



水相中银催化硝基化合物还原制备胺

焦红梅, 陈荣, 张苗苗, 郭婉真, 高媛媛, 张玉琦, 韩波*

延安大学化学与化工学院, 陕西省化学反应工程重点实验室, 新能源新材料重点实验室, 延安 716000

*通讯作者, E-mail: bhan@yau.edu.cn

收稿日期: 2023-07-19; 接受日期: 2023-09-11; 网络版发表日期: 2023-12-11

国家自然科学基金(编号: 22061041)、陕西省重点研发计划(编号: 2023-YBGY-430)、榆林市产学研计划(编号: CXY-2022-185)、陕西高校青年创新团队、陕西省大学生创新创业训练计划(编号: S202210719055)和延安大学大学生创新创业训练计划(编号: D2021034, D2022077)资助项目

摘要 芳胺是重要的基础化学品, 被广泛应用于材料、药物化学等领域. 发展新型、高效的催化合成策略制备芳香伯胺具有重要的科学研究意义. 本文以商业易得的芳香硝基化合物为原料、廉价的三氟甲磺酸银为催化剂前体、苯硅烷为还原剂, 在水相且温和条件下, 实现了硝基的高选择性还原. 该体系具有较好的兼容性, 后处理操作简单, 避免了氢气及高压釜设备, 为芳香伯胺的制备提供了新的思路. 机理研究表明, 原位生成的银氢为活性物种, 将硝基芳烃转化成为相应的芳香亚硝基化合物, 中间体为偶氮苯及氢化偶氮苯.

关键词 芳胺, 硝基化合物, 还原, 水, 金属催化, 银

1 引言

芳胺是农药和生物活性分子的重要结构单元, 因而广泛地应用于农业、制药、染料等领域^[1-5]. 芳香硝基化合物直接还原是制备芳胺及其衍生物的常见策略, 也是有机合成中最重要的转化之一^[6]. 传统的方法是采用Bechamp还原或使用硫化物试剂, 然而腐蚀性盐酸和大量金属铁的使用, 限制了Bechamp还原的进一步应用^[7]. 除此之外, 以一定压力的氢气为氢源, 非均相过渡金属体系催化硝基化合物的氢化反应被陆续报道, 并广泛地应用于化工等领域^[8-10]. 然而加氢反应所需的特殊设备无疑降低实验的可操作性和安全性. 在过去的20年里, 有机硅烷是一种廉价、易处理且温和的试剂, 已经引起了广泛的关注^[11,12]. 以稳定的硅

烷代替传统的氢气为还原剂用于一些不饱和化合物的还原报道较多, 如烯烃、醛酮、亚胺、酰胺、喹啉及膦氧双键等, 而过渡金属催化的硝基化合物的硅氢化反应鲜有报道^[13-18].

早在1970年, Andrianov等^[19,20]报道了几种硅烷用于硝基底物的还原, 然而太低的转化率限制了催化体系的进一步应用. 随后, Lipowitz等^[21]以Pd/C为催化剂, 报道了环境友好型聚甲基氢硅氧烷(PMHS)代替氢气为还原剂用于芳香硝基类化合物的还原, 并没有考察官能团的兼容性(图1a). 1996年, Brinkman课题组^[22]以Et₃SiH为还原剂, 络合物RhCl(PPh₃)₃为催化剂实现了芳香硝基化合物的还原, 体系对卤素不能兼容(图1a). 2005年, Maleczka课题组^[23]报道了在2当量的KF存在下, Pd(OAc)₂/PMHS催化体系用于还原芳香和脂

引用格式: Jiao H, Chen R, Zhang M, Guo W, Gao Y, Zhang Y, Han B. Silver-catalyzed reduction of nitro to amines in water. *Sci Sin Chim*, 2024, 54: 260–266, doi: 10.1360/SSC-2023-0151

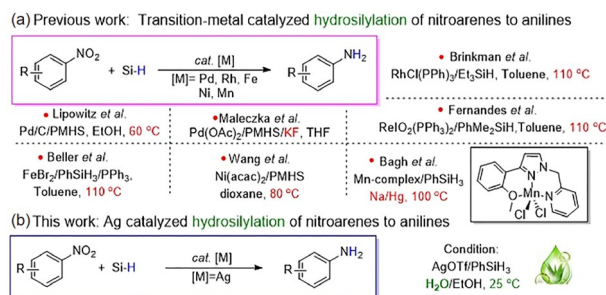


图 1 过渡金属催化芳香硝基化合物的硅氢化的代表性反应实例(网络版彩图)

Figure 1 Representative examples of transition-metal catalyzed hydrosilylation of nitroarenes (color online).

肪族硝基化合物的还原(图1a)。2010年, Beller课题组^[24]报道了 $\text{FeBr}_2/\text{PhSiH}_3$ 的催化体系, 以 PPh_3 为配体, 合成一系列芳香伯胺, 官能团的兼容性较好, 反应温度高达 110°C (图1a)。廉价金属代替贵金属符合可持续发展发展的要求。2013年, Wang课题组^[25]以 $\text{Ni}(\text{acac})_2/\text{PMHS}$ 体系实现芳香硝基的还原, 很好地兼容一些还原性官能团(图1a)。最近, Bagh课题组^[26]以NNO型锰络合物为催化剂, 2.1当量的 PhSiH_3 为氢源, 体系必须加入 $\text{Na}(\text{Hg})$ 或者 KC_8 作为还原剂或者活化剂, 才能实现芳香硝基的还原(图1a)。

水是有机反应中最理想的溶剂之一, 水参与的过渡金属催化有机反应已经取得了一定的发展^[27-34]。由于其独特的物理和化学性质, 与其他有机溶剂相比, 在水中进行的反应通常会产生意想不到的反应活性和选择性。以水为反应介质的银催化的转化反应极其温和且符合可持续发展的要求, 因此受到了科学家极大的关注^[35,36]。

本研究以绿色的水为反应介质, 以廉价的三氟甲烷磺酸银为催化剂前体, 稳定硅烷为还原剂, 原位生成银-氢活性物种, 构建高效的催化体系, 实现芳香硝基化合物的选择性还原, 在温和条件下制备了一系列伯胺类化合物(图1b)。

2 实验部分

2.1 试剂与仪器

所有反应均在氮气下使用标准Schlenk技术, 使用碘进行显色, 利用柱层析法对粗产物进行分离纯化, 纯化采用硅胶规格为(100~300目), 表征化合物用日本电子JNM-ECZ400S (^1H NMR 400 MHz; ^{13}C NMR 100

MHz)型核磁共振波谱仪测定, 以氘代氯仿或氘代二甲亚砜为溶剂, 四甲基硅烷(TMS)为内标。本实验所需的试剂与溶剂均为市售国产分析纯级试剂, 未进行进一步纯化, 除另有说明, 试剂及溶剂均购自泰坦、安耐吉、毕得、伊诺凯等商业供应商。

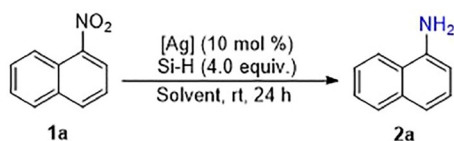
2.2 实验方法

银催化芳香硝基化合物的还原实验通法。于25 mL干燥的Schlenk管中依次加入 AgOTf (0.0051 g, 0.02 mmol)、芳香硝基化合物(0.0350 g, 0.2 mmol), 置换氮气, 在氮气流下依次加入苯基硅烷(0.1 mL, 0.8 mmol)、2.5 mL混合溶剂($\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}=2:1$), 在室温下反应24 h, 加入10 mL饱和氯化铵水溶液猝灭反应, 用乙酸乙酯萃取(每次10 mL, 3次), 合并萃取液, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析法分离得到还原产物伯胺。

3 结果与讨论

3.1 反应条件筛选

首先, 使用易于检测的1-硝基萘为模板底物, 以4当量的 PhSiH_3 为还原剂, 在溶剂 EtOH 中, 在室温反应24 h, 初步筛选了10 mol%的银盐作为催化剂前体, 测试对反应的影响。从结果可知, 不同银盐对反应的促进截然不同, 当使用 Ag_3PO_4 、 AgOAc 、 AgCO_3 为催化剂前体时, 均可得到还原产物1-胺基萘, 产率偏低(表1, entries 2~4, 51%~67%)。当以廉价的 AgOTf 为催化剂前体时, 还原产物1-胺基萘的分离产率为77%, 并且伴随少量的原料剩余。这表明银盐的阴离子在反应中有可能影响活性银催化物种的生成。随后筛选了硅烷对

表1 反应条件优化^{a)}Table 1 Optimization of the reaction conditions^{a)}

Entry	催化剂	Si-H	溶剂	T (°C)	产率(%) ^{b)}
1	Ag ₃ PO ₄	PhSiH ₃	EtOH	rt	55
2	AgOAc	PhSiH ₃	EtOH	rt	51
3	AgCO ₃	PhSiH ₃	EtOH	rt	67
4	AgOTf	PhSiH ₃	EtOH	rt	77
5	AgOTf	Ph ₃ SiH	EtOH	rt	51
6	AgOTf	Ph ₂ SiH ₂	EtOH	rt	72
7	AgOTf	Et ₃ SiH	EtOH	rt	36
8	AgOTf	EtO ₃ SiH	EtOH	rt	19
9	AgOTf	PhSiH ₃	H ₂ O	rt	60
10	AgOTf	PhSiH ₃	MeOH	rt	78
11	AgOTf	PhSiH ₃	^t PrOH	rt	67
12	AgOTf	PhSiH ₃	THF	rt	61
13	AgOTf	PhSiH ₃	EtOH	45	79
14	AgOTf	PhSiH ₃	EtOH	60	77
15	AgOTf	PhSiH ₃	H ₂ O/EtOH (1:1)	rt	84
16	AgOTf	PhSiH ₃	H ₂ O/EtOH (2:1)	rt	92(86) ^{c)}
17	AgOTf	PhSiH ₃	H ₂ O/EtOH (3:1)	rt	90
18	No	PhSiH ₃	H ₂ O/EtOH (2:1)	rt	0
19	AgOTf	No	H ₂ O/EtOH (2:1)	rt	0

a) 反应条件: **1a** (0.2 mmol), Ag Salt (10 mol%), Si-H (0.8 mmol, 4.0 equiv.), H₂O/EtOH (2.5 mL)为溶剂, 室温下反应24 h; b)分离收率; c) 加入100当量的Hg(0)

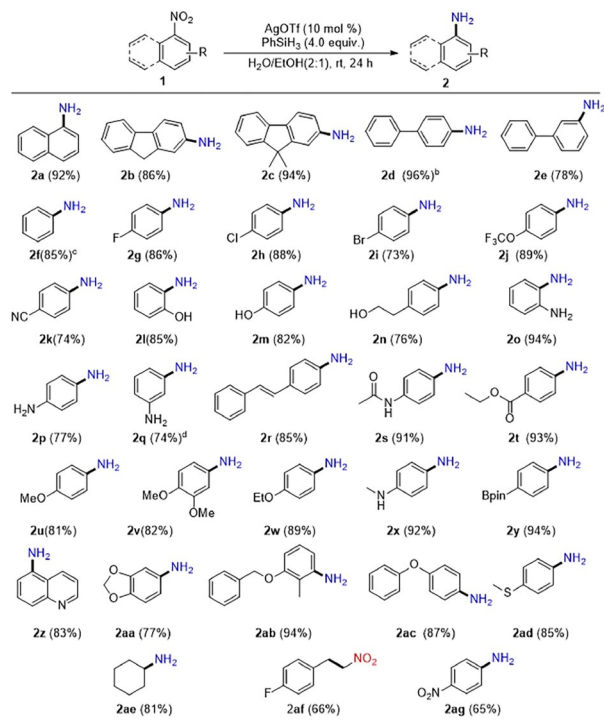
还原反应的影响, 可以看到芳香族硅烷对反应的催化效果较脂肪族类硅烷出色(表1, entries 5~8, 19%~72%), 但都低于PhSiH₃对氢化反应的催化效果。所以, 最终确定PhSiH₃为还原剂。在获得以上最佳反应条件后, 又尝试筛选了反应溶剂与温度, 意外的是, 当用水为反应介质时, 还原产物的收率可达到60% (表1, entry 9), 可见银盐的溶解度对硝基的还原能够起到一定的作用。当以其他质子溶剂为反应介质时, 产物的收率略低于乙醇的反应体系(表1, entries 10~12, 67%

~78%)。进一步优化反应体系, 以乙醇为反应介质, 升高反应温度分别至45和60℃, 发现产物的收率并没有达到预期的效果, 相比于室温, 略有提高(表1, entries 13~14, 77%~79%)。鉴于上述结果, 尝试以乙醇和水的混合体系为溶剂, 当体积比为1:1时, 产物的分离收率为84% (表1, entry 15)。随后尝试H₂O/EtOH(2:1), 产率可达到92% (表1, entry 16)。我们进一步提高水的比例, 当使用H₂O/EtOH(3:1)为溶剂时, 产率并没有大幅度提升表(1, entry 17)。这表明水和乙醇的混合溶剂对反应底物和催化体系的溶解度对还原效果能够起到决定性的作用。值得注意的是, 在标准条件下, 加入100当量的汞单质, 对反应几乎没有影响, 产率为86% (表1, entry 16括号内)。说明该银催化体系极有可能是均相的^[37]。值得注意的是, 在缺少AgOTf或PhSiH₃的情况下, 没有检测到还原产物(表1, entries 18~19)。通过上述条件的筛选, 最终确定最佳的反应条件, 以AgOTf (10 mol%)为催化剂前体, 4当量的PhSiH₃为还原剂, H₂O/EtOH (2:1)为反应溶剂, 室温下反应24 h。

3.2 底物拓展

在确定了最优条件后, 对银催化硝基化合物还原的适用范围进行了考察(表2)。首先考察了其他稠环芳烃骨架, 如茚和联苯, 均获得较好的分离收率, 最高可达到96% (表2, 2b~2e), 考虑到稠环芳烃骨架和单环芳烃的性质差异, 尝试了硝基苯为底物, 可以顺利还原, 产率为85% (表2, 2f)。随后考察了银催化体系对官能团的兼容性。对氟、氯、溴、三氟甲基为代表的卤素完全可以兼容, 产率中等至较好(表2, 2g~2j), 在反应体系中并没有检测到脱卤产物, 但是对碘的兼容不是很好。当底物中有还原性官能团氰基时, 通过核磁共振波谱只检测到极少量氰基被还原的产物, 以74%的收率得到硝基还原的产物(表2, 2k)。我们还考察了羟基、胺基对体系的适用性, 结果表明羟基和胺基在芳环骨架上的位置变化, 不影响硝基的还原活性, 均以较好的收率得到一系列芳香伯胺类化合物(表2, 2l~2q)。另外, 我们以带有硝基的二苯乙烯化合物为底物, 在该催化体系里, 双键得以保留, 收率为85% (表2, 2r)。

除此之外, 对酯基和酰胺两个功能性较强的官能团具有很好的兼容性(表2, 2s~2t)。为了考察电子效应对反应结果的影响, 当底物中含有甲氧基、氨基等供电子基团时, 获得了中等以上的产物收率(表2,

表 2 底物范围^{a)}Table 2 Substrate scope^{a)}

a) 反应条件: **1** (0.2 mmol), AgOTf (10 mol %), PhSiH₃ (0.8 mmol, 4.0 equiv.), H₂O/EtOH (2.5 mL) 为溶剂, 室温下反应24小时, 分离收率; b) EtOH为溶剂; c) 45 °C; d) 60 °C, 48 h

2u~2x). 我们还考察了用于偶联反应的对硝基硼酸酯为底物时, 硝基还原的收率高达94% (表2, **2y**). 尝试了一些代表性的杂环硝基类底物, 所获得的目标产物收率较为可观(表2, **2z~2ad**), 并未发生催化剂中毒现象. 为了验证脂肪族硝基化合物的适用性, 以硝基环己烷为代表性底物, 以86%的分离收率获得还原产物环己基胺(表2, **2ae**). 除此之外, 还尝试了 α,β -不饱和硝基底物, 并没有得到预期的产物, 而得到双键选择性还原的产物, 硝基得以保留(表2, **2af**), 推测可能是由于硝基还原产物为烯胺, 极其不稳定. 当底物为对二硝基苯时, 选择性还原其中一个硝基为主要产物, 产率为65% (表2, **2ag**).

为了进一步挖掘银催化体系的应用潜质, 以1-硝基萘为标准底物, 将底物量放大35倍, 进行克级反应, 在标准条件下反应48 h, 还原产物**2a**的收率达到78% (图2a). 另外, 我们还研究了银催化硝基化合物的还原体系应用于药物分子的合成. 例如, 用银氢催化体系分

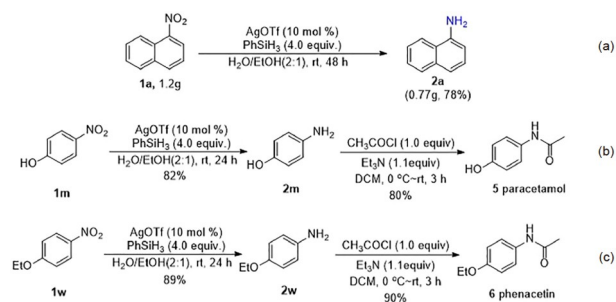


图 2 克级反应及在药物分子合成中的应用

Figure 2 Gram scale reaction and application in the preparation of pharmaceuticals.

别得到药物分子的前体对羟基苯胺(图2b)和对乙氧基苯胺(图2c), 在通过乙酰化得到已经应用于临床的药物分子paracetamol (**5**)和phenacetin (**6**), 总路线的产率分别为64%和80%.

3.3 机理研究

为了更好地探究反应机理, 我们进行了一系列验证研究, 首先探讨了银催化的硝基化合物的还原过程是否涉及自由基参与反应. 在标准条件下, 向体系中加入2当量的自由基抑制剂2,6-二-叔丁基-4-甲基苯酚(BHT)和2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO). 当加入BHT时, 1-萘胺的分离收率高达82% (图3a), 但当使用TEMPO时, 还原产物的分离产率为31% (图3b), 根据文献调研, 猜测这可能是因为TEMPO与有水参与的反应体系不兼容. 因此, 排除了自由基途径作为潜在反应机理.

其次进行了氘代控制实验, 以1-硝基萘为标准底物, 用2.5 mL的CD₃OD代替水/乙醇为溶剂, 在标准反应条件下, 以66%的收率得到氘代产物, 其中萘环位置发生了23%的氘代(图3c). 为了探究氘代的原因, 以1-萘胺为底物, 在同样的条件下, 发生了21%的氘代. 由此可知, 芳环并未参与硝基的还原, 硝基还原为胺基后发生的氢氘交换(图3d). 另外, 以偶氮苯为标准底物, 在标准条件下, 得到氢化偶氮苯, 分离收率为71% (图3e). 同样的策略, 以氢化偶氮苯为标准底物, 在标准条件下, 以34%的分离收率得到苯胺(图3f). 以亚硝基苯为原料时, 同样可以得到苯胺, 分离产率为30% (图3g). 由此可以说明, 偶氮苯、氢化偶氮苯及亚硝基苯极有可能是银催化硝基化合物还原的路径中涉及的中间体.

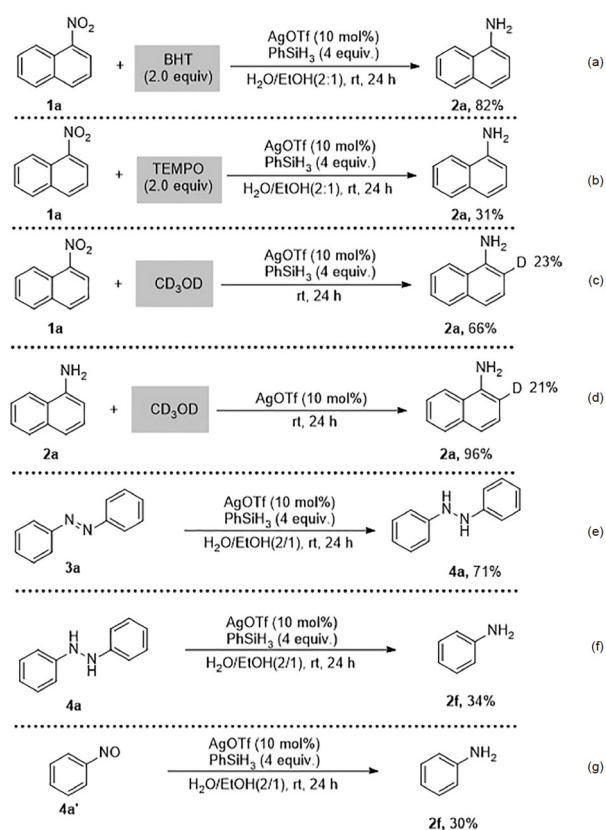


图3 控制实验

Figure 3 Control experiments.

基于上述实验结果以及本课题组^[15]之前的工作, 我们提出了可能的反应机理(图4)。首先, AgOTf与PhSiH₃在原位生成Ag-H活性物种(2019年东北师范大学毕锡和课题组^[17]得以证实这一结果), 随后Ag-H对硝基芳烃进行加成, 脱去硅醇后得到亚硝基苯。接着,

补充材料

本文的补充材料见网络版chemcn.scichina.com。补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责。

参考文献

- 1 Afanasyev OI, Kuchuk E, Usanov DL, Chusov D. *Chem Rev*, 2019, 119: 11857–11911
- 2 Brown DG, Boström J. *J Med Chem*, 2016, 59: 4443–4458
- 3 Blakemore DC, Castro L, Churcher I, Rees DC, Thomas AW, Wilson DM, Wood A. *Nat Chem*, 2018, 10: 383–394
- 4 Malapit CA, Borrell M, Milbauer MW, Brigham CE, Sanford MS. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 5918–5923
- 5 Tafesh AM, Weiguny J. *Chem Rev*, 1996, 96: 2035–2052
- 6 Zhao L, Hu C, Cong X, Deng G, Liu LL, Luo M, Zeng X. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 1618–1629
- 7 Béchamp A. *Ann Chim Phys*, 1854, 42:186–188

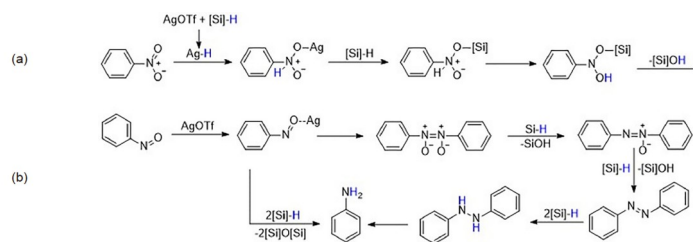


图4 推测的反应机理

Figure 4 Proposed mechanism.

在催化剂前体的活化下, 其二聚得到氧化偶氮苯, 再通过两次与苯硅烷的反应及脱去硅醇得到关键中间体偶氮苯(我们的控制实验可以佐证该结果), 最后, 还原得氢化偶氮苯及苯胺。尽管这一步的控制实验产率相对较低, 但为提出的可能路径提供了理论依据。另外, 亚硝基苯通过硅氢化得到苯胺也是一条潜在的路径^[38,39]。

4 结论

综上所述, 我们发展了一种均相银催化体系, 在温和条件下实现芳香硝基化合物的高选择性还原, 制备了一系列芳胺衍生物。以廉价的三氟甲烷磺酸银为催化剂前体, 乙醇和水为溶剂, 苯基硅烷为还原剂。该催化体系对氟、氯、溴、三氟甲基、羟基、氨基、双键、酯基及酰胺等功能性官能团具有良好的兼容性, 为芳香伯胺类化合物的合成提供了一种新方法。初步的机理研究表明, 原位形成银-氢活性物种, 将硝基芳烃还原为相应的芳香亚硝基化合物, 随后得到偶氮苯及氢化偶氮苯等中间体。

- 8 Formenti D, Ferretti F, Scharnagl FK, Beller M. *Chem Rev*, 2019, 119: 2611–2680
- 9 Jagadeesh RV, Surkus AE, Junge H, Pohl MM, Radnik J, Rabeah J, Huan H, Schünemann V, Brückner A, Beller M. *Science*, 2013, 342: 1073–1076
- 10 Wang J, Yuan Z, Nie R, Hou Z, Zheng X. *Ind Eng Chem Res*, 2010, 49: 4664–4669
- 11 Pesti J, Larson GL. *Org Process Res Dev*, 2016, 20: 1164–1181
- 12 He Y, Tang J, Luo M, Zeng X. *Org Lett*, 2018, 20: 4159–4163
- 13 Cheng C, Hartwig JF. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 12064–12072
- 14 Süsse L, Hermeke J, Oestreich M. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 6940–6943
- 15 Han B, Jiao H, Chen R, Zhang Y, Wang J. *Org Chem Front*, 2023, 10: 2287–2293
- 16 Huang PQ, Lang QW, Wang YR. *J Org Chem*, 2016, 81: 4235–4243
- 17 Wang Y, Dong B, Wang Z, Cong X, Bi X. *Org Lett*, 2019, 21: 3631–3634
- 18 Li Y, Lu LQ, Das S, Pisiewicz S, Junge K, Beller M. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 18325–18329
- 19 Andrianov KA, Sidorov VI, Filimonova MI. *Zh Obshch Khim*, 1977, 47:485–489
- 20 Andrianov KA, Tartakovskaya LM, Shapiro BI. *Zh Obshch Khim*, 1972, 42:176–180
- 21 Lipowitz J, Bowman SA. *J Org Chem*, 1973, 38: 162–165
- 22 Brinkman HR, Miles WH, Hilborn MD, Smith MC. *Synth Commun*, 1996, 26: 973–980
- 23 Rahaim RJ, Maleczka RE. *Org Lett*, 2005, 7: 5087–5090
- 24 Junge K, Wendt B, Shaikh N, Beller M. *Chem Commun*, 2010, 46: 1769–1771
- 25 Sun S, Quan Z, Wang X. *RSC Adv*, 2015, 5: 84574–84577
- 26 Behera RR, Panda S, Ghosh R, Kumar AA, Bagh B. *Org Lett*, 2022, 24: 9179–9183
- 27 Li CJ, Chen L. *Chem Soc Rev*, 2006, 35: 68–82
- 28 Lindström UM. *Chem Rev*, 2002, 102: 2751–2772
- 29 Kobayashi SŪ, Manabe K. *Acc Chem Res*, 2002, 35: 209–217
- 30 Simon MO, Li CJ. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 1415–1427
- 31 Chanda A, Fokin VV. *Chem Rev*, 2009, 109: 725–748
- 32 Butler RN, Coyne AG. *Chem Rev*, 2010, 110: 6302–6337
- 33 Kostjuk SV, Ganachaud F. *Acc Chem Res*, 2010, 43: 357–367
- 34 Li CJ. *Chem Rev*, 2005, 105: 3095–3166
- 35 Liu M, Wang H, Zeng H, Li CJ. *Sci Adv*, 2015, 1: e1500020
- 36 Yao X, Li CJ. *Org Lett*, 2005, 7: 4395–4398
- 37 Widegren JA, Bennett MA, Finke RG. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 10301–10310
- 38 Gao Y, Yang S, Huo Y, Hu X. *Adv Synth Catal*, 2020, 362: 3971–3986
- 39 Dieterich DA, Paul IC, Curtin DY. *J Am Chem Soc*, 1974, 96: 6372–6380

Silver-catalyzed reduction of nitro to amines in water

Hongmei Jiao, Rong Chen, Miaomiao Zhang, Wanzhen Guo, Yuanyuan Gao, Yuqi Zhang, Bo Han^{*}

Laboratory of New Energy & New Functional Materials, Shaanxi Key Laboratory of Chemical Reaction Engineering, College of Chemistry and Chemical Engineering, Yan'an University, Yan'an 716000, China

**Corresponding author (email: bhan@yau.edu.cn)*

Abstract: Aromatic amines, an important basic chemical, are widely used in materials, medicinal chemistry and other fields. It is of great scientific significance to develop new and efficient catalytic synthesis strategies for the preparation of primary aromatic amines. In this study, the highly selective reduction of nitro was realized in the aqueous phase and under mild conditions by using commercial easily available aromatic nitro compound as raw material, cheap AgOTf as catalyst precursor, and phenylsilane as a reducing agent. The catalytic system with good compatibility, simple post-processing operation, and the avoidance of using the hydrogen and autoclave equipment, provided a new idea for the preparation of primary aromatic amines. The study on reaction mechanism showed that the silver hydrogen generated *in situ* was an active species, and the nitroaromatic compounds were converted into the corresponding nitrosoarenes, with azobenzene and hydrazobenzene as the intermediates.

Keywords: aromatic amines, nitroarenes, reduction, water, metal catalysis, silver

doi: [10.1360/SSC-2023-0151](https://doi.org/10.1360/SSC-2023-0151)