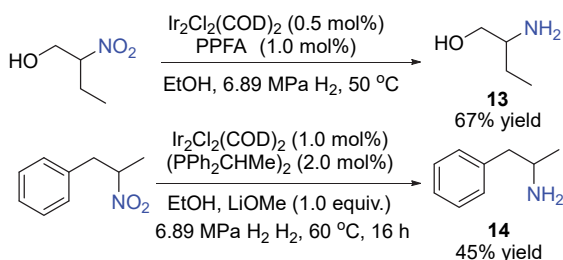
化剂前体, PPFA 为配体, 现场生成的催化剂在 1-苯基-2-硝基丙烷氢化反应中的催化活性。在较高的温度 (60 °C) 和压力 (6.89 MPa) 以及等物质的量的甲醇锂存在的条件下, 1-苯基-2-硝基丙烷以 42% 的收率还原得到相应的脂肪胺 **14** (Scheme 12)。

图式 12 Harsy 发展的 Pt 均相催化氢化 1-苯基-2-硝基丙烷
Scheme 12 Pt-catalyzed homogeneous hydrogenation of aliphatic nitro compounds by Harsy

2.1.5 铱催化

在脂肪族硝基化合物的氢化中, Harsy 小组^[22]也考察了 Ir 络合物的催化活性。当以 $\text{Ir}_2\text{Cl}_2(\text{COD})_2$ (COD = 1,5-环辛二烯) 为催化剂前体, PPFA 为配体时, 在 50 °C 温度和 6.89 MPa 氢气压力条件下, 2-硝基-1-丁醇以 67% 的收率还原为相应的胺化合物 **13**。当配体为 2,3-双(二苯基膦基)丁烷时, 在 60 °C 和 6.89 MPa 氢气压力下, 以及等物质的量的甲醇锂存在的条件下, 1-苯基-2-硝基丙

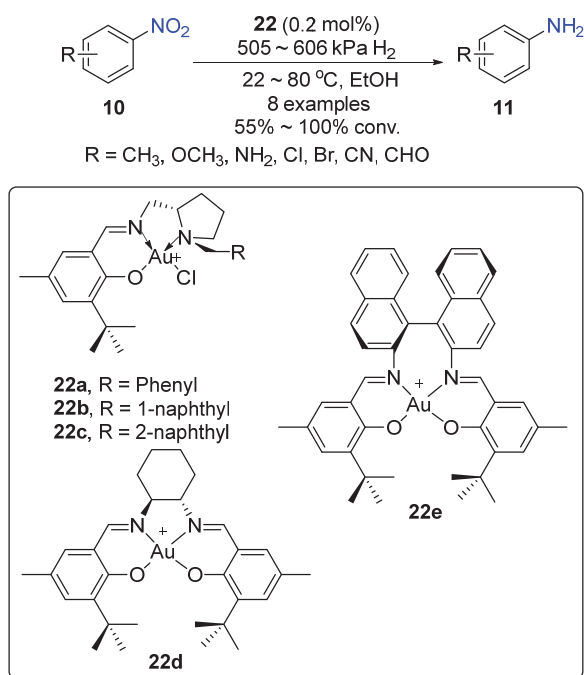
烷以 45% 的收率还原为相应的胺化合物 **14** (Scheme 13).



图式 13 Harsy 发展的 Ir 均相催化氢化脂肪族硝基化合物
Scheme 13 Ir-catalyzed homogeneous hydrogenation of aliphatic nitro compounds by Harsy

2.1.6 金催化

2009 年, Corma 小组^[25]将一系列 N,O-螯合的 Au 络合物应用到硝基芳烃的催化还原反应中 (Scheme 14). 配体的种类对催化剂的活性有影响, 催化剂 **22a** 吡咯烷上的取代基是苄基, 它的活性相比之下要高一些; **22b** 和 **22c** 由于包含大位阻的萘基导致其催化活性相对较低; **22d** 和 **22e** 与 **22a** 有相似的活性. 底物的位阻对反应有明显的影 响, 邻甲基硝基苯反应较慢, 但产率不会受到影响. 电子效应对反应并没有影响. 这一类 Au 催化剂可以有效地催化还原含有不同官能团的芳硝基底物. 对于苯环上含有醛基、卤素以及氰基的硝基苯衍生物, 反应具有良好的容忍性. 但对于含有碳-碳双键的底物如对硝基苯乙烯, 碳-碳双键被还原的速度比硝基被还



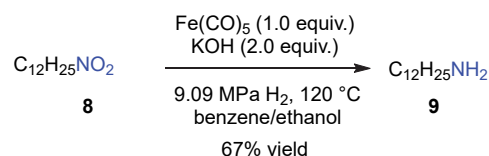
图式 14 Corma 发展的 Au 均相催化氢化硝基芳烃
Scheme 14 Au-catalyzed homogeneous hydrogenation of aromatic nitro compounds by Corma

原的速度快, 因此, 通过控制反应时间也只能得到对硝基苯乙烷或对氨基苯乙烷, 没有只还原硝基的产物生成. 此外, 该催化还原方法选择性高, 在反应的过程中, 未曾监测到氧化偶氮化合物、偶氮化合物以及其它可能的中间体.

2.2 廉价金属催化剂

2.2.1 铁催化

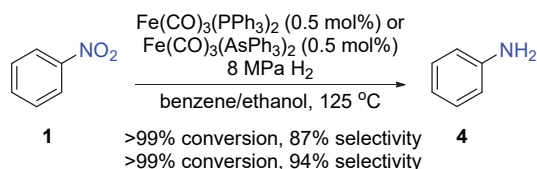
1975 年, Knifton 小组^[6]在研究硝基十二烷的催化氢化反应中发现, 除了 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 也可以作为催化剂, 但催化剂需要用 1.0 equiv., 在高温高压 (120 °C, 9.09 MPa H_2) 和过量 KOH (2.0 equiv.) 存在的条件下, 以 67% 的产率将硝基十二烷转化为相应的脂肪胺 (Scheme 15).



图式 15 Knifton 在 Fe 均相催化氢化硝基十二烷方面的开创性工作

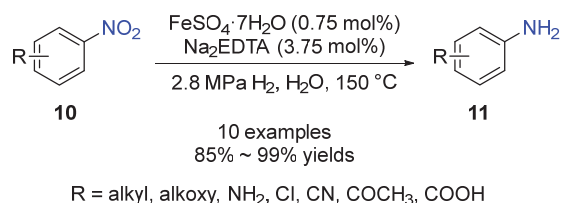
Scheme 15 Pioneering work by Knifton on Fe-catalyzed homogeneous hydrogenation of aliphatic nitro compounds

在此工作的基础上, 次年 Knifton 小组^[17]将 Fe 络合物 $\text{Fe}(\text{CO})_3(\text{AsPh}_3)_2$ 和 $\text{Fe}(\text{CO})_3(\text{PPh}_3)_2$ 作为催化剂, 应用到硝基苯的氢化反应中 (Scheme 16). 反应需要在高温高压 (125 °C, 8 MPa H_2) 下进行, 其中 $\text{Fe}(\text{CO})_3(\text{AsPh}_3)_2$ 表现出较优的活性和选择性.



图式 16 Knifton 发展的 Fe 均相催化氢化硝基苯
Scheme 16 Fe-catalyzed homogeneous hydrogenation of nitrobenzene by Knifton

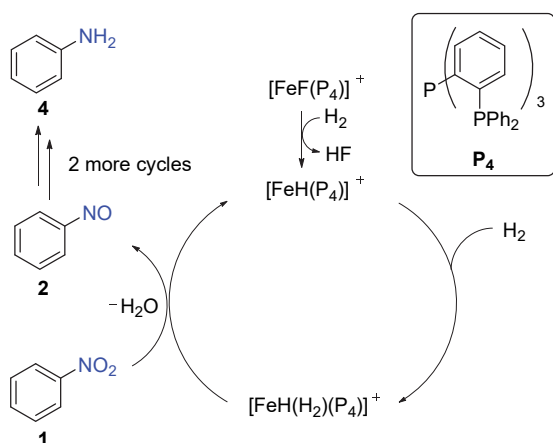
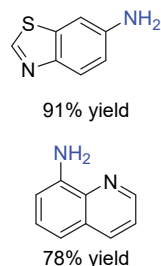
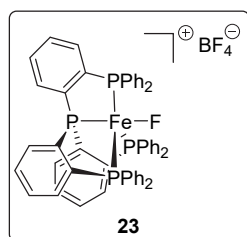
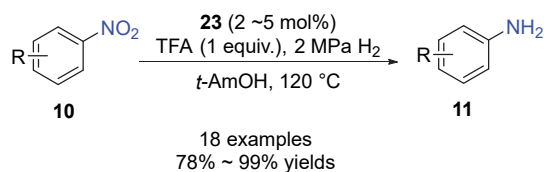
2004 年, Chaudhari 小组^[26]发现, 七水合硫酸亚铁 ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) 和乙二胺四乙酸二钠盐 (EDTANa_2) 原位生成的铁催化剂表现出优异的催化性能, 在 150 °C 的温度和 2.8 MPa 的氢气压力条件下, 可以顺利将硝基芳烃还原为相应胺 (Scheme 17). 反应在水相中进行, 催化剂可以循环使用, 循环使用五次后, 其活性和还原选择性几乎没有改变, 累积 TON 数超过 6000. 反应对于芳硝基化合物的还原选择性很好, 对于苯环上含有氰基、羧酸以及酮羰基的硝基苯衍生物, 具有良好的容忍性. 对于含有卤素 (氯) 的芳硝基底物, 反应具有很好的容忍性.



图式 17 Chaudhari 发展的 Fe 均相催化氢化硝基芳烃

Scheme 17 Fe-catalyzed homogeneous hydrogenation of aromatic nitro compounds by Chaudhari

2013 年, Beller 课题组^[27]发展了一种由 $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和三(2-(二苯基膦基)苯基)膦原位反应生成的 Fe 催化剂 **23**, 并将其应用到硝基芳烃的氢化反应中. 采用 2~5 mol% 的催化剂, 同时使用 1 equiv. 的三氟乙酸 (TFA), 即可在 120 °C 的条件下以 78%~99% 的收率得到相应的胺类化合物 (Scheme 18). 对于苯环上含有酮羰基、酯基、氰基、碳-碳双键以及各种卤素的硝基苯衍生物, 反应具有良好的容忍性.



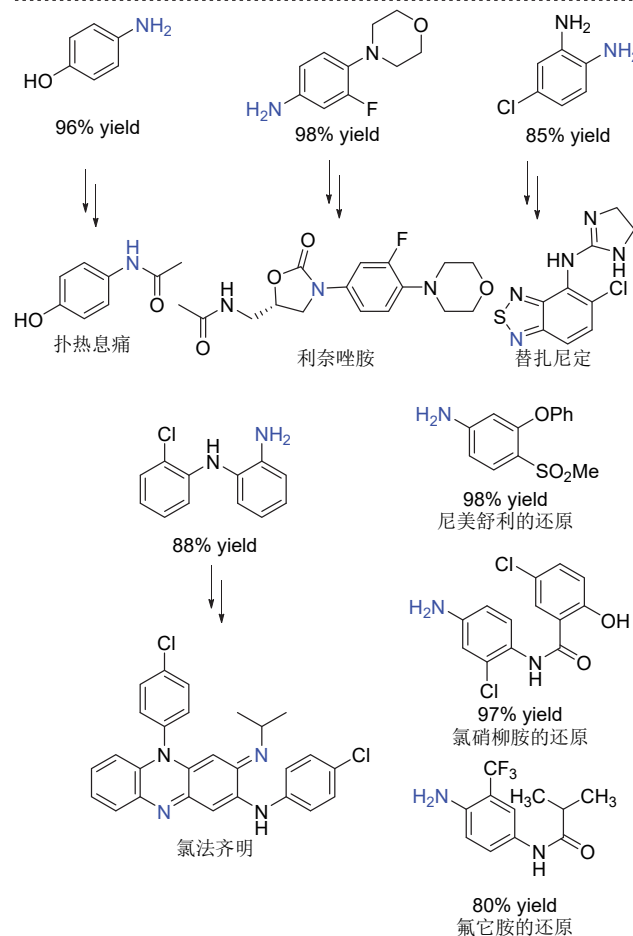
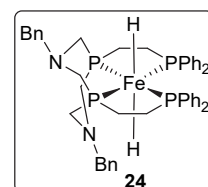
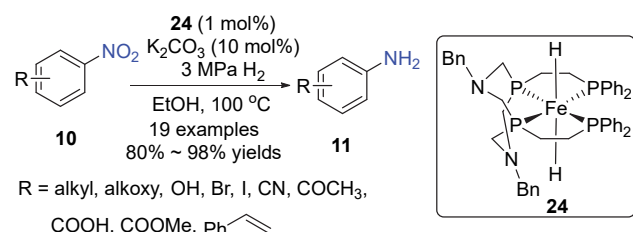
图式 18 Beller 发展的 Fe 均相催化氢化硝基芳烃

Scheme 18 Fe-catalyzed homogeneous hydrogenation of aromatic nitro compounds by Beller

作者在标准条件下对 *N*-苯基羟胺以及偶氮苯进行

了催化还原反应, 两种底物几乎以相同的反应速率实现了定量转化, 说明直接途径和缩合途径在该体系中都是可能存在的. 为了进一步明确该反应的催化循环过程, 他们在标准条件下进行了一系列 NMR 实验, 最终提出如下催化循环过程: 催化剂 $[\text{FeF}(\text{P}_4)][\text{BF}_4]$ 被氢气活化后失去一分子 HF 形成 $[\text{FeH}(\text{P}_4)]^+$, 该中间体进一步与氢气作用形成 $[\text{FeH}(\text{H}_2)(\text{P}_4)][\text{BF}_4]$, 这个活性中间体将硝基芳烃还原为亚硝基化合物, 同时又生成 $[\text{FeH}(\text{P}_4)]^+$, 按照之前描述的反应进程, 再循环两次即可将生成的亚硝基化合物还原为相应的胺化合物.

2023 年, 张绪穆课题组^[28]也发展了一种四磷配位的 Fe 催化剂 **24**, 在 10 mol% 的 K_2CO_3 存在的条件下, 可以实现各种硝基芳烃的氢化还原 (Scheme 19). 该催化



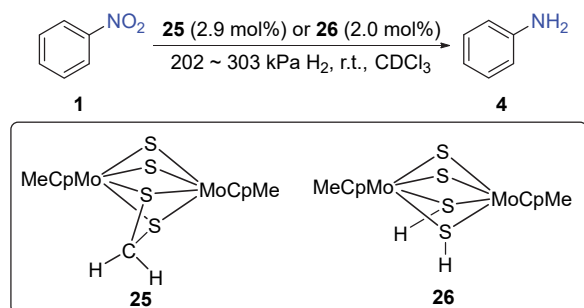
图式 19 张绪穆发展的 Fe 均相催化氢化硝基芳烃

Scheme 19 Fe-catalyzed homogeneous hydrogenation of aromatic nitro compounds by Zhang

还原方法可以以 80%~98% 的收率得到相应的胺化合物. 对于苯环上含有氰基、酯基、羧基及酮羰基等的硝基苯衍生物, 反应具有良好的容忍性. 此外, 对于含有碳-碳双键以及各种卤素的硝基底物, 包含容易被还原的碘, 反应的效果也很好. 通过该催化还原反应可以以优秀的收率得到药物分子扑热息痛、利奈唑胺、氯法齐明以及替扎尼定的合成中间体; 对于药物分子尼美舒利、氯硝柳胺以及氟它胺, 通过该催化还原方法分别以 98%, 97% 及 80% 的收率合成相应的胺化合物.

2.2.2 钼催化

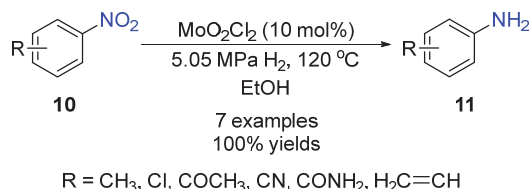
1986 年, DuBois 小组^[29]将桥联硫化物配位的双核 Mo 催化剂 **25** 和 **26** 用于硝基芳烃的氢化反应中, 在温和条件下(室温, 202~303 kPa H₂)实现了硝基苯的还原(Scheme 20).



图式 20 DuBois 发展的 Mo 均相催化氢化硝基苯

Scheme 20 Mo-catalyzed homogeneous hydrogenation of nitrobenzene by DuBois

2009 年, Royo 小组^[30]以 MoO₂Cl₂ 作为催化剂, 乙醇作为溶剂, 在相对较高的温度(120 °C)和压力(5.05 MPa)条件下, 实现了各种芳硝基化合物的氢化还原(Scheme 21). 对于苯环上含有卤素、酮羰基、氰基、酰胺基以及碳-碳双键的硝基苯衍生物, 反应具有良好的容忍性. 此外, 催化剂 MoO₂Cl₂ 可以循环使用三次, 催化活性不会受到影响.

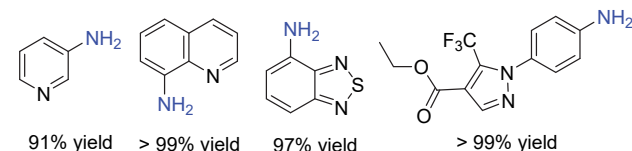
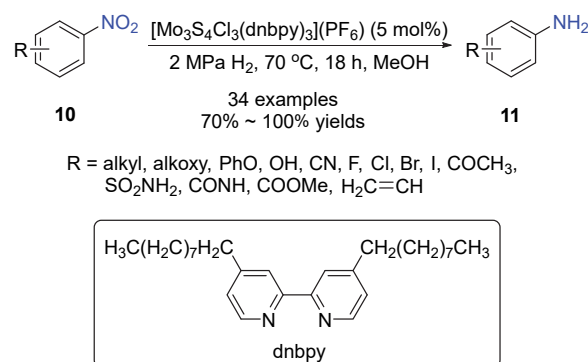


图式 21 Royo 发展的 Mo 均相催化氢化硝基芳烃

Scheme 21 Mo-catalyzed homogeneous hydrogenation of aromatic nitro compounds by Royo

2017 年, Beller 小组^[31]以 4,4'-二壬基-2,2'-联吡啶配位的硫化钼团簇[Mo₃S₄Cl₃(dnbpy)₃](PF₆)作为催化剂, 甲醇作为溶剂, 实现了硝基芳烃的氢化还原(Scheme 22). 该催化还原方法可以高效地还原各种取代的硝基

芳烃. 对于苯环上含有烷基、羟基、烷氧基以及苯基的硝基苯衍生物, 反应可以以优秀的产率生成相应胺. 对于卤素取代(包氟、氯、溴、碘)的硝基芳烃, 在还原的过程中不会产生脱卤的副产物. 对于三氟甲基、氨基以及硫代甲基取代的硝基芳烃, 反应也可顺利进行. 对于一些易被还原的官能团, 如碳-碳双键、酮羰基、磺酰基、氰基、酯基以及酰胺基, 反应具有良好的容忍性. 该体系同样适用于一些杂芳环的硝基化合物. 作者对硝基苯及可能的反应中间体进行氢化反应的动力学研究, 发现硝基苯和偶氮苯还原得到单一的产物苯胺, 而氧化偶氮苯还原得到苯胺和偶氮苯, 而且硝基苯还原的速率比另外两种化合物还原的速率高出两到三倍. 因此, 反应更有可能是通过直接途径进行的.



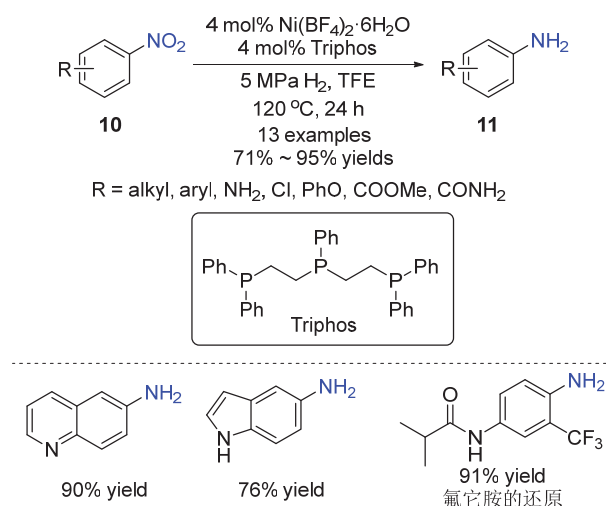
图式 22 Beller 发展的 Mo 均相催化氢化硝基芳烃

Scheme 22 Mo-catalyzed homogeneous hydrogenation of aromatic nitro compounds by Beller

2.2.3 镍催化

2020 年, Beller 小组^[32]以 Ni(BF₄)₂•6H₂O 为催化剂前体, 双(2-二苯基膦乙基)苯基磷(Triphos)为配体, 实现了均相 Ni 催化硝基芳烃的氢化反应. 反应需要在高温高压(120 °C, 5 MPa H₂)下进行, 可以以 71%~95% 的收率合成相应的芳香伯胺(Scheme 23). 对于苯环上含有酯基、酰胺基、苯氧基以及卤素的硝基苯衍生物, 反应具有良好的容忍性. 该体系同样适用于含氮的杂芳环化合物, 可以中等至良好的收率生成相应胺. 该方法可用于药物分子氟它胺的还原, 以 91% 的收率将其转化为相应的胺类化合物.

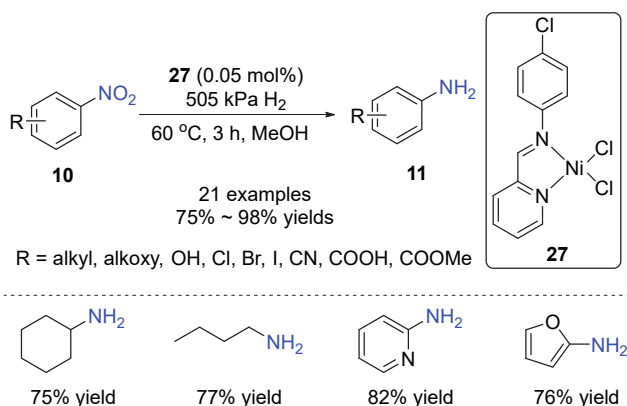
2022 年, 姚子健课题组^[33]高产率地合成了 5 种具有不同取代基的 N-(2-吡啶亚甲基)-苄胺配位的 N,N-螯合的镍配合物, 其中, 对位氯取代的配体合成的镍催化剂



图式 23 Beller 发展的 Ni 均相催化氢化硝基芳烃

Scheme 23 Ni-catalyzed homogeneous hydrogenation of aromatic nitro compounds by Beller

27 对于硝基化合物的还原展现出优异的反应活性和化学选择性(Scheme 24). 氢气的压力对该催化还原体系有着较为重要的影响, 随着压力从 101 kPa 增长至 505 kPa, 标准底物的产率从 21%增长至 96%, 继续提高氢气压力, 反应收率无明显增长. 对于硝基芳烃, 无论苯环上连有给电子基团还是吸电子基团, 都可以顺利地还原得到相应的芳胺. 对于大位阻的 2,6-二异丙基硝基苯, 可以以 76%的收率还原得到 2,6-二异丙基苯胺. 对于苯环上含有羟基、卤素、氰基、酯基以及羧基的硝基苯衍生物, 反应具有良好的容忍性. 该体系也适用于杂芳香硝基化合物的还原, 2-硝基吡啶以及 2-硝基咪唑均可以很好地转化. 通过该催化还原方法, 1,2-, 1,3-以及 1,4-二硝基苯分别以 91%, 89%和 92%的收率还原得到相应的苯二胺化合物. 值得注意的是, 脂肪族硝基底物也可以成功地通过该催化氢化体系被还原为相应的脂肪胺.



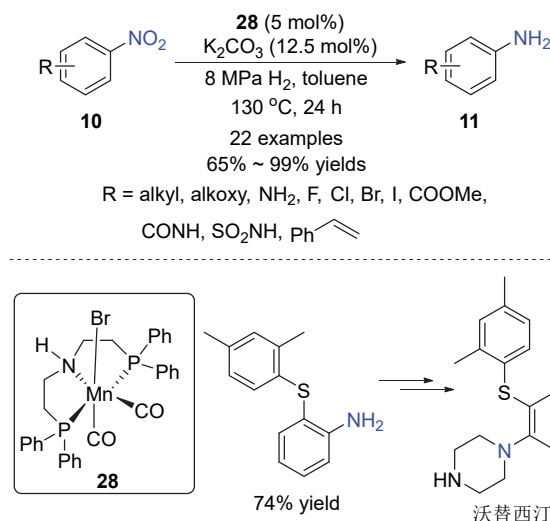
图式 24 姚子健发展的 Ni 均相催化氢化硝基化合物

Scheme 24 Ni-catalyzed homogeneous hydrogenation of nitro compounds by Yao

2.2.4 锰催化

2021 年, Rueping 小组^[34]合成了双(2-(二苯基膦基)乙基)胺配位的 Mn 催化剂 **28**, 在 12.5 mol%的 K₂CO₃ 存在的条件下, 实现了各种硝基芳烃的氢化还原(Scheme 25). 烷基取代的硝基芳烃可成功转化为相应的芳胺, 产率最高可达 97% (Scheme 25). 对于苯环上含有各种卤素、三氟甲基、碳-碳双键、酯基、酰胺基以及磺酰胺基的硝基苯衍生物, 反应具有良好的容忍性. 遗憾的是, 该催化还原体系并不能容忍氰基、酮羰基、炔烃以及烯炔. 通过该催化还原方法, 他们合成了药物分子沃替西汀的合成中间体, 进一步证实了该方法的实用性.

为了验证该反应可能的机理, 作者利用同样的催化还原体系将可能存在的中间体进行了氢化反应, 在相同的时间内, *N*-苯基羟胺还原得到 49%的苯胺, 而偶氮苯和 1,2-联苯肼分别还原得到 7%和 10%的苯胺. 由此, 他们推测该体系更倾向于直接还原途径, 即硝基苯首先被还原为亚硝基苯, 再进一步还原为 *N*-苯基羟胺, 最终还原得到苯胺.



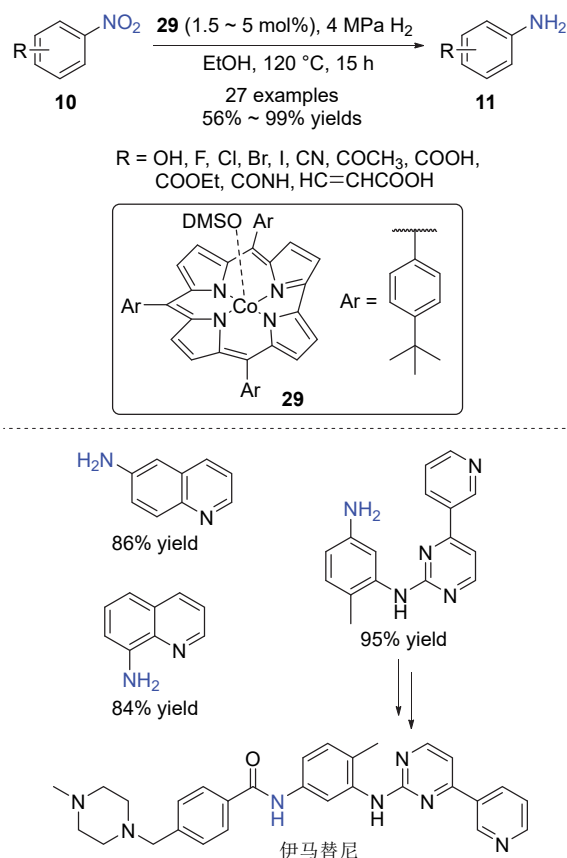
图式 25 Rueping 发展的 Mn 均相催化氢化硝基芳烃

Scheme 25 Mn-catalyzed homogeneous hydrogenation of aromatic nitro compounds by Rueping

2.2.5 钴催化

2021 年, Topf 小组^[35]通过 4-叔丁基苯甲醛和吡咯组装再通过乙酸钴金属化合成了一种吡咯的 Co 络合物 **29**, 可应用于各种芳硝基化合物的氢化反应中(Scheme 26). 这种 Co 催化剂对空气不敏感, 因而避免了在充满惰性气体的手套箱中使用的麻烦. 另外, 在该反应体系中, 不需要添加酸或者碱来促进反应. 该反应对于各种芳硝基化合物均具有很好的容忍性. 对于含有酮羰基、羟基、氰基、酯基以及羧基的硝基苯衍生物, 反应具有很好的容忍性, 可以中等至良好的收率合成相应的胺化合物.

对于卤素、氟、氯、溴以及容易脱除的碘,在催化还原的过程中,均不会被破坏.对于含有碳-碳叁键以及碳-碳双键的硝基化合物,碳-碳叁键不被保留,直接彻底还原得到相应的烷基,而碳-碳双键则不会被破坏,可以还原得到相应的胺化合物.通过该催化还原方法,他们合成了药物分子伊马替尼的合成中间体.



图式 26 Topf 发展的 Co 均相催化氢化硝基芳烃

Scheme 26 Co-catalyzed homogeneous hydrogenation of aromatic nitro compounds by Topf

3 总结与展望

硝基化合物的还原是一个十分古老却仍然具有挑战性的课题.自 1975 年 Knifton 开创性地将 $\text{RuCl}_2\text{-(PPh}_3)_3$ 和 Fe(CO)_5 用于硝基十二烷的氢化反应,硝基化合物的均相催化经过快半个世纪的发展,目前已取得了一些不错的进展.

就反应底物而言,芳硝基化合物的应用范围从简单的硝基苯衍生物已扩展到卤素、氰基、酯基、羧基、酰胺基、羰基、醛基以及碳-碳双键取代的硝基芳烃,并可以很好地实现部分药物分子的转化与合成.就催化体系和反应条件而言,一些高选择性的铁、锰、钴、镍和其他廉价金属催化剂被不断地开发和利用,有的催化体系以水作为溶剂,有的反应可以在室温或常压下进行,在

一定程度上提高了反应的应用范围和实用性.但总体上来讲,硝基化合物的均相催化氢化还是处于发展阶段,现有的体系催化活性普遍偏低,催化剂用量较多,需要较高的温度和压力条件,使其很难替代非均相催化体系应用于工业生产中.目前大部分的研究集中在硝基芳烃的催化氢化还原为芳胺的反应,对于脂肪族硝基化合物研究得很少,需要重视其催化氢化体系的开发.除了官能团的选择性,控制催化还原过程,使反应停在某个阶段,选择性得到某个特定的中间体,如羟胺或偶氮化合物,也是硝基化合物均相催化氢化中亟待解决的另一个问题.希望研究人员在总结过去工作的基础上,设计新型配体和催化剂,发掘新的催化体系,尽早发展出同时具有高活性和高选择性的硝基化合物均相催化氢化方法,并成功用于工业化生产中.

References

- [1] Lawrence, S. A. *Amines: Synthesis, Properties and Applications*, Cambridge University Press, Cambridge, **2004**.
- [2] (a) Blaser, H. U.; Siegrist, U.; Steiner, H. *Fine Chemicals Through Heterogeneous Catalysis*, Eds.: Sheldon, R. A.; Van Bekkum, H., Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, p. 389.
(b) Orlandi, M.; Brenna, D.; Harms, R.; Jost, S.; Benaglia, M. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 430.
- [3] (a) Downing, R. S.; Kunkeler, P. J.; Van Bekkum, H. *Catal. Today* **1997**, *37*, 121.
(b) Formenti, D.; Ferretti, F.; Scharnagl, F. K.; Beller, M. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2611.
- [4] Song, J.; Huang, Z.-F.; Pan, L.; Li, K.; Zhang, X.; Wang, L.; Zou, J.-J. *Appl. Catal. B: Environ.* **2018**, *227*, 386.
- [5] Blaser, H.-U.; Steiner, H.; Studer, M. *ChemCatChem* **2009**, *1*, 210.
- [6] Li, X.; Thakore, R. R.; Takale, B. S.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8114.
- [7] Verho, O.; Gustafson, K. P. J.; Nagendiran, A.; Tai, C.-W.; Bäckvall, J.-E. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 3153.
- [8] Wei, H.; Liu, X.; Wang, A.; Zhang, L.; Qiao, B.; Yang, X.; Huang, Y.; Miao, S.; Liu, J.; Zhang, T. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5634.
- [9] Fan, G.; Huang, W.; Wang, C. *Nanoscale* **2013**, *5*, 6819.
- [10] Jagadeesh, R. V.; Surkus, A.-E.; Junge, H.; Pohl, M.-M.; Radnik, J.; Rabeah, J.; Huan, H.; Schünemann, V.; Brückner, A.; Beller, M. *Science* **2013**, *342*, 1073.
- [11] Westerhaus, F. A.; Jagadeesh, R. V.; Wienhöfer, G.; Pohl, M.-M.; Radnik, J.; Surkus, A.-E.; Rabeah, J.; Junge, K.; Junge, H.; Nielsen, M.; Brückner, A.; Beller, M. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 537.
- [12] Pisiewicz, S.; Formenti, D.; Surkus, A.-E.; Pohl, M.-M.; Radnik, J.; Junge, K.; Topf, C.; Bachmann, S.; Scalone, M.; Beller, M. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 129.
- [13] Ye, T.-N.; Lu, Y.; Li, J.; Nakao, T.; Yang, H.; Tada, T.; Kitano, M.; Hosono, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 17089.
- [14] (a) Serna, P.; Corma, A. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 7114.
(b) Hu, Z.-N.; Liang, J.; Ding, K.; Ai, Y.; Liang, Q.; Sun, H.-B. *Appl. Catal. A: Gen.* **2021**, *626*, 118339.
- [15] (a) Haber, F.; *Elektrochem. Z. Angew. Phys. Chem.* **1898**, *22*, 506.
(b) Dyson, R. M.; Hazenkamp, M.; Kaufmann, K.; Maeder, M.; Studer, M.; Zilian, A. *J. Chemom.* **2000**, *14*, 737.
- [16] Knifton, J. F. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 519.
- [17] Knifton, J. F. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1200.
- [18] Toti, A.; Frediani, P.; Salvini, A.; Rosi, L.; Giolli, C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3641.
- [19] Deshmukh, A. A.; Prashar, A. K.; Kinage, A. K.; Kumar, R.; Meijboom, R. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2010**, *49*, 12180.

- [20] Yao, Z. J.; Zhu, J. W.; Lin, N.; Qiao, X. C.; Deng, W. *Dalton Trans.* **2019**, 48, 7158.
- [21] Chepaikin, E. G.; Khidekel, M. L. *J. Mol. Catal.* **1978**, 4, 103.
- [22] Harsy, S. G. *Tetrahedron* **1990**, 40, 7403.
- [23] Chugh, V.; Chatterjee, B.; Chang, W.-C.; Cramer, H. H.; Hindemith, C.; Randel, H.; Weyhermüller, T.; Farès, C.; Werlé, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202205515.
- [24] Yang, S.-T.; Shen, P.; Liao, B.-S.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Liu, S.-T. *Organometallics* **2017**, 36, 3110.
- [25] Corma, A.; González-Arellano, C.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Appl. Catal., A* **2009**, 356, 99.
- [26] Deshpande, R. M.; Mahajan, A. N.; Diwakar, M. M.; Ozarde, P. S.; Chaudhari, R. V. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4835.
- [27] Wienhöfer, G.; Baseda-Krüger, M.; Ziebart, C.; Westerhaus, F. A.; Baumann, W.; Jackstell, R.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 9089.
- [28] Duan, Y.-N.; Zeng, Y.; Cui, Z.; Wen, J.; Zhang, X. *J. Catal.* **2023**, 417, 109.
- [29] Casewit, C. J.; Coons, D. E.; Wright, L. L.; Miller, W. K.; DuBois, M. R. *Organometallics* **1986**, 5, 951.
- [30] Reis, P. M.; Royo, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 949.
- [31] Pedrajas, E.; Sorribes, I.; Gushchin, A. L.; Laricheva, Y. A.; Junge, K.; Beller, M.; Llusar, R. *ChemCatChem* **2017**, 9, 1128.
- [32] Murugesan, K.; Wei, Z.; Chandrashekar, V. G.; Jiao, H.; Beller, M.; Jagadeesh, R. V. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 4332.
- [33] Xu, M.; Wang, Y.; Zhou, Y.; Yao, Z.-J. *J. Organomet. Chem.* **2022**, 959, 122187.
- [34] Zubar, V.; Dewanji, A.; Rueping, M. *Org. Lett.* **2021**, 23, 2742.
- [35] Timelthaler, D.; Schofberger, W.; Topf, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021, 2114.

(Zhao, C.)