

醋酸钯和苯膦酸协同催化苯甲腈水合制备苯甲酰胺

王 涛 林政国 胡长文*

(北京理工大学化学与化工学院, 原子分子簇科学教育部重点实验室, 北京 102488)

摘要: 以醋酸钯和苯膦酸(物质的量之比 $n_{Pd}:n_{As}=3:2$) 作为协同催化剂, 用于催化苯甲腈水合制备苯甲酰胺。在不额外添加有机溶剂条件下, 利用过量苯甲腈兼做溶剂, 该反应获得了 99% 的高产率和 100% 的苯甲酰胺选择性以及高达 $186 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的时空收率, 循环反应 5 轮未发现明显的活性与选择性的降低, 催化剂具有良好的循环使用性能。产物的结晶分离研究结果表明苯甲酰胺在 0 °C 的析出百分比为 73%, 简单过滤即可收集。

关键词: 苯甲腈; 水合反应; 酰胺; 均相催化

中图分类号: O614.823

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2019)09-1619-04

DOI: 10.11862/CJIC.2019.181

Preparation of Benzamide by Hydration of Benzonitrile with Palladium Acetate and Phenylarsonic Acid as Synergistic Catalyst

WANG Tao LIN Zheng-Guo HU Chang-Wen*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Key Laboratory of Cluster Science, Ministry of Education, Beijing Institute of Technology, Beijing 102488, China)

Abstract: A new catalytic method for benzonitrile hydration in the absence of solvent was developed by using palladium acetate and phenylarsonic acid (molar ratio $n_{Pd}:n_{As}=3:2$) as catalyst, which exhibited high catalytic activity (space-time yield (STY)= $186 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) and recyclability. Moreover, the product can be isolated as pure crystals and filtered from the reaction mixture after the reaction system cooling to low temperature (0 °C), and the product was characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR and FT-IR.

Keywords: benzonitrile; hydration; amide; homogeneous catalysis

0 引 言

苯甲酰胺(PhCONH_2)在医药、农药和生化研究等领域有重要的应用价值^[1]。通过苯甲腈水合反应制备苯甲酰胺具有较高的原子经济性和产物选择性,因而倍受关注。目前用于该反应的催化剂主要有腈水合酶^[2]、过渡金属氧化物^[3]、金属纳米颗粒^[4]、金属有机配合物^[5]、多金属氧簇^[6]等。但尚存在催化活性不高和产物分离繁琐等问题。

在有机合成反应中,无溶剂合成可简化工艺流

程,减少环境污染,是符合绿色化学理念的合成途径,受到科技和产业界的广泛关注^[7-8]。本研究通过使用醋酸钯和苯膦酸作为催化剂组分,苯甲腈反应物过量兼作溶剂,建立了醋酸钯和苯膦酸协同催化苯甲腈水合高效制备苯甲酰胺的新工艺路线。该合成路线具有催化活性高(苯甲酰胺产物时空收率达 $186 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$),目标产物选择性好(>99%),催化剂循环性好(循环 5 次未发现活性降低)等优势,且产物通过冷却反应液即可结晶析出。因此,此工艺路线不仅具有研究价值,也具有明显的产业化应用

收稿日期:2019-04-30。收修改稿日期:2019-05-17。

国家自然科学基金(No.21671019,21701010)资助项目。

*通信联系人。E-mail: cwhu@bit.edu.cn

前景。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

醋酸钯购于百灵威科技有限公司;苯肼酸购于梯希爱(上海)化成工业发展有限公司;氯化钯购于百灵威科技有限公司;苯膦酸购于阿拉丁试剂有限公司;苯甲腈购于阿拉丁试剂有限公司;苯甲酰胺购于梯希爱(上海)化成工业发展有限公司。其中,醋酸钯、苯肼酸、苯甲腈在使用前均需进行无水干燥处理。

所有产物的分析均采用气相色谱来完成,仪器型号为(GC-2014C, 岛津)。其中,色谱柱型号为Inertcap-WAX (30 m×0.250 mm×0.25 μm)型毛细管柱,测试时,以高纯氮气为载气(柱流量:1.08 mL·min⁻¹),检测器类型为氢火焰离子化检测器 FID。产品通过 Bruker ALPHA spectrometer 型红外光谱仪与 Bruker 400 MHz 核磁共振波谱仪表征。

1.2 实验过程

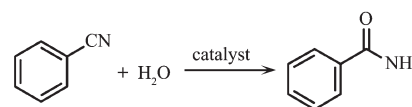
将 3.36 mg 醋酸钯与 2.02 mg 苯肼酸加入到 1 mL 苯甲腈中,加入 9 μL 水,90 °C 下加热搅拌,反应 0.5 h,产物检测及定量分析通过气相色谱采用内标法完成,所用标准曲线详见图 S1。

2 结果与讨论

2.1 催化剂的活性与选择性

通过对不同反应时间苯甲酰胺产率进行定量分析,得到时间-产率和选择性数据(图 1)。图 1 表明,在最初 5 min 内产率已经达到 90% 以上;反应进行 30 min 左右基本结束,苯甲酰胺产率达 99% 以上、选择性接近 100%。为了考察不同反应温度对产率的影响,通过对不同温度下苯甲酰胺产率进行定量分析,得到温度-产率数据(图 S2),结果表明,0.5 h 内,反应产率随着温度的升高而升高,90 °C 达到最高(99%),因此 90 °C 为最佳反应温度;将反应液冷却至室温,即可分离结晶析出的固态苯甲酰胺产物,并通过红外与核磁表征,与苯甲酰胺标准品的红外吸收峰一致,核磁共振谱图同文献中核磁谱图一致(图 S3 和 S4)。

表 1 汇总了相关催化剂的活性数据,结果表明,单独以醋酸钯或苯肼酸为催化剂时几乎无活



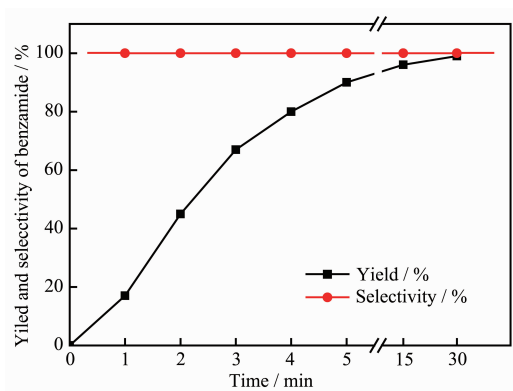
Scheme 1 Preparation of benzamide by benzonitrile hydration

表 1 不同催化剂催化苯甲腈水合制备苯甲酰胺的产率与 STY

Table 1 Yield and STY of benzonitrile to benzamide with different catalysts

Catalyst	Solvent	<i>T</i> / °C	<i>t</i> / h	Yield ^a / %	STY ^b / (mol·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)	Reference
Pd(OAc) ₂ &PhAsO ₃ H ₂	—	90	0.5	>99	186	this work
Pd(OAc) ₂ ^c	—	90	0.5	trace	—	this work
PhAsO ₃ H ₂ ^d	—	90	0.5	trace	—	this work
TBA-Na-SrPd ₁₂ (pent) ₃ ^e	—	80	10	98	10	this work
Ni _{0.7} Mn _{0.3} O	H ₂ O	140	15	99	1	[3]
Au@PS ^f	H ₂ O	130, MW ^g	1	88	2	[4]
(IPr)Au(NTf ₂) ^g	THF/H ₂ O	140, MW	2	99	29	[5]
TBA-I ^h	DMF	90	9	96	1	[6]
Ru(OH) ₂ /Al ₂ O ₃	H ₂ O	140	6	99	unknown	[9]
Pd/C-500Hox ⁱ	H ₂ O	135	24	96	0.5	[10]
Pd(OAc) ₂ &Sc(OTf) ₃ ^j	AcOH	30	12	80	1	[11]

^a Determined by GC analysis; ^b STY= $n_{\text{product}}/(m_{\text{catalyst}}t)$, where n_{product} is the amount of product, m_{catalyst} is the quality of catalyst, and t is the reaction time; ^c Usage amount of Pd(OAc)₂ were 15 μmol; ^d Usage amount of PhAsO₃H₂ were 10 μmol; ^e TBA-Na-SrPd₁₂(pent)₃=(C₁₆H₃₆N)₃Na[SrPd₁₂O₆(OH)₃(PhAsO₃)₆(C₅H₉O₂)₃]·0.5C₅H₉O₂Na·22H₂O; reaction conditions: catalyst (5 mg), H₂O (9 μL), benzonitrile (1 mL), 90 °C, 0.5 h; ^f Au@PS=polystyrene-supported gold nanoparticles; ^g IPr=*N,N'*-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene, NTf₂=bis(trifluoromethanesulfonyl)amide; ^h TBA-I=(C₁₆H₃₆N)₄ [γ-H₂SiW₁₀O₃₆Pd₂ (OAc)₂]; ⁱ Pd/C-500Hox was prepared by exposing Pd/C-500H to air at 25 °C; Pd/C-500H was prepared by reducing a commercial Pd-carbon under a flow of 100% H₂ (flow rate=60 cm³·min⁻¹) at 500 °C for 10 min and cooled to room temperature in a flow of He; ^j OTf=trifluoromethanesulfonate; ^k under microwave irradiation.



Reaction conditions: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15 μmol , 3.36 mg), PhAsO_3H_2 (10 μmol , 2.02 mg), benzonitrile (1 mL), water (0.5 mmol, 9 μL), 90 $^\circ\text{C}$ and 0.5 h

图1 苯甲腈水合反应的时间-产率曲线与时间-选择性曲线

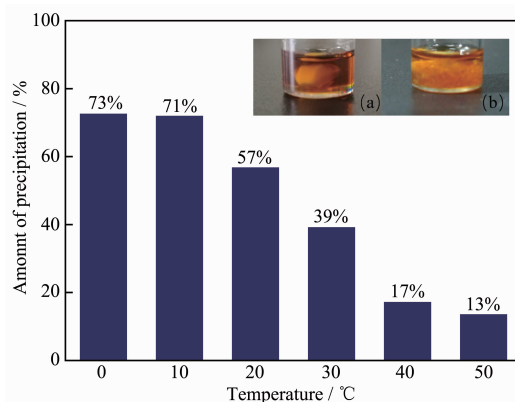
Fig.1 Yield-time-course plots and selectivity-time-course plots of the benzonitrile hydration reaction

性,且同国内外其它研究工作相比,采用的醋酸钯和苯砷酸协同催化苯甲腈水合的活性和选择性最高,时空收率(STY^[13])高达 $186 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,具有良好的应用前景。在此结果的基础上,推测醋酸钯和苯砷酸两者在本催化体系下可能形成了配位活性中间体,促进了苯甲腈与水的反应。

此外,通过考察醋酸钯与苯砷酸投料比对该反应的催化活性的影响时发现,当醋酸钯/苯砷酸物质的量之比为 3:2 时,其催化活性最高,反应初始 5 min 的产率超过其它比例(图 S5)。这可能表明,在醋酸钯/苯砷酸物质的量之比为 3:2 时,更有利于催化活性中间体的形成。

2.2 产物的结晶分离

在实验过程中发现反应结束后随着体系的冷却,苯甲酰胺可以逐渐从反应溶液中结晶析出,如图 2 插图所示,通过过滤即可收集,操作简便。为了进一步考察本体系中产物析出量与反应液温度的关系,对苯甲酰胺在苯甲腈中在不同温度下的析出量做了定量研究。实验以 0.5 mmol 苯甲酰胺溶于 1 mL 苯甲腈中为例,从 90 $^\circ\text{C}$ 开始降温,在目标温度下稳定 0.5 h,通过检测溶液中的产物残留量间接计算出产物析出量(图 2)。当温度大于 50 $^\circ\text{C}$ 时,产物不析出。随着温度逐渐降低,产物析出量迅速增加,当温度在 0 $^\circ\text{C}$ 左右时产物析出量达到 73%。据此实验结果可以判断出在实际生产过程中,通过简单降温分离收集产品的方法是可行的。



Inset: photographs of (a) reaction at 90 $^\circ\text{C}$ for 0.5 h, (b) cooling from 90 to 25 $^\circ\text{C}$

图2 不同温度下苯甲酰胺析出量

Fig.2 Amount of benzamide precipitated at different temperature

2.3 催化剂循环性

为了考察反应体系中催化剂的循环使用寿命,在产物结晶分离实验的基础上设计并进行了 5 轮循环性实验,具体步骤如下:首轮反应结束后,将反应瓶置于冰箱冷冻室,保持 0.5 h,使产物最大限度析出;过滤,收集滤液,补加苯甲腈使瓶内液体总量为 1 mL,摇匀,并通过气相色谱检测此时反应液中苯甲酰胺的残留量,记为 n_1 ;之后向反应瓶中加入 9 μL 水,120 $^\circ\text{C}$ 下反应 2 h,通过气相色谱检测此时瓶内总产物量,记为 n_2 。每轮反应后新生成的产物量 $n = n_2 - n_1$,所得结果如图 3 所示。首轮反应催化剂和底物用量如前,后续每轮反应不额外添加催化剂只补加苯甲腈使反应液总量维持在 1 mL,每次加水 9 μL ,于 120 $^\circ\text{C}$ 下反应 2 h。结果表明,5 轮反应过后产率均保持在 96% 以上,选择性始终为 100%,证明催化剂在该体系中具有较好的循环使用寿命,具有

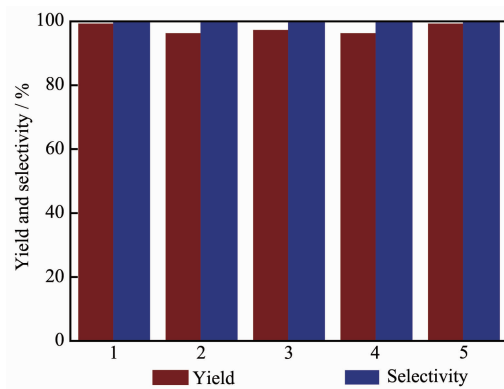


图3 催化剂的循环性实验

Fig.3 Recycle experiment of catalyst

产业价值。

2.4 反应机理探讨

值得一提的是,将醋酸钯和苯腈酸各自单独投入反应中,结果发现两者单独作用均无活性;在保持钯盐和有机酸的物质的量之比为 3:2 的前提下,将醋酸钯更换为氯化钯,反应无活性;将苯腈酸更换为苯膦酸,反应也无活性。这些结果有力的证明了醋酸钯和苯腈酸的协同催化作用。在首轮催化反应结束后,通过加入不良溶剂使催化剂析出,具体步骤为:反应结束后,将反应液转移到 50 mL 离心管内,加入 10~15 mL 石油醚(60~90 °C),此时会迅速产生大量沉淀,溶液变得无色澄清;高速离心,弃去上清液,向沉淀中加入 3~5 mL 1,2-二甲氧基乙烷(DME),超声处理,产物会溶解于此溶剂中但催化剂不会溶解;高速离心后将上清液倒出,再添加 1~2 mL DME 进行清洗,高速离心,最后在离心管底部得到红棕色固体物质。将该红棕色固体在空气中干燥后,测得其红外光谱与醋酸钯同苯腈酸的机械混合物的红外光谱明显不同(图 S7),且催化剂在首轮反应中的溶液颜色也出现明显变化(图 S6)。据此推测,醋酸钯和苯腈酸在反应中原位生成了一种新的活性物种。为了验证这项猜测,将与此配合物具有相似组成成分的化合物 TBA-Na-SrPd₁₂(pent)₃^[12]作为催化剂投入本反应中,结果显示,在 80 °C 下反应 10 h,该化合物也表现出了相应的催化活性,苯甲酰胺产率为 98%。与此同时,结合国内外对胍水合催化机理的报道^[6,11],可推测出本反应中原位生成的活性物种为苯腈酸与醋酸钯形成的新配合物,但此配合物的结构尚不清楚,对该物种的分离纯化及结构表征等相关工作正在进行中。

3 结 论

综上所述,以醋酸钯和苯腈酸作为协同催化剂,在不额外添加溶剂的条件下对苯甲腈水合制备

苯甲酰胺的催化反应活性进行了探究,结果表明醋酸钯和苯腈酸的物质的量之比为 3:2 时对该反应表现出极高的催化活性和循环性,为苯甲酰胺的制备提供了一种新工艺。同时,该方法合成的产物容易收集,将为后续工业化带来便利。有关该体系中形成的催化剂活性物种的捕获、协同催化作用机制等研究工作正在进行中。

Supporting information is available at <http://www.wjhxsb.cn>

参考文献:

- [1] Bernges F, Bürkle A, Küpper J H, et al. *Carcinogenesis*, **1997**, **18**(4):663-668
- [2] Mascharak P K. *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, **225**:201-214
- [3] Gangarajula Y, Gopal B. *Appl. Catal. A*, **2014**, **475**:211-217
- [4] Kumar S, Sharma S, Das P. *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, **358**(18):2889-2894
- [5] Ramon R S, Marion N, Nolan S P. *Chem. Eur. J.*, **2009**, **15**(35):8695-8697
- [6] Hirano T, Uehara K, Kamata K, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, **134**(14):6425-6433
- [7] Kesavan L, Tiruvalam R, Rahim M H A, et al. *Science*, **2011**, **331**:195-199
- [8] HAN Wang-Kang(韩王康), TIAN Lei(田蕾), XU Zong-Li(徐宗利), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2017**, **33**(4):550-559
- [9] Yamaguchi K, Matsushita M, Mizuno N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, **116**(12):1602-1606
- [10] Shimizu K, Takahiro K, Satsuma A, et al. *ACS Catal.*, **2012**, **2**(12):2467-2474
- [11] Zhang S C, Xu H S, Lou C L, et al. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, **2017**(14):1870-1875
- [12] Yang P, Li H, Ma T, et al. *Chem. Eur. J.*, **2018**, **24**(10):2466-2478
- [13] Enache D I, Edwards J K, Landon P, et al. *Science*, **2006**, **311**:362-365