脂肪腈的合成方法及规模化制备进展

徐宝华^{1,2,3}, 王耀锋¹, 丁光荣^{1,2}, 丁其达³, 徐晓峰¹, 饶崇顺³, 张锁江^{1,2*}

1. 中国科学院过程工程研究所, 北京 100190

2. 中国科学院大学, 北京 100049

3. 郑州中科新兴产业技术研究院, 郑州 450000

*通讯作者, E-mail: sjzhang@ipe.ac.cn

收稿日期: 2020-03-26; 接受日期: 2020-05-14; 网络版发表日期: 2020-06-15

国家自然科学基金创新研究群体项目(编号: 21921005)和中国科学院前沿科学重点研究计划(编号: ZDBS-LY-JSC022)资助项目

摘要 脂肪腈类化合物是重要的化工原料和合成中间体, 广泛应用于材料和药物合成等领域. 本文综述了脂肪腈合成方法学的研究进展, 包括对烷烃、烯烃、醛醇和胺类底物的氧化腈化, 采用氰基源为反应试剂对烷烃、卤代烷烃、烯烃类底物的直接氰化, 以及对酰胺、羧酸(酯)和醛肟底物的脱水腈化. 同时, 以丙烯腈、己二腈和乙腈为典型代表, 概述了相关规模化制备的技术进展和主要问题, 并展望了脂肪腈合成与规模制备的未来发展方向.

关键词 脂肪腈, 合成方法, 氧化腈化, 直接氰化, 脱水腈化

1 引言

脂肪腈是一种重要的腈类化合物. 它们通常具有独特的化学结构和物理性质, 在合成树脂、杀虫剂、胶黏剂和特种溶剂等化工领域中具有广泛应用^[1-3]. 此外, 脂肪腈可以作为药物、染料、维生素和塑料化学合成的中间体^[4-6]. 图1列举了脂肪腈在化工和药物领域的4个典型化合物. 脂肪族腈与芳香族腈由于在电子及位阻效应上的不同, 合成方法存在显著差异. 芳香族腈的传统制备方法主要以芳基卤化物为底物, 通过与金属氰化物反应获得(如Rosenmund-von Braun反应和Sandmeyer反应). 为了突破芳香族腈合成方法对底物结构类型的局限性, 近年来开发了许多针对脂肪腈的合成新方法, 如氧化腈化反应、直接腈化反应和脱水腈化反应. 这些方法学上的研究结果为发现脂肪

腈化物的新结构及传统工业化制备工艺的绿色升级提供了新思路.

本文针对当前制备脂肪腈的氧化腈化、直接氰化和脱水腈化等合成方法进行了综述, 部分对比了芳香腈和脂肪腈在同一方法下的合成效率的差异性. 同时选取丙烯腈、己二腈和乙腈为典型代表, 介绍了其工业制备技术的现状及难题.

2 氧化腈化合成法

2.1 C(sp³)-H的氮氧化反应

氮氧化反应是用氧气或空气作为氧化剂, 将含有活泼甲基的有机化合物(烯烃、芳烃^[7]、烷烃等)与氨一起进行氧化生成腈. 反应中只产生水作为副产物, 因此是绿色反应. C(sp³)-H的氮氧化反应根据底物的不

引用格式: Xu BH, Wang YF, Ding GR, Ding QD, Xu XF, Rao CS, Zhang SJ. Progress in synthetic strategy and industrial preparation of aliphatic nitriles. *Sci Sin Chim*, 2020, 50: 766-805, doi: 10.1360/SSC-2020-0041

图 1 脂肪腈在化工和医药方面的应用

Figure 1 Selected fatty nitriles in chemistry and medicine.

同, 可以分为丙烯的氨氧化反应、丙烷的氨氧化反应和乙烷的氨氧化反应。

2.1.1 丙烯氨氧化

丙烯氨氧化生成丙烯腈, 丙烯腈是一种主要的化学中间体, 用于生产多种化学和聚合物产品。1949年, Allied Chemical公司首次报告了丙烯和氨的催化反应。1959年, SOHIO公司^[8]采用二氧化硅负载的 $\text{Bi}_9\text{PMo}_{12}\text{O}_{52}$ (50 wt%)作为丙烯氨氧化的催化剂并商业化, 产率高达70%。这种以丙烯为原料的工艺很快取代了当时以乙炔为原料的工业丙烯腈的生产。通过多代催化剂的改进, 目前丙烯氨氧化催化剂的研究主要为钼酸盐和铋酸盐两大类。

(1) 钼酸盐

钼酸盐催化剂是研究最多、商业上最重要的氨氧化催化剂。Bi:Mo比是调节催化剂氨氧化性能的关键^[9,10]。Bi:Mo比例范围位于2:1~3的钼酸盐催化效果最好, 如 $\alpha\text{-Bi}_2\text{Mo}_3\text{O}_{12}$ 、 $\beta\text{-Bi}_2\text{Mo}_2\text{O}_9$ 和 $\gamma\text{-Bi}_2\text{MoO}_6$ 。 γ 相的Bi:Mo比为2:1, 氨氧化性能最好。通过在钼酸盐中掺杂Fe、Cr、Ce等元素, 氨氧化的产率可以有效提高。Knapsack-Griesheim公司使用Fe掺杂铋磷钼酸盐催化剂, 显著提高了氨氧化反应的催化活性和产率^[11]。Giordano等^[12]采用 SiO_2 负载Ce掺杂钼铋催化丙烯氨氧化反应, 通过在固定床中测试温度(380~480℃)对总转化率和选择性的影响揭示反应机理。在较低转化率(<80%)下, 氨氧化反应在Mo(VI)活性位点上生成丙烯腈, 在Mo(V)活性位点上生成副产物(HCN、乙腈、CO和 CO_2)。在高转化率(>80%)下, 副产物来源于丙烯腈的连续氧化。Brazdil等^[13]用Ce掺杂钼铋钼酸盐作催化剂, 机理研究表明, 与铋相邻的两个Ce阳离子是活性位点的关键组成, 促进催化位点的快速再氧化, 从而提高催化性能。

(2) 铋酸盐

具有商业价值的第二类最重要的氨氧化催化剂是包括掺杂U、Fe、Sn、Mn或Ce等元素的铋酸盐。其中, U-铋酸盐为氨氧化条件下生产丙烯腈以及无氨条件下丙烯腈的生产提供了一种优良的、高选择性的催化剂结构选择。1969年, Grasselli等^[14-16]报道了U-铋酸盐氨氧化催化剂, 其活性相为 $\text{USb}_3\text{O}_{10}$ 。在实验室规模的流化床反应器中研究了U-Sb型催化剂对丙烯氨氧化的催化性能, 丙烯原料一步转化为丙烯腈, 产率超过80%, 约6%的丙烯转化成HCN, 低于1%的丙烯转化成乙腈。反应机理如图2所示, 丙烯通过化学吸附, 失去 α -氢占据了铋空位, 转化成 C_3H_4 复合物, 晶格氧与 NH_3 作用形成 -NH- 插入配合物中, 新配合物脱水后进行电子重排, 产生了一个阴离子空位, 通过快速的晶格氧转移填充空位形成 $\text{C}_3\text{H}_4\text{NH}$ 复合物, 再次脱水、氧转移形成 $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}$ 复合物, 最终生成丙烯腈并形成铋空位实现催化循环。20世纪60年代末, SOHIO公司^[17]将 $\text{USb}_{4.6}\text{O}_{13.2}$ (即 $\text{USb}_3\text{O}_{10}\cdot 0.8\text{Sb}_2\text{O}_4$)的U基氨氧化催化剂商业化, 该催化剂以40 wt%的 SiO_2 为载体。

然而, 铋基催化剂在氧化还原反应过程中容易发生铋损失, 造成催化剂性能下降。因此, 必须向组成中添加氧化还原促进剂, 如铁铋酸盐; 还可以定期向流化床反应器中添加氧化铋等。铁铋酸盐也是商业化的有效氨氧化催化剂^[18], 其活性相是 $\text{Fe}_2\text{Sb}_2\text{O}_7$, 需要在活性相中添加额外的铋提高选择性。

2.1.2 丙烷氨氧化

虽然基于钼铋催化丙烯氨氧化的工艺已十分成熟, 但由于丙烯与丙烷的成本差距越来越大, 开发以丙烷替代丙烯为原料生成丙烯腈的新方法成为研究热点。早期的催化剂研发是基于对丙烯氧化或氨氧化具有活性和选择性的金属氧化物进行改性。目前在丙烷

图 2 $\text{USb}_3\text{O}_{10}$ 催化丙烯氨氧化反应机理^[16] (网络版彩图)

Figure 2 The mechanism of propylene ammoxidation over $\text{USB}_3\text{O}_{10}$ catalyst [16] (color online).

氨氧化中应用最广泛的催化剂有钼酸盐、铈酸盐和V-Al-O氮氧化物结构类型。通过向铈和钼酸盐类催化剂掺杂钒,可以促进丙烷的活化。Monsanto公司^[19]报道了丙烷氨氧化的再生催化工艺,在原料气混合物没有氧气的情况下,增加丙烷对丙烯腈的选择性。

(1) 钼酸盐

钼酸盐被认为是丙烷氨氧化的高效催化剂。20世纪90年代,三菱化学公司^[20]发明了一种新型的混合金属氧化物Mo-V-Te-Nb-O_y催化剂,通过Mo、V、Te和Nb四种组分协同作用催化性能最好,具有高丙烷转化率(80%~90%)及相对较高的丙烯腈收率(59%)。目前应用最广的Mo-V-Te-Nb-O_y催化体系由三个晶相组成^[21]:斜方Mo_{7.8}V_{1.2}NbTe_{0.94}O_{28.9} (M1相)、六方晶系Mo_{4.67}-V_{1.33}Te_{1.82}O_{19.82} (M2相)和单斜晶系TeMo₅O₁₆。M1相是丙烷氧化过程中唯一的活性相和选择性相,M2相可以提高丙烷氨氧化生成丙烯腈的选择性。M1相和M2相的协同作用提高了丙烯腈的产率。然而,Mo-V-Te-Nb-O_y的热稳定性较差,催化活性高度依赖于结构中特定正交相的形成,因此,催化剂再生困难。

Lin等^[22]发现Mo-V-Te-Nb氧化物催化剂对丙烷氨氧化的催化性能, 包括产物选择性和催化剂稳定性对反应温度非常敏感, 需要在440~450℃的窄温度范围内保持对CO_x的低选择性. 因此利用微通道反应器具有良好的传热效率的特点, 在微通道反应器中使用Mo-V-Te-Nb氧化物催化剂进行丙烷氨氧化反应, 使丙烷氨氧化反应在更苛刻的反应条件下进行, 在保持低

CO_x选择性和高催化剂稳定性的同时, 获得更高的丙烯腈时空收率. 采用锑代替碲组分可以解决上述催化剂中碲组分容易损失的问题, 也是最简单的解决方案. 含锑催化剂的丙烯腈产率与含碲类似物的丙烯腈产率相当. 日本Asahi公司^[23]在Mo-V-Nb-Sb-O的商业化应用方面取得重大突破, 采用组成为Mo₁V_{0.21}Nb_{0.09}Sb_{0.25}-Ce_{0.005}O_x/45 wt%-SiO₂的催化剂, 应用于直径为8 m的商用流化床反应器中, 将丙烷转化成丙烯腈, 产率为52%.

Andrushkevich等^[24]用Bi对Mo-V-Te-Nb-O催化剂进行改性, 催化丙烷氨氧化反应得到的丙烯腈收率明显高于四组分体系。铋促进剂通过抑制丙烯腈的转化和降低催化剂的酸度, 增加了丙烯腈选择性。同时发现Mo-V-Te-Nb催化丙烷氨氧化反应在转化率小于80%时具有很高的选择性。转化率越高, 丙烯腈的选择性越低, 这是由于丙烯腈的进一步氧化和脱氧所致。Baek等^[25]采用浸渍法制备了不同磷含量的Mo-V-P-O_y/Al₂O₃催化剂, 并将其应用于丙烷氨氧化生产丙烯腈, 研究了磷含量对催化剂理化性能和催化活性的影响。丙烷转化率和丙烯腈收率与磷含量呈火山型变化趋势。同时, 随着Mo 3d_{5/2}结合能的降低, 丙烯腈的产率增加。在催化剂结构筛选中, Mo 3d_{5/2}结合能最小的Mo_{0.181}V_{1.9}P_{0.6}/Al对丙烯腈氨氧化反应的催化性能最好。

(2) 铋酸盐

铈酸盐具有良好的活性和选择性, 近年来得到了广泛的研究. 在铈酸盐中, 研究最多的是钒铈酸盐^[26],

即 $V-Sb_x-M_y-O_z$, 其中 M 常为 W 、 Te 、 Nb 、 Sr 、 Bi 、 Al 和/或 Ti . 钒锑酸盐催化剂是多相的, 含有金红石结构的 $VSbO_4$ 和 $\alpha-Sb_2O_4$. 影响该类催化剂组成的核心指标是 Sb 与 V 的物质的量比.

Castelli 等^[27]研究了新型金红石 $Ga-V-Nb-Sb$ 混合氧化物催化丙烷氨氧化制丙烯腈. 与传统的 $VSbO_4$ 基金红石体系相比, $GaSbO_4$ 金红石体系活性较低, 但对丙烯腈有较好的选择性. 在 $GaSbO_4$ 中掺入 V 可以提高催化活性, 但对丙烯腈的最大选择性降低. 然而, Nb 的进一步掺入形成了一种 $Ga-V-Nb-Sb$ 混合氧化物, 该氧化物表现出一种增强的催化行为, 综合了制备丙烯腈的高活性和高选择性. Nb 的存在也大大提高了催化体系的稳定性, 阻碍了金红石 $Ga-V-Nb-Sb$ 体系的结晶现象.

(3) V-Al-O 氮氧化物

$V-Al-O$ 氮氧化物催化剂对丙烯腈的选择性较低, 但其收率远高于其他种类催化剂. 可以通过降低转化率, 提高催化剂的选择性, 以满足工业应用的要求. 目前主要通过掺杂其他物质协同作用来提高催化剂的催化性能. Bilde 等^[28]将 $V-Al-O$ 混合氧化物与 Sb_2O_3 机械混合, 发现丙烷转化率和对丙烯腈的选择性有所降低, 但幅度有限, 而对 CO_x 的选择性显著降低, 对丙烯的选择性显著增强.

2.1.3 乙烷氨氧化

乙腈是一种广泛应用于有机和无机合成的溶剂, 通常是丙烯氨氧化生产丙烯腈过程中的副产物. 目前没有适合商业规模的合成方法来生产乙腈. 乙烷是一种容易获得的原料, 乙烷的直接氨氧化一步法生产乙腈具有重要意义.

(1) 金属-分子筛催化剂

目前报道的金属-分子筛催化剂主要通过离子交换法制备而得. Li 等^[29]报道 Co 离子交换的沸石 $ZSM-5$ 、 β 和 $NU-87$ 在乙烷氨氧化反应制备乙腈时具有高活性. Mhamdi 等^[30]研究了 Co/Al 比和热处理温度对固相离子交换法制备的 $Co-ZSM-5$ 的钴形态和催化性能的影响, 得出 Co/Al 比为 1 经 $500^\circ C$ 处理的催化剂对乙腈具有较高的活性和选择性. Pan 等^[31]研究发现, 离子交换的 $Co-Na-MCM-49$ 和 $Co-H-MCM-49$ 沸石是乙烷选择性氨氧化的活性催化剂, 并且氨的存在可以显著提高乙腈的选择性和收率.

(2) NiO 催化剂

NiO 纳米颗粒对乙烷活化具有活性, Lemonidou 等^[32]报道了 $Ni-Nb-O$ 混合氧化物催化剂催化乙烷直接氨氧化制乙腈, 通过调节 Nb/Ni 原子比例调控材料的催化性能. Rojas 等^[33-35]将其分散在两种不同的 Nb_2O_5 材料的表面上制备负载型 NiO/Nb_2O_5 催化剂, 用于乙烷氨氧化制备乙腈, 调节 NiO 晶体尺寸和 $Nb-Ni-O/NiO$ 填充比, 从而调节催化剂活性, 少量 Nb 进入到 NiO 晶格中, 会导致氧化结构发生重要变化, 提高乙烷氨氧化对乙腈的活性和选择性.

2.2 C-O 的氨氧化反应

主要为脂肪醇的反应, 一般经历醇 $\rightarrow$ 醛 $\rightarrow$ 亚胺 $\rightarrow$ 腈, 可进一步分为需氧氧化-氨化反应及脱氢氧化-氨化反应. 需氧氧化-氨化反应是以氧气或者空气为氧化剂且水是该反应的副产物, 而脱氢氧化-氨化反应是在醇转化为腈的反应过程中, 通常伴随着氢气生成的反应.

2.2.1 需氧氧化-氨化反应

(1) 金属催化剂

含 Ru 贵金属催化剂常被应用到醇(或醛)与氨合成腈类化合物的反应中. Oishi 等^[36]制备了负载型非均相催化剂 $Ru(OH)_x/Al_2O_3$, 将醇和氨在氧气(或空气)氧化下生成腈, 催化剂具有高催化活性和选择性, 各种芳香族和异芳香伯醇都能以较高的产率转化为相应的腈. Hamill 等^[37]报道了负载型 Pd/ZrO_2 催化剂用于乙醇与氨氧化制备乙腈, 发现乙醇转化率与 Pd 负载量密切相关, 低 Pd 负载量 ($0.3 \sim 2 \text{ wt}\%$) 下对转化率几乎没有影响, 增加 Pd 负载量 ($5 \sim 10 \text{ wt}\%$) 乙醇转化率显著提高.

Jagadeesh 等^[38]采用氮掺杂石墨烯(NGr)包覆的非贵金属氧化物基纳米催化剂 (Co_3O_4-NGr/C ; Fe_2O_3-NGr/C) 在氧气条件下催化醇的选择性氨氧化反应, 生成了各种芳香族、杂环和脂肪族腈 ($C_4 \sim C_{12}$). 热解的钴菲啉 (Co_3O_4-NGr/C) 和铁菲啉 (Fe_2O_3-NGr/C) 基材料是生产苯腈的优良催化剂, 实现了定量转化, 产率接近 98%. Shang 等^[39]报道了新型介孔氮掺杂碳材料 ($Meso-Co-N/C$) 用于系列苯基醇转化为对应的苯甲腈.

Ishida 等^[40]发现过渡金属氧化物 (MnO_2 、 Co_3O_4 和 NiO) 对醇氨氧化为腈具有催化活性, 其中 MnO_2 的催化活性和选择性最高. 探索其催化机理发现, $Mn(IV)$ 活

性位点上将醇氧化成醛, 经氨化-脱水形成亚胺, 再通过Mn(IV)催化氧化成腈。同时发现, 金属氧化物负载Au催化剂可以促进醇的氨氧化作用, 生成腈和酰胺。

Yin等^[41]采用CuI/TEMPO/bpy催化体系, 以空气为氧源, 在EtOH溶剂中实现了脂肪醇(C₆~C₁₅)或芳香醇和氨水直接反应得到相应的腈。该反应体系对于富电子和中性苯甲醇特别有效, 平均收率大于90%。该课题组提出了Cu(II)-OH介导的2,2,6,6-四甲基哌啶1-氧自由基(TEMPO)氧化途径, 如图3所示, Cu(I)-L通过O₂和TEMPOH转化为Cu(II)-OH(A), 配体交换导致Cu(II)-OR(B)可以通过夺氢机理被TEMPO氧化, 生成相应的醛, 然后在氨的存在下, 醛迅速转化为亚胺, 瞬态亚胺中间体相对于醛或腈, 更有利于形成Cu(I)-亚胺络合物(E), 从而引发第二次氧化循环, 生成腈类化合物。Dornan等^[42]采用Cu/TEMPO催化体系, 以空气为末端氧化剂, NH₃(aq)为氮源, 将醇(或醛)氧化成一系列的腈。在25℃反应, 可以将醛高效地转化为腈, 底物适应性好, 对多种芳香官能团, 包括芳基卤化物、硝基基团、供电子基和二烯醛等都具有耐受性。Tao等^[43]采用Cu/TEMPO催化体系, 以氨水为氮源, O₂为氧化剂, 催化苯甲醇直接转化为芳基腈。在二甲基亚砜(DMSO)的溶剂中, Cu(NO₃)₂作为催化剂时, 反应效果最好, 产率最大可达到98%。该方法还可用于催化烯丙醇转化为不饱和腈。

(2) 非金属催化剂

Shimojo等^[44]报道无金属催化醇一锅法转化为相应的腈。在TEMPO存在下, 各种苄基醇和环烷烃伯醇(C₈), 包括含有烯基的脂肪醇(C₁₀), 在温和条件下通过次氯酸叔丁酯、I₂或1,3-二碘-5,5-二甲基海因(DIH)氧化成相应的醛, 再与I₂和氨水反应生成腈。

2.2.2 脱氢氧化-氨化反应

(1) 单金属催化剂

Hu等^[45]报道了Cu/m-ZrO₂(单斜-ZrO₂)催化剂可以在低负载铜的情况下, 催化脂肪伯醇(C₂~C₈)转化为相应的腈, 直链脂肪醇制腈的转化率与碳链链长无关。镍因为其优异的脱氢能力不受NH₃的抑制, 所以优于所有评价的贵金属催化剂。Wang等^[46]采用沉积-沉淀法(DP)制备的Ni/Al₂O₃-DP催化剂, 将不同的醇转化成相应的腈, 转化率和产率均高达99%。单金属催化剂结构简单、制备方便, 但单金属催化剂通常要在较高压力下进行反应, 对设备要求较高。

(2) 双金属催化剂

双金属催化剂比相应的单金属催化剂更有利于脱氢-加氢反应, 催化性能更好。Zhang等^[47-49]以γ-Al₂O₃为载体, 制备了系列双金属催化剂, 如Co-Ni/γ-Al₂O₃、Zn_{30.1}Cr_{4.3}/γ-Al₂O₃等, 用于醇氧化氨化脱氢转化为腈。通过筛选金属种类及其负载量, 优化催化剂结构, 获

图3 CuI/TEMPO/bpy体系催化醇氨氧化的机理^[41] (网络版彩图)

Figure 3 The mechanism of alcohols ammoxidation over CuI/TEMPO/bpy catalysis^[41] (color online).

得最高的催化活性和选择性, 醇的转化随反应温度和停留时间的增加而增加. Wang等^[50]报道了一系列Ni-基双金属催化剂用于醇氨氧化合成腈, 发现Ni-Cu是最佳组合, 采用优化的Ni_{0.5}Cu_{0.5}/Al₂O₃催化剂可以获得最高的收率和选择性. 该催化体系对脂肪族醇(C₄~C₉)活性较好, 腈的收率可达63%~95%, 对于含有芳香环醇的转化活性略低, 收率为52%~81%.

2.3 C-N的氧化腈化反应

胺类物质向腈类物质的转化可以分为两种途径, 如图4所示, 第一种是通过催化氧化成酰胺, 脱水生成腈, 第二种是催化脱氢生成腈. 其中催化氧化又可分为需氧化化和无氧化化.

2.3.1 直接氧化生成腈

(1) 需氧化腈化反应

Capdevielle等^[51]报道使用O₂作为氧化剂, 利用Cu(I)/O₂/pyridine催化体系催化脂肪胺(C₄~C₁₂)和芳香胺转化为腈, 收率在96%~99%. 自由基抑制剂的加入降低了氧化速率, 说明上述反应体系是自由基反应. Maeda等^[52]在相同的催化体系下, 使用甲苯代替吡啶, 同时添加3 Å分子筛作为脱水剂, 芳香族和脂肪族胺(C₅~C₁₂)底物的催化反应速率提高12倍. 脂肪胺转化为脂肪腈的收率依然很高, 如丁胺转化为丁腈的收率同样可达92%, 但是芳香腈的收率远低于之前Capdevielle的报道: 苄胺转化为苯腈的最大收率为75%.

Stahl等^[53]通过原位生成(4,4'-*t*-Bu₂bpy)CuI/ABNO

图4 伯胺氧化或脱氢合成腈 (网络版彩图)

Figure 4 Oxidation or dehydrogenation of primary amines to nitriles (color online).

(1)催化活性物种在室温氧气条件下催化氧化不同的脂肪伯胺(C₆~C₁₂)和芳香胺脱氢生成腈. 如图5式(1)所示, 研究发现硝酰化试剂和反应溶剂是影响腈选择性的关键因素. Stahl等同时报道了Cu(OTf)₂/TEMPO催化体系在60℃含氨水的DMSO溶液中催化苄基醇需氧化为腈的反应. Wang等^[54]利用市售的Cu⁰(2或3)作为催化剂, NH₄Br为助催化剂, 在氧气条件下催化芳香伯胺化合物转化成腈, 如图5式(2)所示. 研究表明, 可以通过选用不同的添加剂选择性地获得腈或中间体亚胺.

基于纳米金属氧化物特性, Jagadeesh等^[55]证明了纳米Fe₂O₃材料作为催化剂可以将多种脂肪族(C₄~C₁₀)、芳香族和杂环类伯胺选择性地氧化成腈. 铁基催化剂对脂肪胺类氧化腈化反应有效且选择性很强. 采用Fe₂O₃-NGr/C为催化剂, 以氧气为末端氧源, 脂肪族胺与氨水发生氧化腈化反应, 高收率地生成对应腈类化合物, 该方法的底物普适性强、催化剂稳定性好、易于回收, 并可重复使用. Natte等^[56]制备了一种氮掺杂石墨烯负载钴氧化物纳米催化剂(Co₃O₄-NGr/C), 具有较高的C-N氧化活性, 采用氧气为氧化剂, 可以将

图5 Cu配合物催化伯胺生成腈^[53,54]

Figure 5 Cu complexes-catalyzed conversion of primary amines to nitriles [53,54].

胺以高收率氧化为相应的腈. 研究发现, 反应中添加氨水可以减少副产物的生成, 提高选择性, 底物普适性好.

Bailey等^[57]制备了一种Ru(II)-吡啶络合物, 以此为催化剂, 50℃反应条件下可以将芳香胺及脂肪胺转化为相应的腈类化合物, 选择性高达100%. Aiki等^[58]报道了以一种Ru基三吡啶配合物(环化Ru(III)配合物)作为苄胺需氧氧化的催化剂, 但该催化反应只适用于芳香族胺底物, 并且催化体系需要加入碱作为添加剂. Cris-tian等^[59]报道了一种Ru基三吡啶配合物($\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{Az-tpy})_2$)为催化剂, 以氧气为氧化剂, 将脂肪族($\text{C}_2\sim\text{C}_8$)和芳香族胺氧化转化为腈的反应. 该催化剂Ru负载量低(0.6 mol%), 催化活性好, 选择性高达100%, 烷基链长的脂肪族胺转化所需时间短, 但采用空气为氧源时反应转化率低. 此反应的机理如图6所示, 首先, Ru与羟基配体交换脱去氯, 进一步与胺反应形成钌胺中间体(B), 经历 β -氢消除得到相应的亚胺-羟化钌配合物(C), 亚胺迅速脱氢形成腈, 催化剂(D)被 O_2 氧化而重新活化. 研究表明, 引发催化反应的水来自甲醇溶剂, 干燥溶剂中反应物零转化, 水对于该催化体系必不可少.

Niu等^[60]以活性炭(AC)负载钌(Ru/AC)为催化剂, 在没有任何添加剂的情况下, 可以有效地将伯胺氧化成腈. 5 wt% Ru/AC催化剂具有较高的反应活性, 且易于回收, 底物适应性好, 芳香族、脂肪族和杂环胺, 都

能以极好的收率转化为目标腈类. 以正己胺、1-环己基甲胺及辛胺为例, 腈化产物收率均高于90%.

Corker等^[61]发现 $\text{RuO}_x\text{-Al}_2\text{O}_3$ 材料是催化乙胺氧化合成乙腈的高效多相催化剂. 在间歇工艺中, 乙腈的选择性达到90%以上, 在连续工艺中选择性达到80%以上. Golovko等^[62]研究发现, 可见光照射下, $\text{RuO}_2\cdot\text{H}_2\text{O-TiO}_2$ 可以促进多种伯胺向腈类化合物的转化, LED蓝光下催化更有效. 同时以水代替甲苯作为反应溶剂不会降低催化活性和选择性.

(2) 无氧的氧化腈化反应

Giacomelli等^[63]发现三氯异氰尿酸(TCCA)和碱催化体系可将各种伯胺高收率转化为腈, Kuhakakarn等^[64]报道了邻碘酰基苯甲酸(IBX)和 I_2 体系催化伯胺合成腈, 结合他们的进展可以得出非金属催化胺转化为腈化物的另一条可行性方案. Veisi等^[65]研究以 N,N,N',N' -四氯苯-1,3-双磺酰胺(TCBDA)和聚(N,N' -二氯- N -乙苯-1,3-双磺酰胺)(PCBS)作为新型试剂在各种条件下制取腈的应用. TCBDA和PCBS的制备简单方便、稳定性好、可多次重复使用, 且不会影响反应效率. 该课题组研究证实可以通过TCBDA和PCBS将伯胺转化为氯胺, 直接在反应混合物中添加三乙胺, 可在1 h内将苄胺转化为苯甲腈, 产率为96%.

Bailey等^[66]使用4-乙酰氨基-2,2,6,6-四甲基哌啶-1-四氟硼酸铵在二氯甲烷-吡啶溶剂里, 将脂肪伯胺

图6 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{Az-tpy})_2$ 催化胺类化合物氧化的反应机理^[59]

Figure 6 Proposed mechanism of amines oxidation with oxygen by ruthenium(II) complex with 4'-azulenyl-1,2,2':6',2''-terpyridine [59].

(C₇、C₈)和芳香胺氧化为相应的腈, 最佳产率可达95%。氧化剂经反应还原后成为一种稳定的氮氧化物, 可以采用商业漂白剂氧化回收并循环使用。研究发现, 苄基和烯丙基胺的氧化速度比脂肪族胺快, 但带有强吸电子取代基的苄基胺的氧化缓慢。该反应过程产生少量的醛作为副产物。Chen等^[67]研究发现可以用三氯异氰尿酸(TCCA)氧化脂肪族、芳香族和杂环初级胺获得对应的腈化物。

2.3.2 脱氢氧化生成腈

Brookhart等^[68]发现以Ir-二氢化物螯合物**4**为催化剂, 过量叔丁基乙烯为氢受体, 可以在200℃下将异丁胺脱氢氧化转化成异丁腈, 如图7反应式(3)。Jensen等^[69]将上述催化体系应用于环己胺的脱氢氧化腈化反应。如式(4)所示, 在无添加剂的情况下, 观察到丁腈、亚胺和转胺产物的形成, 温度对产物的选择性无影响。加入NaO^tBu (10 mol%)时, 如图7式(5)所示, 环己胺的产率为95%, 产物中含微量的二烷基胺和亚胺产物。

Tseng等^[70]研究了以*N,N,N*-Ru(II)-氢化复合物**5a**或**5b**为催化剂, 脂肪族(C₆~C₁₀)或芳香伯胺和仲胺脱氢氧化生成腈和亚胺的反应, 如图8式(6)所示, **5a**对空气敏感, 其催化体系无需任何添加剂, **5b**在空气中稳定存在, 其催化体系需要添加碱活化。该催化反应机理如图8所示, Ru配合物在催化过程中首先脱去单个Ph₃P配体, 生成了具有催化活性的16电子钌(II)物种参与分

子内脱氢, 经过可逆的胺配位后, 不可逆地脱氢生成酰胺中间体, 再通过β-氢消除生成亚胺中间体, 该亚胺中间体可以保持与钌中心的配位, 经过二次脱氢生成腈。

2.4 C-C的氧化腈化反应

2.4.1 C=C键的氧化腈化反应

烯烃官能化是有机合成中重要的反应类型。其中烯烃的氧化腈化反应研究近年来取得了重大进展, 但一些关键问题仍然没有得到解决。

TEMPO是C=C键转化中的一类典型的非金属催化剂。2013年, Jiao等^[71]采用TEMPO为催化剂, 氧气作为氧化剂和氧原子来源, TMSN₃作为氮源, 催化C=C裂解, 直接将简单易得的烯烃转化为工业和药学上重要的含N和O的化合物。这些获得的含氧腈产物是合成烯基腈的关键中间体。但是, 此方法并不适用于由苯乙烯的衍生物制备芳香腈化合物。2014年, 该课题组^[72]提出了由NBS介导的苯乙烯衍生物通过C=C裂解合成芳香腈。这种氧化腈化反应具有较高的区域选择性, 苯乙烯衍生物被亲电试剂攻击而生成三元环卤鎓离子, 三元环卤鎓离子被叠氮亲核试剂攻击, 然后进行消除和重排反应, 得到相应的芳香腈。

Guo等^[73]报道了以碘苯二乙酸(PIDA)作为氧化剂将烯烃氧化为醛类, NH₄HCO₃作为氮源将醛转化为腈类。此方法适用于大部分取代的苯乙烯, 得到对应的目标产物产率为65%~93%, 但是对于环己烯、脂肪族烯烃以及炔烃产率较低, 且反应体系需要添加氧化剂和

图 7 Ir配合物催化伯胺转化为腈^[70]

Figure 7 Iridium complex-catalyzed dehydrogenation of primary amines to nitriles [70].

图8 Ru配合物催化伯胺脱氢成腈的反应及机理^[70]

Figure 8 Proposed mechanistic cycle of primary amine dehydrogenation catalyzed by **5a** or **5b** [70].

氮源两种试剂. 2016年, 该课题组^[74]采用 NaNO_2 作为氧化剂和氮源, 提出了一种新的途径将芳香烯烃的 $\text{C}=\text{C}$ 键在 NaNO_2 和 HCOOH 的存在下转化为 $\text{C}\equiv\text{N}$ 键. 在反应中加入适量的甲酸, 可以促进烯烃的氰化过程, 提高目标产物的收率.

2.4.2 $\text{C}\equiv\text{C}$ 键的氧化腈化反应

2013年, Jiao等^[75]首次报道了以 TMSN_3 作为氮源, 采用 Ag_2CO_3 催化末端炔烃 $\text{C}\equiv\text{C}$ 键裂解发生氧化腈化反应, 适用于含供电子取代基的苯基乙炔(MeO 、 EtO 、 Me 和 $t\text{Bu}$), 而且产率极高. 同时, 脂肪族炔烃($\text{C}_5\sim\text{C}_9$)可顺利转化为相应的脂肪腈, 长链的烷基炔烃比短链的烷基炔烃转化率更高. 炔烃的裂解转化过程通常在贵金属催化剂的催化作用下进行, Jiao等^[76]采用溴化亚铜催化实现了末端脂肪炔烃($\text{C}_7\sim\text{C}_{11}$)氧化腈化为烯基腈化物. 反应以氧气为氧化剂, 底物适用性好. 通过密度泛函理论(DFT)计算揭示了反应机理及产物的立体选择性. 反应机理如图9所示, 路径1首先形成铜(I)-乙炔中间体(A), 通过Cu催化叠氮和炔发生环加成反应形成三偶氮铜(B), B进行开环反应得到重氮亚胺(C), O_2 和吡啶协同氧化C形成 α -重氮杂腈D, 并

再生了铜(I)催化剂, 随后D脱除氮气得到卡宾E或铜卡宾F, 或者如路径2铜催化末端炔烃与 TMSN_3 需氧氧化交叉偶联生成乙炔基叠氮化物G, G释放出氮气形成氰基卡宾物种E. 最后, 卡宾物种的1,2-氢化物移位生成烯基腈.

3 直接氰化合成法

3.1 C-H的氰化反应

通过C-H键功能化直接氰化制备腈具有合成路线简洁、原子经济性、无需预先功能化等优点, 是理想的腈化方法. 根据底物的不同, 本节介绍了C-H直接氰化反应的三种类型: $\text{C}(\text{sp}^1)\text{-H}$ 的氰化反应、 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 的氰化反应、 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 的氰化反应.

3.1.1 $\text{C}(\text{sp}^1)\text{-H}$ 的氰化反应

通过炔烃末端的 $\text{C}(\text{sp}^1)\text{-H}$ 直接氰化反应制备末端腈的反应是典型的 $\text{C}(\text{sp}^1)\text{-H}$ 氰化反应, 研究者对此类型已进行了较多的报道. 1993年, Luo等^[77]报道了在三甲基甲硅烷基氯、水和催化剂碘化钠在 CH_3CN 和DMSO的混合溶液中, 在 50°C 温度下, 由端炔烃和氰化

图9 铜催化有氧化氮结合直接将简单炔烃转化为烯腈^[76] (网络版彩图)

Figure 9 The mechanism of copper-catalyzed direct transformation of simple alkynes to alkenyl nitriles via aerobic oxidative N-incorporation ^[76] (color online).

亚铜合成氰炔的方法。该反应的缺点是反应时间长达72 h。

2013年, Okamoto等^[78]报道了铜催化的末端脂肪炔烃($C_6\sim C_{13}$)的腈化反应(图10)。采用CuOTf (toluene)为催化剂, 碘化氰(ICN)为氰源, 四氢呋喃为溶剂, 加入2,2,6,6-四甲基哌啶(TEMP), 炔烃在60℃下反应17 h可转化为端炔腈的化合物。机理研究表明, 反应过程中首先生成炔基碘化物中间体, 随后经Cu中心催化生成腈。如图10所示, 端炔A与碱介导的ICN反应形成炔基碘B和TEMP-HCN (C) (步骤1), 随后碘化铜络合物(D)与C进行配体交换, 形成氰化络合物(E)以及TEMP-HI (F) (步骤2), 或者ICN也可以与D反应得到E和I₂ (步骤2')。最后, 碘化物B与生成的氰化铜(I)络合物E反应生成末端炔腈产物G, 再生碘化铜(I)络合物(步骤3)。在实际的催化氧化反应中, TEMP-HCN(C)与I₂的阴离子交换反应抑制炔基碘中间体的二碘化(步骤4)。

此外, 端炔炔还能与CuCN或NaCN等金属氰源反应制备1-氰基炔。2015年, Zhu等^[79]报道了末端炔炔和CuCN通过直接交叉偶联形成1-氰基炔炔的方法。反应中的FeCl₃被用作唯一的添加剂, 以甲醇为溶剂, 端炔炔在60℃下反应6 h, 可获得中等至良好产率的1-氰基炔炔。

2015年, Rong等^[80]报道了一种以空气为氧化剂,

铜催化的端炔炔直接氰化反应。这种方法虽然采用了金属催化剂, 但反应条件温和, 并且底物适用性好, 可耐受各种炔炔, 不仅包括芳基、烷基($C_4\sim C_{12}$)或硅基取代的炔炔, 还包括其醚、酯和酰胺衍生物。其中, 反应底物带有吸电子基团的比具有给电子基团的底物产率高。此外, 催化体系中选用的氰源偶氮双异戊腈(AMBN)/偶氮双异丁腈(AIBN)是一种低毒、有效的氰化源。反应机理如图11所示, 加热AIBN产生异丁腈自由基引发反应, 在氮气氛围中其与芳基乙炔反应生成A, A与Cu(II)物种反应生成乙烯基铜(III)络合物B, 最后B通过捕获来自芳基乙炔或部分来自H₂O的质子进行质子化过程, 生成目标产物C并实现催化剂再生; 在氧气氛围下, 异丁腈自由基经O₂氧化并脱去丙酮后转化为氰基自由基, 乙炔基铜捕获氰基自由基并通过单电子转移生成中间体F, 最后F经过还原消除得到目标产物和Cu(I), Cu(I)被O₂氧化成Cu(II), 实现催化循环。

2017年, Wang等^[81]报道了一种以水为添加剂, 银盐为催化剂, 乙腈作为溶剂的条件下, N-异氰基氨基三苯基膦烷作为无毒、简便的氰源, 实现了末端炔炔的直接氰化反应。该方法操作简单、效率高、产率高。无论是具有给电子还是吸电子取代基的反应物, 腈化产物产率都较高, 双取代的底物反应性同样强, 底物

图 10 铜催化氰化碘氰化末端炔烃的C-H反应机理^[78] (网络版彩图)

Figure 10 The mechanism of copper-catalyzed C-H cyanation of terminal alkynes with cyanogen iodide ^[78] (color online).

图 11 AIBN作为氰源铜催化端炔烃直接氰化反应机理^[80] (网络版彩图)

Figure 11 The plausible mechanism of Cu-catalyzed direct cyanation of terminal alkynes with AIBN as the cyanation reagent ^[80] (color online).

适用性广泛. 探索反应机理发现, 炔烃先与AgOTf反应生成乙炔化银, 随后将CNNPPH₃插入乙炔化银的Ag-C键中, 生成乙炔亚氨基络合物, 该配合物从水中获得质子, 并脱去AgOH和三苯基膦氮杂内酯生成目标端炔氰化合物.

2018年, Clark等^[82]报道了采用高氯酸铜作为催化剂制备1-氰基炔烃的反应. 其中, 以NaCN作为氰源, 二异丙基乙胺(DIPEA)为添加剂时, 1-氰基苯乙炔的收率最佳. 该反应的最佳反应温度为40℃, 条件温和.

上述方法的缺点在于常用到剧毒的氰化试剂、过量的催化剂或反应条件苛刻. 而采用简单的原料安全、稳定、方便地制备1-氰基炔烃是现代有机合成研究的热点. 2018年, Du等^[83]以低毒、稳定、易处理的苯甲酰氰化物为氰源, 空气为氧化剂, Cu(NO₃)₂为催化剂, 在二甲基甲酰胺(DMF)溶液中, 50℃反应条件下, 实现了末端炔烃直接氰化生成末端腈的反应. 其中, 在芳香环上带有吸电子基团(如F、Cl、Br和CHO)时, 氰化产物产率较高, 表明电子效应对该反应产率有一

定的影响, 吸电子作用可以增加该炔烃末端碳的亲核性, 有利于CN⁻的进攻.

3.1.2 C(sp²)-H的氰化反应

烯烃的氰化反应在化工生产中是非常重要的一类反应. 丙烯腈的制备除了主流的丙烯氧化胺化法, 也可以由乙烯C(sp²)-H键的直接氰化反应获得, 其中Rh(III)催化的C(sp²)-H腈化反应在底物范围和官能团相容性方面均具有较好的效果. 2015年, Chaitanya等^[84]报道了以*N*-氰基-*N*-苯基-*p*-甲基苯磺酰胺(NCTS)为氰源, [Cp*RhCl₂]₂催化含导向基团的烯烃C(sp²)-H直接氰化反应. 反应底物的官能团耐受性好, 可以合成各种取代基的丙烯腈, 产率良好. 同期, Su等^[85]报道了同一氰源与烯烃的氰化反应, 以RhCp*(CH₃CN)₃(SbF₆)₂作为催化剂进行实验, 验证了丙烯酰胺和酮肟均可在该C(sp²)-H氰化过程中用作导向基团.

2018年, Wang等^[86]提出了一种不需要导向基团, 无过渡金属催化的烯烃氰化的方法. 该方法采用[双(三氟乙酰氧基)碘]芳烃与三甲基甲硅烷基氰化物(TMSCN)反应原位产生氰基碘(III)试剂作为烯烃活化试剂. 反应在温和条件下进行, 并拥有较宽的底物范围, 1,1-二取代、1,2-二取代和三取代的烯烃都以高收率转化为相应的氰化产物.

2019年, Ma等^[87]报道了由强Brønsted碱催化偕二氟烯烃与TMSCN进行氰化反应, 合成氰化丙烯腈的方法. 极性非质子溶剂DMF和DMSO适用于该反应, 强碱如*t*-BuOK、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)和1,5,7-三氮杂二环[4.4.0]癸-5-烯(TBD)都可以有效地催化反应, 其中DBU的催化效果最佳. 底物为芳香偕二氟烯烃时, 带吸电子基团比带给电子基团的芳基偕二氟烯烃的产率更高, 并且芳基上的取代基没有显著的位置效应. 同时, 该方法的氰化产物还具有优良的顺反异构选择性, 反应优先生成*E*-异构体.

3.1.3 C(sp³)-H的氰化反应

近年来, C(sp³)-H键的官能化可以简化目标化合物的合成和复杂结构的后期修饰, 是重要的研究领域. C(sp³)-H键普遍存在于有机化合物结构中, 其活化与官能化存在键能高和选择性的问题, 因此, 实现惰性C(sp³)-H的位点选择性官能化仍然是一项挑战. Zhang等^[88]采用甲苯氰化物(TsCN)作为氰化试剂, 报道了

Cu(I)催化的脂肪族磺酰胺选择性分子间C(sp³)-H氰化的方法. 该方法可在温和的反应条件下制备腈化物, 表现了良好的官能团耐受性和高区域选择性, 产率也十分可观. 机理研究表明, 该反应可能通过Cu(I)介导的N-F键断裂产生磺胺基, 经过1,5-氢原子转移(1,5-HAT)和氰基转移, 再与TsCN反应形成碳自由基, 最终生成产物腈.

Wakaki等^[89]采用单电子光氧化原位生成的磷酸根自由基作为氢原子转移(HAT)催化剂活化C(sp³)-H键. 这种新的HAT策略可以在可见光照射下催化杂原子α位的C(sp³)-H氰化反应, 条件温和.

有关O原子的α位的C(sp³)-H氰化也有文献报道, 例如, Kamijo等^[90]描述了在光激发下, 二苯甲酮(Ph₂C=O)作为C-H活化剂, 反应底物中C-H键受活化生成了碳自由基, TsCN作为自由基受体捕获了碳自由基, 将未反应的C(sp³)-H键直接转化为C(sp³)-CN键, 即反应生成腈. 该方法操作简便, 立体选择性和化学选择性均可预测, 具有广阔的底物范围, 烷烃、苯基化合物、醚、醇和胺衍生物均能生成腈.

2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)是一种被广泛用作苯基醚的C-H功能化的有效氧化剂. Wang等^[91]通过对氰化源、溶剂和温度的系统研究, 以DDQ为氧化剂, 将苯基醚底物与TMSCN在甲苯中80℃下反应1 h, 以92%的产率得到了目标物叔氰, 这一反应中无金属参与. 研究表明, 在该苯基醚底物中, 若芳基含有给电子基或吸电子基时, 可以获得高产率的目标产物. Kong等^[92]也报道了在无溶剂和无金属的条件下, 用TMSCN对苯基醚进行直接氰化, DDQ促进了该反应迅速进行获得苯基腈, 收率很高.

在N原子α位C(sp³)-H氰化中, 叔胺的氧化氰化是重要的反应之一. 产物α-氨基腈是有机合成中用于制备生物活性化合物(如生物碱、氨基酸等)的通用中间体. 这些方法通过将叔胺催化氧化为亚胺离子, 然后氰根负离子与之发生亲核攻击来合成目标腈化物. Mura-hashi等^[93]发现在酸促进剂以及过氧化氢氧化剂存在下, Ru催化叔胺的氧化氰化反应, 高效率地得到了相应的α-氰化胺. 然而, 上述方法中采用的RuCl₃价格昂贵以及对水的敏感性限制了其用途. 研究机理发现, 低价钌物种[Ruⁿ]经H₂O₂氧化生成氧-钌物种[Ruⁿ⁺²=O], 通过电子转移和随后的氢转移产生亚胺离子中间体, HCN对亚胺离子中间体的亲核进攻生成相应的α-氰化

产物和水, 并生成 $[\text{Ru}^{\text{II}}]$ 实现催化循环。

2009年, Singhal等^[94]首次报道了一种高效且经济的叔胺腈化方法, 以氧气为氧化剂, 在温和的反应条件下, V催化叔胺与NaCN的氧化氰化反应。2011年, Allen等^[95]报道了在KCN存在下, 环庚三烯离子协助的胺氰化反应。但上述两种方法需要使用剧毒的NaCN与KCN作为氰源, 安全性差, 因此有一定的局限性。

此外, Han等^[96]报道的以 FeCl_2 作为催化剂的反应, 见图12式(7), 与Zhang等^[97]报道的以Au配合物作为催化剂的反应, 见式(8), 均以TMSCN作为氰源, 实现了胺的 α -氰化反应。Alagiri等^[98]也通过CDC方法使用TMSCN作为亲核试剂对叔胺进行功能化合成 α -氨基腈, 见式(9)。这些反应中的氰化试剂TMSCN易挥发, 有毒且较为昂贵。因此, 人们也转向开发廉价的多相催化体系, 使用一些毒性较低的氰源进行叔胺氰化反应。

2012年, Rao等^[99]报道了一种简单高效的叔胺的氧化氰化反应。该方法使用负载在氧化铈上的磷钼酸铁(FeMPA)作为高效的非均相催化剂, 实现了通过使用毒性较小的氰基甲酸乙酯作为氰化剂的叔胺氧化氰化反应。该催化剂不仅对各种叔胺表现出优异的活性, 而且在重复使用时其催化活性也没有明显改变。该反应机理与上述Murahashi等^[93]报道的均相Ru催化剂类似, 如图13所示, 首先, Fe和Mo分别与过氧化叔丁醇(TBHP)反应生成过氧金属物种, 随后该物种与叔胺反应生成亚胺离子中间体。氰基甲酸乙酯与水反应原位

生成HCN作为亲核试剂, 与中间体亚胺离子反应生成相应的 α -氨基腈。

2015年, Verma等^[100]报道了一种采用石墨相氮化碳($\text{g-C}_3\text{N}_4$)作为载体, 负载氧化铁作为催化剂, 成功应用于 N,N -二甲基苯胺氰化反应中。苯环上取代基的电子性质对反应速率和产物结果的影响都很小。Zhu等^[101]进行了有氧光催化氧化氰化反应的研究, 铱配合物被用作可见光氧化还原催化剂。尽管该方法使用了有毒的KCN作为氰源, 但在温和反应条件下、低催化剂负载量下以较好的收率得到了 α -氨基腈。

Konig等^[102]报道了使用环境友好、廉价且易于处理的有机染料曙红Y催化四氢异喹啉类化合物与丙二腈的氰化反应。该方法高选择性地获得了产物 α -氨基腈, 避免使用有毒的氰化物和昂贵的金属试剂。Shu等^[103]报道了使用 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 作为氧化剂对邻近氮原子的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键进行选择性的腈化的方法。以丙二腈用作亲核试剂前驱体与四氢异喹啉衍生物反应时, 以中等至良好的产率获得 α -氨基腈。其中具有吸电子基团的四氢异喹啉类化合物具有更高的产率。Tong等^[104]报道了一种有机Au(III)配合物催化的、单重态氧参与的四氢异喹啉类化合物的氧化氰化反应。该方法可以高产率地获得 α -氨基腈, 且反应时间较短。

尽管有许多关于胺直接氧化氰化的报道, 然而由于酰胺的高氧化电位, 导致酰胺直接氧化氰化的实例较少。Tajima等^[105]提出采用位点独立的聚苯乙烯负载的季铵氰化物($\text{PS-NMe}_3\text{CN}$)作为氰化试剂, 进行 N -(甲

图12 TMSCN参与的叔胺的氰化反应^[96-98]

Figure 12 Cyanation of tertiary amines with TMSCN as a cyanation reagent [96-98].

图 13 FeMPA/Nb₂O₅催化叔胺氧化氰化的反应机理^[99] (网络版彩图)

Figure 13 The proposed mechanism oxidative cyanation of tertiary amines with ethyl cyanoformate over FeMPA/Nb₂O₅ [99] (color online).

氧基羰基)哌啶对饱和甘汞电极(SCE)的阳极氰化反应. 由于PS-NMe₃CN和该体系中的一种支持电解质Bu₄NBF₄在阳极发生氧化阴离子交换反应, 反应平衡向右移动, 得到了酰胺的氰化产物.

3.2 C-X的氰化反应

C-X直接氰化制备烷基腈的方法是卤代烷烃或者类卤代烷烃通过与氰化物发生亲核取代反应实现的. 多数情况下, 制备过程中使用剧毒的NaCN或KCN为氰化试剂^[106~109], 并且, 反应条件通常较为苛刻, 这些缺点严重制约了通过卤代烷烃制备烷基腈的发展. 因此, 开发低毒的氰化试剂与较温和的反应条件是十分有必要的.

早期的报道主要集中在苄基氯的氰化反应. 2011年, Wang等^[110]报道了使用K₄[Fe(CN)₆]作为氰化试剂制备烷基腈的方法. 他们以Pd(OAc)₂为催化剂, 加入碱Na₂CO₃和配体PPh₃, 在140℃下, 可以高效地催化苄基氯与K₄[Fe(CN)₆]的氰化反应, 产率最高可达88%. 研究表明, 该反应中起催化作用的是Pd(0)中间体, 碱的可能作用是促进Pd(II)还原为Pd(0)中间体. 同时, 由于氧气可能会氧化Pd(0)中间体, 因此, 该反应需要在惰性气氛下进行. 基于发展廉价金属催化的考虑, 2012年, Wang等^[111]报道了Cu催化的苄基氯与K₄[Fe(CN)₆]的氰化反应. 采用CuI作为催化剂时, 不需要添加配体和碱即可取得良好的收率, 最高可达85%.

2014年, Obora等^[112]报道了Ni催化的苄基氯与TMSCN的氰化反应. 采用Ni(cod)₂作为催化剂, 加入配体PPh₃, 以甲苯为溶液, 在60℃下反应16 h, 目标腈

产率最高可达到97%. 研究发现, 该催化体系对带有吸电子基团或供电子基团的苄基氯底物都具有较好的适用性, 产率在72%~97%.

除苄基氯的氰化反应外, 发展烷基卤化物的氰化反应方法也得到了不同程度的关注. 2015年, Fu等^[113]报道了光诱导下CuI催化烷基卤化物与[N(*n*-Bu)₄][CN] (氰化四丁基铵(TBACN))的氰化反应. 研究发现, 上述反应对空气较为敏感而对水分不敏感, 惰性气氛下产率较低. 该方法的优势在于采用廉价易得的CuI催化剂和低毒的TBACN为氰化剂, 并且反应可在低至0℃下进行; 不足的地方在于该方法需要使用专业的光化学设备和价格昂贵的TBACN氰化试剂.

2018年, Liu等^[114]报道了Ni催化的仲烷基卤化物与廉价的Zn(CN)₂发生氰化反应的方法. 在乙腈溶剂中, 采用NiCl₂·6H₂O作为催化剂, 4-二甲氨基吡啶(DMAP)和*n*-Bu₄NCl作添加剂时, Zn(CN)₂可以与仲烷基卤化物或溴化物发生氰化反应, 生成对应的仲烷基腈, 并且产率最高可达89%. 该方法中的Ni基催化体系温和和高效, Zn(CN)₂氰化试剂廉价低毒, 无需光照, 并且具有广泛的底物适用范围. 这也是首个热催化烷基卤化物氰化方法的实例.

2019年, Rousseaux等^[115]报道了使用一锅式氰化, 阴离子继电和亲电子捕获策略, 由仲烷基锂(或卤化物)生成带有腈基的全碳四元中心的方法. 该方法使用2-甲基-2-苯基丙腈作为无毒的亲电氰源, 避免使用通常由烷基卤化物合成烷基腈的氰化物盐. 对于烷基卤化物的氰化反应, 以烷基碘为例, 首先通过锂-碘交换制备了具有各种取代的有机锂试剂, 原位制备了烷基

锂, 并用亲电氰源苄基腈捕获, 从而引发阴离子中继过程制备相应的腈。

2018年, Li等^[116]报道了 CO_2 与 NH_3 在还原条件下与卤代芳烃偶联制备芳香腈。尽管表观分子利用率较高, 实际上该方案需要6当量的苯基硅烷作为还原剂, 反应收率最高仅为71%。

廉价金属催化卤代烷烃与不同低毒氰源反应, 实现C-X的直接氰化具有重要意义, 关于不同催化体系机理研究也在逐步完善。Obora等^[112]利用简单的金属-配体催化, 在无需添加碱的情况下, 实现了苄基氯的氰化。如图14所示, 反应由 $\text{NiP}_2(0)$ 络合物氧化加成成苄基氯引发, 先形成 $\text{Ni}(\eta^3\text{-CH}_2\text{Ph})(\text{二环己基膦})_2\text{Cl}$ 络合物(A)和 $\text{Ni}(\eta^1\text{-CH}_2\text{Ph})(\text{二环己基膦})_2\text{Cl}$ 络合物(B), 其中A比B更稳定。配合物(A)随后与 TMSCN 快速反应生成C并通过交叉偶联获得目标氰化产物。

金属-配合物催化体系同样适用于烷基卤代烃的氰化, 反应机理见图15, 活性 $\text{L}_n\text{-M-CN}$ 中间体通过单电子转移将卤代烃还原得到 $[\text{M-CN}]\text{X}$ 配合物以及烷基自由基 $\text{R}\cdot$, 随后该配合物与自由基进行配体重组, 进一步生成烷基氰化物 R-CN , 并得到 $\text{L}_n\text{-M-X}$, 后者继续与氰化试剂作用生成活性中间体, 实现催化循环。如图15(a)所示, Fu等^[113]通过光诱导活化 $\text{L}_n\text{-Cu(I)-CN}$ 配合物(A)得到激发态配合物(B), 再与烷基卤代烃进行电子转移反应生成 Cu(II)-CN 配合物(C)和烷基自由基, 两者相互作用生成腈和 Cu(I)-X 配合物(D), D与TBACN反应再生 Cu(I)-CN 配合物(A)实现催化循环。类似的, 如图15(b)所示, Liu等^[114]的催化体系无需光照, 而是

图14 Ni催化的苄基氯与 TMSCN 氰化反应的机理^[112]

Figure 14 The mechanism of Ni-catalyzed cyanation of benzyl chlorides with TMSCN [112].

采用热催化促进反应进行。利用 Ni^{II} 物种与原位形成的 Ni^0 中间体的复合成 $\text{L}_n\text{Ni}^{\text{I}}$ 配合物A'引发反应, 络合物A'与 Zn(CN)_2 发生金属转移, 从而形成 $[\text{L}_n\text{Ni}^{\text{I}}\text{-CN}]$ (B'), DMAP和 $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ 通过形成具有增强的溶解度和反应性的络合物促进上述转化。配合物B'通过单电子转移途径还原卤代烷可生成 $[\text{L}_n\text{Ni}^{\text{II}}\text{CN(X)}]$ 中间体和烷基自由基 C' 。随后该自由基与 Ni^{II} 配合物的重组产生了 Ni^{III} 配合物D'。D'进一步转化得到腈产物并再生具有催化活性的 $\text{L}_n\text{Ni}^{\text{I}}$ 配合物A'。

3.3 C=C键的氢氰化反应

3.3.1 C=C的单氢氰化反应

过渡金属催化烯烃与HCN的加成反应为合成各

图15 (a) CuI 在光诱导下催化烷基卤化物与TBACN的氰化反应机理^[113]; (b) 镍催化非活性卤代烷烃与 Zn(CN)_2 的氰化反应机理^[114] (网络版彩图)

Figure 15 (a) The mechanism of photoinduced, copper-catalyzed cyanations of unactivated secondary alkyl chlorides [113]; (b) the mechanism of nickel-catalyzed cyanation of unactivated alkyl chlorides or bromides with Zn(CN)_2 [114] (color online).

种腈类提供了直接的途径. 常用催化剂有Co、Ni、Cu和Pd基配合物. 1954年, Whitma等^[117]报道了羰基Co催化烯烃与HCN发生加成反应生成腈的方法, 该反应必须在较高的温度下进行. 以 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 为催化剂, 丙烯、1-丁烯、2-丁烯、1-辛烯和苯乙烯等烯烃底物与HCN反应生成对应的腈. 此外, 1,3-二烯与HCN反应, 主要生成1,4-加成产物; 其中, 1,3-丁二烯转化成了3-戊腈、2-甲基-3-丁腈、4-戊腈、2-甲基戊二腈和2,3-二甲基丁二腈的混合物; 异戊二烯则生成4-甲基-3-戊腈和3-甲基-3-戊腈.

Ni基配合物作为催化剂催化底物烯烃的氢氰化反应有着较长的研究历史, 由于其催化底物烯烃的转化率高, 选择性好, 在工业上以及实验室中有着广泛的应用. 选用不同的配体合成Ni配合物催化剂对于不同的烯烃底物有着独特的催化效果(图16). 表1展示了基于不同配体结构的Ni配合物催化烯烃的氢氰化反应.

1970年, Kassal等^[118]采用零价三芳基亚磷酸镍配合物为催化剂, 实现了烯烃的高效反马氏氢氰化反应.

此类反应最重要的工业应用实例是杜邦己二腈工艺^[119]. 在亚磷酸三芳基酯作为配体合成的Ni配合物和路易斯酸促进剂的存在下, 将1,3-丁二烯氢氰化, 得到具有良好选择性的己二腈.

2000年, Chan等^[120]报道了2,2'-双萘酚衍生的手性芳基二亚磷酸酯配体可与Ni形成配合物, 可用于催化烯烃的对映选择性氰化反应中, 反应采用丙酮氰醇为氰化剂. 研究表明, Ni(0)-二亚磷酸配合物的催化活性和对映选择性与配体的结构密切相关. 同时, 苯乙烯、4-取代苯乙烯和降冰片烯的对映选择性氰化反应具有良好的区域选择性和中等的对映选择性.

2013年, Schmalz等^[121]开发了一种Ni配合物催化下具有高对映选择性的各种乙烯基芳烃氢氰化的实用方法. 采用具有大咬合角的双齿*P,P'*-配体作为合成Ni复合物催化剂的双齿配体, 应用到乙烯基芳烃的氢氰化反应中, 反应物的转化率在优化条件下能够达到100%, 产物选择性达到80%以上. 同时他们采用TMSCN作为腈源成功地实现了苯乙烯完全氢腈化, *ee*

图 16 四种膦配体结构

Figure 16 Structures of selected four phosphine ligands.

表 1 典型Ni配合物催化烯烃的氢氰化反应

Table 1 Selected examples of Ni-catalyzed hydrocyanation of olefins

Ni配合物催化剂	助催化剂	催化底物	氰源	选择性
$\text{Ni}\{\text{P}(\text{OAr})_3\}_4$	ZnCl_2 或 BPh_3	1,3-丁二烯	HCN	83%~96%
$\text{Ni}(\text{cod})_2/(S,S)\text{-或}(R,R)\text{-L}_1$	—	芳基乙烯	HCN	99%
$\text{Ni}(\text{cod})_2/\text{L}_2$	—	苯乙烯	丙酮氰胺	94%
		苯乙烯		99%
$[\text{Ni}(\text{cod})_2]/\text{L}_3$	AlCl_3	1-辛烯	HCN	96%
		9-癸-1-烯酸甲酯		75%
$[\text{Ni}(\text{cod})_2]/\text{L}_4$	—	芳基乙烯	TMSCN/丙酮氰醇	>80%
$\text{Ni}(\text{cod})_2$, DPEphos	AlCl_3	苯乙烯衍生物、末端脂肪族 烯烃、环烯烃	烷基腈	70%~95%

值为86%的氰化反应。此方法中, TMSCN在甲醇溶液中, 通过调节反应条件可以原位生成HCN, 解决了工业上以及实验室使用有毒HCN作为氰源的危害。值得注意的是, 催化剂会因为氰化物的消耗而失活, 因此需要持续添加TMSCN。另一方面, 反应体系中要避免较高的HCN浓度, 以防止形成无催化活性的 $[\text{NiL} \cdot \text{CN}_2]$ 复合物。

2016年, Morandi等^[122]创造性地提出了用烷基腈作为有机氰源, 在Ni配合物催化下, 实现了烯烃与烷基腈之间的氢氰化反应。这种通过热力学控制转移反应来实现烯烃可逆氢氰化的方法, 不仅克服了传统方法中使用HCN带来的毒性挑战, 同时实现了逆向氢氰化和反马氏区域选择性。研究证明, Lewis酸助催化剂的加入不仅加速镍配合物介导下的C-CN氧化加成, 而且能够促进C-CN还原消除, 从而促进可逆转移氢氰酸反应机制。上述方法对烯烃底物有着良好的适用性和广泛的官能团耐受性, 因此成为具有应用潜力的一种化学合成方法。

2017年, Zhu等^[123]报道了以TMSCN为非金属氰源, $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 为氧化剂, Cu配合物作为催化剂催化含腈基烯烃的多米诺环化/氰化反应。该反应在温和条件下产生了多种含氰基异噁唑啉, 收率良好。研究表明, 此反应可以扩展到广泛的烯烃基腈的氰化反应中, 苯环上同时含有供电子基团和吸电子基团的芳基取代底物以及伯、仲和叔烷基取代的 β -, γ -不饱和酮腈都是此反应的适应底物。该方法经放大实验验证, 产物的产率并没有大幅下降。

2019年, Lv等^[124]报道了在铜催化下, 烯烃与 α -溴乙腈通过原子转移自由基加成反应, 有效构建制备各种 γ -溴腈和 β -, γ -不饱和腈的方法。当体系中未加入DBU时, 产物主要为 γ -溴腈, 加入DBU后, γ -溴腈会进一步转化为 β -, γ -不饱和腈。反应机理如图17所示,

$[\text{Cu}(\text{Phen})_2]^+$ 催化剂通过单电子转移(SET)与 α -溴乙腈反应生成氰甲基自由基物种A和Cu(II)物种, 然后将氰甲基自由基加成到苯乙烯中得到苄基自由基B, 它与Cu(II)物质反应生成, 并再生Cu(I)物质以完成催化循环。在DBU存在下, 溴代腈产物C消除HBr得到烯腈D。

在过渡金属配合物的催化作用下, 氰基甲酸酯通过C-CN键裂解, 然后与烯烃加成, 可以得到带有氰基官能团的各种化合物。Nishihara等^[125,126]报道了在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 催化作用下, 氰基甲酸酯C-CN键裂解, 然后再与降冰片烯发生加成反应, 从而可以得到具有氰基和酯基两个官能团的各种降冰片烷衍生物的方法。苯并降冰片二烯和降冰片二烯的氰化以及其他许多氰基甲酸酯的合成均适用于该方法。2006年, Hiyama等^[127]报道了在Ni配合物催化剂存在下, 氰基甲酸酯C-CN键裂解后, 能够与累积的1,2-二烯发生连续的氰基酯化反应, 产生各种2-(1-氰基烷基-1-基)丙烯酸酯及其区域异构体的方法。

在金属催化条件下, 烯烃可以通过不对称共轭氰化反应合成含氰基的功能性化合物。2012年, Wang等^[128]报道了在 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ 催化剂的催化作用下, β -烷基硝基烯发生的不对称共轭氰化反应, 该反应可生成带有氰基官能团的目标产物。链状和环状硝基烯在溶剂甲苯中均能顺利转化, 以44%~90%的产率和46%~84%的 ee 值得到目标产物。在室温条件下, 虽然反应能够很快进行完全, 但产率和对映选择性略有下降。

近年来, 在非金属催化条件下, 烯烃的氢氰化反应也有报道, 而且能够以极高的产率得到氰化产物。丙二腈作为一种新的有机氰源, 具有成本低、毒性小、稳定性好、操作方便等显著优点。2012年, Liang等^[129]报道了在室温、无金属催化条件下, 以丙二腈为有机氰源, 对 α -, β -不饱和烯酮进行氰化反应的方法。改变碱

图17 铜催化的烯烃与 α -溴乙腈的氰化反应机理^[124]

Figure 17 The proposed mechanism for Cu-catalyzed atom transfer radical addition reactions of alkenes with α -bromoacetonitrile ^[124].

和溶剂的种类以及碱的用量可以选择性地获得产物腈。在优化条件下, 产物的选择性高达95%。实验证明, 对于带有不同取代基的 α,β -不饱和烯酮, 反应都可顺利进行, 产率较高, 但是当烯烃端氢被烷基取代, 则得不到相应的腈。反应机理如图18所示, 烯酮先与丙二腈发生迈克尔加成生成B, 在碱的存在下, 空气中的 O_2 先将其氧化生成氰醇C, 再通过消除HCN和碱作用下烯酮再生(C-D-E-F)。最后, 烯酮与氰化物发生迈克尔加成得到目标产物。

2017年, Anand等^[130]提出了一种用于合成 α -二芳基和 α -三芳基腈的方法, 首次采用氮杂卡宾(NHC)催化TMSCN通过1,6-共轭加成到二烯酮结构中。反应过程中, NHC首先催化TMSCN活化, 然后将氰化物以1,6-共轭加成到对醌甲基化物(p -QMs)和品红酮(fuchsones)中。优化条件下, 能够以良好或极好的收率获得 α -二芳基和 α -三芳基腈。但是实验结果表明, p -QMs芳基部分取代基效应并不显著。

3.3.2 C=C键的双官能氰化反应

近年来, 烯烃的双官能腈化方法得到了显著的发展。在Cu配合物催化下, 通过原子转移自由基加成反应(ATRA)将两个官能团同时引入不饱和C=C键是原子经济、可靠的方法。2017年, Wang等^[131]首次报道了直接使用氟烷基碘化物作为氟烷基化试剂, 光诱导铜催化烯烃三组分氟烷基化反应, 生成同时含氟烷基和氰基的产物。其中, 氟烷基的引入能够显著提高化合物的溶解度、代谢稳定性。机理研究如图19所示, 首先, 通过配体交换获得 $Cu(II)(CN)_n$ 物种, 该物种被富电子叔胺还原形成 $Cu(I)CN$, 紫外光激发 $Cu(I)$ 到三重态 $[Cu(I)]^*$, 通过氧化淬灭将 R_fI 转化为 $\cdot R_f$ 和 I^- , 并循环得到 $Cu(II)(CN)_n$ 。同时, $\cdot R_f$ 攻击烯烃, 得到自由基中间体A, 它与 $Cu(II)(CN)_n$ 反应形成 $Cu(III)$ 物种B, 还原消除得到目标产物。

2017年, Han等^[132]报道了亚氨基自由基参与的烯烃邻位氧化氰化和氨基氰化的反应, 通过一个直接的自由基环化反应, 得到具有重要结构特征的氰化异噻唑啉产物, 产率可达70%。采用此方法, 可将2,2-二甲基-1-苯基丁-3-烯-1-酮腈转化为对应的含氰基异噻唑啉产物, 这是合成诸多异噻唑啉衍生物的前体, 其经酸或碱的处理后, 容易转化为对应的羧酸产物和酰胺产物, 而且产率极高。

图 18 α,β -不饱和烯酮与丙二腈的氧化反应机理^[129]

Figure 18 The mechanism for cyanation of α,β -unsaturated enones by malononitrile in open air under metal-catalyst-free conditions ^[129].

图 19 光诱导铜催化烯烃三组分氟烷基化反应机理^[131] (网络版彩图)

Figure 19 The mechanism for photoinduced, copper-catalyzed three components cyanofluoroalkylation of alkenes with fluoroalkyl iodides ^[131] (color online).

3.4 C=O或C=N的氰化反应

醛和酮是一类重要的化学物质, 他们均具有独特的羰基结构, 目前针对醛和酮的氰基1,2-加成反应的研究较多, 获得的对映异构体氰醇在生物活性方面有重要应用^[133]。TMSCN是羰基化合物氰化反应中最常用的氰源, 可以直接提供保护氰醇的TMS基团, 保护基团通过防止反向反应来防止外消旋化。另一方面, 硅原子的性质激发了人们对 Me_3SiCN 加成的兴趣, 它可以在不同的条件下生成活性亲核物种 CN^- 。可以用于催化TMSCN与羰基化合物的对映选择性氰化反应的催化剂有很多种, 如手性碱催化剂^[134]、手性硼基催化剂^[135]、手性钛配合物^[136]、手性铝配合物^[137]和手性钪配合物^[138]等其他手性金属配合物。虽然TMSCN在羰基的氰化反应方面具有优异的性质, 但是其价格昂贵, 如果大规模使用, 生产成本极高; 并且TMSCN毒性较大, 在操作过程中存在较大的风险。因

此, 开发便宜且毒性更小的氰化物源是关键, 廉价低毒的氰酸酯(CNCOOR)成为研究对象. 由氰酸酯与羰基化合物反应产生的烷基-羰基化氰醇是稳定的, 不易被空气中的水分分解. 此外, 它们是非常有用的合成中间体, 可以应用于 α -氨基醇的合成. 常用的催化剂有手性有机催化剂^[139]、手性钼复合物^[140]、手性钛复合物^[141]和手性铝复合物^[142]等. 除了上述两种氰源之外, 氰化反应常用的氰化物源氰化钠和氰化钾也被应用于醛和酮的对映选择性氰化反应中^[143].

与醛和酮类似的, 亚胺类化合物也具有双键结构, 也可以发生1,2-加成反应, 生成具有高对映选择的化合物. 例如, 不饱和亚胺可以与乙酰基氰亚胺反应生成*N*-乙酰基 α -氨基腈^[144]; *N*-二苯甲基醛亚胺可以与TMSCN反应生成 α -氨基腈^[145].

3.5 其他氰化反应

除了上述氰化反应外, 还有一些其他的氰化反应报道, 根据底物不同分为脱羧基/羰基氰化反应、酯基的氰化反应和脱硼氰化反应.

含有羰基的化合物在自然界中含量比较丰富且容易获得, 所以开发羰基化合物制备腈是很有潜力的. 2016年, Li等^[146]报道了通过羰基化合物的C-C键断裂直接制备腈的方法. 他们使用廉价的 NaNO_2 作为氧化剂和氮源, 使用 AlCl_3 作为路易斯酸, 空气氛围下, 在DMF中, 催化酮和醛的脱酰基氧化胺化来制备腈. 反应可以从酮和醛中以高收率获得各种带有芳基、杂芳基、烷基和烯基的腈. 该方法的优势在于避免了使用剧毒的氰化物作为氰源, 并且避免了使用过渡金属催化导致的污染.

不同于使用各种氰化物作为氰化试剂或使用含氮盐作为氮源, 氨基酸由于其本身含有氮, 并且可以由自然界广泛存在的蛋白质水解得到, 成为制备腈化物的极好的可再生底物. 2015年, De Vos等^[147]报道了使用氧气作为唯一的氧化剂, 使用钌基催化剂进行氧化性氨基酸脱羧反应, 在弱碱性的水溶液中制备了腈化物. 他们在最优条件下拓展了底物的适用范围, 发现许多带有脂肪族部分的氨基酸, 如亮氨酸、丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸和正亮氨酸等, 这些氨基酸均能在24 h内几乎完全转化, 并且选择性约为80%. 与以往报道的通过溴介导的氧化脱羧反应不同的是, 该方法没有涉及卤化物, 不会造成卤化物的浪费, 并且该方法使用

了负载型 $\text{Ru}(\text{OH})_x/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 作为非均相催化剂, 利于反应后产物的分离和催化剂回收.

2017年, Waser等^[148]报道了使用可见光氧化还原促进的氰基苯并噁唑啉酮(CBX)的 α -氨基和 α -羧基的一步脱羧氰化方法. 如图20式(10), 该反应使用0.1~1.5 mol%的铱催化剂6, 通过添加1.5当量的CsOBz, 在室温下及在可见光辐射下进行. 溶剂对该反应的影响较大, 高极性的溶剂(如DMF或DMSO)并不适合于该反应, 而环醚(如四氢呋喃和1,4-二噁烷)被证明是进行此反应最佳的溶剂, 其中最优的溶剂是四氢呋喃, 产率可达87%. 使用该方法同样可以将多种氨基酸氰化, 对于天然和非天然的 α -氨基和 α -羧基酸都以高收率进行, 提供了范围广泛的腈, 表明其具有对 α 位取代基的优异耐受性, 并且还实现了二肽和药物前体的直接氰化. 他们通过系列的实验和计算研究表明, 铱介导的脱羧作用形成的自由基的直接反应通过单电子转移(SET)形成亚胺中间体, 然后通过加氰化物CBX促进氰化反应.

2017年, Liu等^[149]报道了光氧化还原催化与铜催化共同作用, 将非手性羧酸转化为对映选择性的手性烷基腈的方法. 如图21式(11), 室温下在12 W蓝光LED照射下, 在DMF中, *N*-羧基邻苯二甲酰亚胺(NHP)酯和氰化试剂TMSCN可在 $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ 和 CuBr/L_5 的作用下反应, 最佳分离收率可达到98%. 实验表明, 光催化和Cu催化都是不对称自由基脱羧氰化反应必不可少的条件. 在温和条件下, 反应表现出广泛的底物适用范围, 较高的收率和高对映选择性. 此外, 该反应可以扩大规模以合成关键的手性中间体为生物活性化合物.

2019年, Nishihara等^[150]报道了镍催化的TMSCN与酰氯的脱羧氰化反应. 他们报道使用 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 作为催化剂, 添加配体 PPh_3 , 在110℃下, 于甲苯溶液中苯甲酰氯可以和TMSCN发生氰化反应, 脱去羰基生成相应的腈化物. 反应中的酰氯不仅可以商购, 而且可以通过一锅法将羧酸制备为相应的酰氯, 这更加说明了该反应的实用性. 该方法表现出广泛的底物适用性, 对于对位取代的供电子烷基和缺电子基团均适用, 空间位阻更大的具有邻位取代基的酰氯也可以得到较高的产率, 另外还适用于一些含有杂原子的酰氯. 为了进一步研究反应的机理, 如图22所示, 他们通过一系列实验研究表明, 催化循环中首先发生氧化加成, 随后配体交换, 再进行脱羧基, 最后还原消除, 其中还原消除步骤

图 20 可见光氧化还原催化剂促进CBX对羧酸进行脱羧氰化^[148]

Figure 20 Decarboxylative cyanation of carboxylic acids using CBX promoted by photoredox catalysis [148].

图 21 非手性羧酸转化为对映选择性的手性烷基腈的方法^[149]

Figure 21 Conversion of achiral carboxylic acid to enantioselective chiral alkyl nitrile [149].

图 22 镍催化的酰氯脱羰氰化反应机理^[150] (网络版彩图)

Figure 22 The mechanism of nickel-catalyzed decarbonylative cyanation of acyl chlorides with TMSCN [150] (color online).

是反应的决速步骤。

相对于研究较多的通过羧酸及其衍生物脱羧基或脱羰基制备腈化物的方法,酯化物制备腈也成为一种可能。2018年, Rousseaux等^[151]报道了镍催化的苄基和烯丙基新戊酸酯作为亲电试剂, $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 作为氰化试剂

的交叉偶联氰化反应。发现在极性溶剂DMF中,碱性添加剂(K_3PO_4 或 $\text{Zn}_5(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_6$)对于反应必不可少,并且烯烃添加剂会抑制催化剂的催化效果。此外,还可以通过立体定向选择的转化来生成对映体富集的烯丙基腈,然后进行立体化学的转化。

除此之外,含硼化合物的脱硼偶联也被报道了用于制备腈。2016年, Molander等^[152]报道了在光氧化还原条件下,烷基三氟硼酸钾与甲苯磺酰氰(TsCN)偶联,可制备多种腈化物。这些过程在很大程度上依赖于磺酰基自由基捕获剂作为离去基团和氧化剂的催化转换能力。反应中需要添加3 mol%的 MesAcr^+ ,溶剂为DMF,在蓝色LED灯下反应18 h。在此条件下制备了一系列的 γ -、 β -和 α -氨基腈以及烷基腈。

同年, Xu等^[153]也报道了类似的烷基三氟硼酸钾与TsCN偶联的反应。报道中,光触媒 $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ 、氧化剂BI-OAc和添加剂三氟乙酸(TFA)是必要的,溶剂是 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 混合溶剂,在室温下蓝光照射24 h,产率可达75%。该方法同时适用于伯、仲和叔烷基腈的制备,并且可耐受许多合成相关的官能团,包括酯、酰胺、醚、氰基、酮、炔烃和卤化物。

4 脱水腈化合成法

4.1 酰胺的腈化反应

获得腈的经典方法之一是酰胺的脱水。传统的方法是采用化学计量的酸性试剂(如 P_4O_{10} 、 POCl_3 、 SOCl_2 或 TiCl_4 等)以及碱性试剂(如 NaBH_4)作为脱水剂促进酰胺脱水。酰胺脱水属于典型的吸热反应, 在没有脱水剂的情况下, 往往需要较高的反应温度或者利用金属催化才能实现^[154]。

4.1.1 氢化硅烷脱水体系

各种过渡金属催化活化氢硅化物的Si-H键, 形成亲电子的硅氢物种, 这些反应中间体可促进伯酰胺脱水生成腈, 并伴随生成易分离出体系的氢气和甲硅烷基醚。

Nagashima等^[155]利用双官能团有机硅烷1,2-双(二甲基甲硅烷基)乙烷(BDMSE)试剂为脱水剂, 采用 $(\mu_3, \eta^2, \eta^3, \eta^5\text{-acenaphthylene})\text{Ru}_3(\text{CO})_7$ (**7**)催化伯酰胺的脱水成腈, 如图23式(12)所示, 当反应时间延长至12 h, 产物腈的收率可达到95%以上, 芳香族和脂肪族酰胺($\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$)都能在该反应条件下单一生成相应的腈。这是首个采用氢化硅烷作为脱水剂并以过渡金属催化活化Si-H键的酰胺腈化的方法。

Beller等^[156]报道了在100℃下采用铁配合物和二乙氧基甲基硅烷 $(\text{EtO})_2\text{MeSiH}$ 对伯酰胺的脱水作用。在筛选的铁盐中, 使用阴离子铁簇 $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{HFe}_3(\text{CO})_{11}]$ 可得到最佳的腈收率。与Nagashima的方法相似, 有机硅烷的种类对反应结果有明显的影响, 使用聚甲基氢硅氧烷(PMHS)时收率很低。该方法对脂肪族(C_{10})和芳

香族酰胺脱水均适用。Beller课题组^[157]随后又报道了利用四丁基氟化铵(TBAF)替代铁催化酰胺脱水高收率生成腈。

Darcel等^[158]也研究了基于苯硅烷的铁催化酰胺脱水反应。如图24式(13)所示, 利用光活性的环戊二烯基NHC铁络合物**8**, 可以在100℃的条件下将伯酰胺转化为腈。该课题组^[159]还报道了类似的含Knölker型NHC铁配合物**9**对伯酰胺的脱水活性, 如图24式(14), 采用这些配合物作为催化剂并基于廉价的PMHS试剂成功实现酰胺脱水。然而在Lemaire等^[160]报道的Ti催化体系中, 将PMHS用作还原剂将酰胺转化制备伯胺, 此时腈作为副产物生成。Li等^[161]报道了一种锌催化的体系(ZnBr_2^+ 丙基磷酸环酐(T_3P)), 该方法也使用PMHS作为脱水剂, 各种芳香族和脂肪族($\text{C}_6\sim\text{C}_{11}$)伯酰胺以优良的产率成功脱水成腈。

Enthaler等^[162~165]以*N*-甲基-*N*-(三甲基硅基)三氟乙酰胺(MSTFA)为脱水剂, 如图25式(15), 发现了 $\text{FeCl}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、 CuCl 、 $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 四种催化体系(表2), 在相对温和的条件下高效催化系列芳香族酰胺脱水转化为腈, 最高收率大于99%。Mineno等^[166]报道了基于MSTFA利用 $\text{In}(\text{OTf})_3$ 催化酰胺脱水。反应在回流的甲苯中进行, 对单和双取代的芳基化合物、脂肪族酰胺、 α, β -不饱和酰胺均适用。

Li等^[167~169]发现基于 $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ 脱水剂的多种Fe(II)配合物参与芳香族和脂肪族伯酰胺($\text{C}_3\sim\text{C}_6$)脱水的高效催化作用, 如图26式(16)和(17)所示, 反应可以在较低的温度(60℃)下实现, 底物普适性好, 该课题组^[170]还报道了类似CNC配位氢化钴(III)催化剂在相同的反应条件下, 可以使芳香族酰胺脱水生成腈, 收率

图23 Ru催化BDMSE活化酰胺脱水^[155] (网络版彩图)

Figure 23 Ru-catalyzed dehydration of primary amides with BDMSE^[155] (color online).

图 24 光活化Fe配合物催化酰胺脱水合成腈^[158,159] (网络版彩图)Figure 24 Photoactivated Fe complexes catalyzed dehydration of amide to nitrile ^[158,159] (color online). 图 25 基于MSTFA活化的金属催化酰胺脱水^[162~165] (网络版彩图)Figure 25 Metal-catalyzed dehydration of primary amides to nitriles with MSTFA ^[162~165] (color online).

表 2 芳香族酰胺脱水制备腈的4种催化体系

Table 2 Four catalytic systems for dehydrative transformation of aromatic amides to nitriles

	催化剂(用量)	反应溶剂/温度/时间	收率
1	FeCl ₂ ·4H ₂ O (5 mol%)	THF, 70 °C, 2 h	>99%
2	CuCl (2.5 mol%)	Toluene, 100 °C, 24 h	77%~99%
3	UO ₂ (NO ₃) ₂ ·6H ₂ O (2.5 mol%)	DME, 100 °C, 24 h	>99%
4	Zn (OTf) ₂ (5 mol%)	Toluene, 100 °C, 24~96 h	>99%

图 26 Fe或Co配合物催化(EtO)₃SiH活化酰胺脱水成腈^[167~170] (网络版彩图)Figure 26 Fe or Co complexes catalyzed dehydration of primary amides to nitriles with (EtO)₃SiH ^[167~170] (color online).

范围为67%~92%。随后, Li等^[169]发现在PSiP配位的甲硅烷基氢化铁络合物催化体系中, 添加Lewis酸可以有效地促进催化活性, 降低反应温度, 反应条件更温和。

Mandal等^[171]报道了基于PhSiH₃采用NHC催化芳香族和脂肪族伯酰胺(C₃~C₅)脱水, 反应避免了常规金属-硅烷催化体系高耗能的1,2-硅氧烷消除步骤, 同时不需添加任何酸碱, 室温下高收率地获得腈。

Buchwald等^[172]报道了一种温和高效的酰胺脱水途径。与先前使用硅烷的方法不同, 采用3.0当量的二甲氧基甲基硅烷(DMMS), 以氢化铜(II)为催化剂室温下将芳香族和脂肪族伯酰胺(C₁₂)转化为腈; 使用廉价的PMHS时, 腈的收率也可达到91%, 但是反应的重现性差。在乙酸铜(II)的存在下筛选了几种膦配体, 使用脂肪族和芳香族单齿膦配体, 反应可达到65%的收率, 而用二齿膦配体如DCyPE可获得产率高达97%。

基于不同的氢化硅烷诱导酰胺脱水已有广泛报道, 如图27(a)所示, 常见的机理研究之一认为其作为甲硅烷基化试剂, 各种过渡金属催化活化氢硅化物的Si-H键, 形成亲电子的硅氢物种, 该活性物种通过对

酰胺的两次脱氢甲硅烷基化反应生成二甲硅烷基亚氨酸酯, 然后消除甲硅烷基醚生成腈并使催化剂再生。Nagashima等^[155]报道的钨配合物催化酰胺脱水反应历程以及Enthaler等^[162~165]基于Zn(OTf)₂的催化反应历程的研究等都提出了类似的反应机理, 同时也解释了金属的双重功能, 一方面作为硅烷化催化剂, 另一方面作为消除步骤的活化剂。

Buchwald等^[172]基于Cu(OAc)₂/DCyPE催化体系, 如图27(b)所示, 通过实验和DFT计算发现了另一条金属/氢硅化物诱导伯酰胺脱水反应的新机理。如图28所示, 首先初级酰胺脱氢甲硅烷基化生成N-(三甲基硅烷基)酰胺, 经过σ键复分解形成亚氨酸铜络合物(E), 通过β-消除直接形成所需的腈和L_nCuOSiR₃, 后者和氢硅烷之间的第二个σ键复分解使催化剂再生。

4.1.2 高温脱水催化体系

在没有脱水剂的情况下, 酰胺脱水生成腈需要较高的反应温度(>160℃), 采用的金属-高温的催化体系仅限于热稳定的酰胺底物。Fisher等^[173]最早报道使用

图 27 (a) 过渡金属催化硅氢物种活化酰胺脱水反应机理^[154]; (b) Cu(OAc)₂/DCyPE催化酰胺转化为腈反应机理^[172] (网络版彩图)

Figure 27 (a) Transition metal-catalyzed amide dehydration reaction mechanism activated by silicon-hydrogen species [154]; (b) the mechanism of Cu(OAc)₂/DCyPE catalyzed amide-to-nitrile conversion [172] (color online).

图 28 可再生3-羟基丙酸(3-HP)生产ACN^[195]

Figure 28 Renewable 3-hydroxypropionic acid (3-HP) for production of acrylonitrile (ACN) [195].

Wilkinson 催化剂 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 作为氯双(三苯基膦)铑二聚体的前体催化苯甲酰胺衍生物失去水分子以中等收率生成苄腈。但是, 由于反应温度高于 250°C , 条件过于苛刻, 对-和间-氯苯甲酰胺脱水同时出现脱卤副反应。

Okuda 等^[174]报道 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 用于伯酰胺的脱水。反应需要使用等摩尔量的 N,N' -二烷基脲来消除形成的水分子。在较高的反应温度下, 由 N,N' -二烷基脲形成异氰酸酯, 该亲电化合物与水反应生成烷基胺和 CO_2 , 脂肪族(C_7 、 C_8)和芳香族酰胺都可以转化为相应的腈。

Yamamoto 等^[175]选择使用 $0.9\sim 1\text{ mol}\%$ 高铈酸水溶液在均三甲苯共沸回流下催化酰胺或醛肟生成相应的腈。除芳香族酰胺外, 该反应还适用于线性和支链的脂肪族酰胺($\text{C}_8\sim\text{C}_{11}$)。这种新的催化体系可以在较低的催化剂负载下实现克级丁腈的合成。此外, 在高铈酸($0.5\text{ mol}\%$)催化作用下, α -取代的酮肟发生 Beckmann 裂解, 以优异的产率获得了相应的腈。

Jacqueline 等^[176]在快速真空热解(FVP)条件下, 测试了两类通用的脱水催化剂($3\text{ \AA}$ 分子筛和三氧化钨)催化酰胺和肟的脱水性能, 催化剂在热解之前通过在 FVP 炉中加热来脱水活化。测试结果表明, 采用两类催化剂可以在相对温和、中性和短接触时间条件下以优异的收率获得脂肪族($\text{C}_4\sim\text{C}_9$)、芳香族和杂环腈。 $3\text{ \AA}$ 分子筛由于其孔径太小而无法容纳有机分子, 因此将潜在的“结焦”问题降到了最低。使用 $3\text{ \AA}$ 分子筛在高于 400°C 的温度下可获得 95% 的转化率, 比无催化剂条件低 $300\sim 400^\circ\text{C}$, 当使用三氧化钨作为催化剂时, 所需的炉温更低($300\sim 400^\circ\text{C}$)。

Kaneda 等^[177]报道了一种在水滑石(HT)上负载单金属氧化钒(V/HT)的材料可以用于酰胺脱水的非均相催化剂。酰胺在负载量为 $20\text{ mol}\%$ 的 V/HT 催化作用下, 在均三甲苯中回流(165°C)反应脱水成腈。使用 V/HT 催化剂制备了 16 种腈衍生物, 收率优良($83\%\sim 94\%$)。反应完成后催化剂可以过滤洗涤重复使用, 并且反应活性所受影响不大。

4.1.3 Pd-催化脱水腈化体系

Maffioli 等^[178]首次报道了在乙腈水溶液中, PdCl_2 在室温或 50°C 下催化酰胺脱水生成腈, Pd 盐参与酰胺和乙腈反应过程的水转移, 形成中间物再裂解, 将酰胺转变为腈的同时, 乙腈转化生成乙酰胺。反应在纯

乙腈中不能进行说明水参与了该催化过程, 并且反应过程中水分子直接从伯酰胺转移到乙腈中生成乙酰胺。反应适用于含硝基、甲氧基和酚基的芳香酰胺, 高效液相色谱法(HPLC)收率达 $70\%\sim 91\%$ 。 α -Fmoc 保护的甘氨酸酰胺可以获得 65% 的分离收率。将溶剂换成四氢呋喃(THF)水溶液, 再向体系中加入乙酰胺, 则反应从腈转化为酰胺的方向进行。Naka 等^[179]报道了在含水乙腈中添加二氯乙腈作为脱水剂。二氯乙腈的水合作用比乙腈更显著, 这有助于推动反应正向进行, 适用于各种氨基酸衍生物的脱水。

Dai 等^[180]也研究了 $\text{Pd}(\text{II})$ 催化伯酰胺的脱水。与 Maffioli 方法不同的是, 使用纯乙腈作为反应溶剂, 最佳条件需要催化量的 PdCl_2 ($10\text{ mol}\%$), 但同时需要添加过量的氧化剂乙酸银和氯化锂。将几种 α,β -不饱和酰胺成功转化为目标产物, 适用于含二烯烃、硝基、甲氧基、卤化物和 α -甲基的酰胺类底物, 却不适用于脂肪族和芳香族伯酰胺的转化。当使用 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 和 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 催化体系, 可以将脂肪族(C_{16})和芳香族酰胺转化为相应的腈, 两种转化均需要较高的反应温度(80°C)。Croatt 等^[181]也报道了无水乙腈作为溶剂的催化伯酰胺脱水, 添加氟试剂($20\text{ mol}\%$)作为氧化剂, 在无水条件下 $\text{Pd}(\text{O})$ 或 $\text{Pd}(\text{II})$ 可能转化为 $\text{Pd}(\text{IV})$ 催化中间体进行酰胺转化。

4.1.4 其他催化体系

通常由酰胺制备腈需要伯酰胺, Togo 等^[182]报道了将各种芳香族 N,N -二甲基酰胺、脂肪族 N -甲氧基- N -甲基酰胺(如 C_{12})先用氢化二异丁基铝(DIBAL-H)低温还原形成半酰胺 O-AlBu_2 中间体, 然后与 I_2 的氨水溶液反应, 以良好至中等的收率转化为相应的芳香腈。该反应对 N -甲基苯甲酰胺(仲酰胺)不适用。Huang 等^[183]将三氟甲磺酸酐与 2-氟吡啶结合, 在温和条件下实现一步法高选择性地催化仲酰胺脱水成腈, 且底物普适性好。

Nakajima 等^[184,185]将 $(\text{COCl})_2$ 活化的 DMSO 用于低温下酰胺脱水, 反应适用于各种取代的脂肪族和芳香族酰胺, 收率为 $75\%\sim 94\%$ 。该脱水体系可以将全氟酰胺转化为有挥发性的全氟腈, 进一步以一锅法高收率地制备稳定的全氟亚氨酸酯, 用于保护醇羟基。Yadav 等^[186]用类似的溴代二甲基硫溴化物(BDMS), 在乙腈回流条件下将脂肪族(C_3 、 C_4)和芳香族伯酰胺转化为

腈, 反应无需添加任何碱和金属催化剂且底物普适性好。

4.2 羧酸的腈化反应

Kelley等^[187,188]先利用脱氧氟试剂(Deoxo-Fluor)选择性地羧酸转化为酰基氟化物, 随后该氟化物被叠氮化物取代, 生成酰基叠氮化物, 再以PPh₃促进酰基叠氮化物转化为腈类。上述方法可用于高收率地一步制备对映选择性的腈。Rane等^[189]报道将四碘化二磷与碳酸铵组合, 在简单温和的条件下催化羧酸转化为腈化物, 反应适用于各种脂肪族(C₅~C₈)和芳香族羧酸, 腈化产物收率达80%~92%。

Auroux等^[190]针对工业油酸腈化反应, 在250℃测试了系列具有酸碱特性的催化剂, 催化羧酸与NH₃直接反应制备长链脂肪腈(C₁₂~C₁₈)的反应活性。选取250℃下催化活性最佳的锌和镉基催化剂, 评价了系统参数变化对反应效率的影响, 并评估了酰胺制腈反应的动力学参数。

Kappe等^[191]报道了超临界乙腈通过酸-腈交换反应。在350℃和65 bar条件下, 无需任何催化剂或添加剂, 25 min完成苯甲酸向苯甲腈的转化。反应更有利于芳香族羧酸的转化, 收率在72%~96%。Favre-Réguillon等^[192]采用InCl₃作为催化剂, 以乙腈作为溶剂和反应物, 在200℃下, 将脂肪族(C₂~C₆)和芳香族羧酸定量转化为相应的腈。该转化同样基于酸-腈交换(即反腈化), 通过动力学测量和DFT计算, 提出不同的机理: 与通常认为的酰胺作为中间体相反, 反腈化是一种平衡反应, 并通过Mumm重排反应形成酰亚胺中间体。

4.3 羧酸酯的腈化反应

Suzuki等^[193]报道了将各种脂肪族和芳香族甲酸乙酯转化为腈的方法。用NaO^tBu和DIBAL-H在0℃原位制备的二异丁基叔丁氧基氢化铝钠(SDBBA-H)低温还原酯形成乙缩醛, 通过β-裂解生成醛, 进一步与I₂或DIH的氨水溶液反应, 以良好至中等收率获得相应的芳香腈和脂肪腈(C₁₀~C₁₆)。

Auroux等^[194]通过测试系列催化剂对于月桂酸甲酯氢化-脱水转化为腈的催化活性, 研究了催化剂酸碱活性位点的性质和数量对催化性能的影响, 在300℃时, 强酸性与酯的转化率和腈的收率相关, 表明各种催化剂的共同点。评估了强度上限, 超过该上限会出

现副产物。

Beckham等^[195]提出了一种使用3-羟基丙酸(3-HP)可再生生产丙烯腈(ACN)的方法, 反应历程如图28所示, 该方法利用廉价的二氧化钛固体酸催化剂催化3-羟基丙酸乙酯脱水-氢解, 以>90%的收率获得ACN。进一步基于此化学方法在流化床反应装置上放大反应, 该过程可从丙烯酸乙酯获得接近定量的ACN收率(98%±2%)。与传统的丙烯氨氧化工艺相比, 这种吸热方法消除了反应失控的危险, 并获得了更高的收率, 避免产生氰化氢副产物也可提高过程安全性并减轻产品处理要求。

Heben等^[196]报道了在非均相固体酸催化剂催化下, 甘油三酸酯与NH₃进行直接气相反应生成脂肪腈。反应在保持400℃的管式反应器中进行, 甘油三酸酯通过雾化器快速挥发和反应。测试的几种金属氧化物催化剂中, 在V₂O₅催化下得到了理论上接近的脂肪腈收率(相对于进料质量为84 wt%)。通常, 与低酸度的催化剂(如ZrO、Al₂O₃和CuO)相比, 酸度较高的催化剂(如V₂O₅、Fe₂O₃和ZnO)显示出较高的脂肪腈收率。Shimizu等^[197]利用分子筛Hβ-75在220℃催化各种甘油三酸酯(C₄~C₁₈)和NH₃反应制备腈, 在同样的条件下还可以催化月桂酸和NH₃反应生成腈。

4.4 肪的腈化反应

4.4.1 非均相催化

Sugunan等^[198]报道了固体酸催化醛肪通过脱水/贝克曼重排制备腈和酰胺的方法。如图29所示, 在200℃下采用不同质子化的分子筛, K-10蒙脱土和γ-氧化铝催化苯甲醛肪和4-甲氧基苯甲醛肪的气相脱水/贝克曼重排。分子筛(H-β、H-MOR、H-ZSM-5)由于具有有利的酸性质结构, 显示出比其他催化剂更高的活性。在H-Y分子筛的催化作用下, 4-甲氧基苯甲肪以高收率转化为4-甲氧基苯基甲酰胺(贝克曼重排产物: 33.6%)和4-甲氧基苯腈(脱水产物: 63.8%)。

Mizuno等^[199]报道用共沉淀法制得W-Sn混合氢氧化物(Sn/W摩尔比为1.9), 作为可重复使用的非均相催化剂, 用于将各种芳香和脂肪醛肪以极高的收率脱水成相应的腈化物。此外, W-Sn氢氧化物催化剂还可催化羟胺和相应的醛一锅法合成腈。

Sato等^[200]基于各种固体催化剂研究了乙醛肪气相脱水为乙腈的反应。在评价的系列催化剂中, ZrO₂、

图 29 固体酸催化醛肟通过脱水/贝克曼重排制备腈和酰胺^[198]

Figure 29 Solid-acid catalyzed dehydration/Beckmann rearrangement of aldoximes producing nitriles and amides [198].

Al_2O_3 和 SiO_2 对由乙醛肟形成乙腈显示出高催化活性, 实验未观察到催化剂活性与酸性质之间的相关性. 弱酸性位点(如硅烷醇)足以作为脱水的催化位点, 并不需要强酸(如沸石). 同时测试了几种具有不同物理性质的 SiO_2 催化剂, 发现孔径最小、比表面积最大的 SiO_2 对合成乙腈具有最佳的催化活性. 由于乙醛肟脱水成乙腈是放热的, 有效地利用原位产生的反应热, 在可以不使用外部供热的情况下进行乙醛肟脱水成乙腈. 在没有外部热量的情况下实现了温度可控, 在绝热条件下以绿色操作获得了高于90%的乙腈收率.

Iborra等^[201]报道在具有不同酸碱性质的各种金属氧化物(Al_2O_3 、 TiO_2 、 CeO_2 、 MgO)的催化作用下, 醛肟脱水转化成腈. 研究表明, 纳米晶 CeO_2 是最活泼的催化剂. 原位红外光谱研究支持醛肟在金属氧化物催化剂上脱水的极性消除机理, 其中涉及路易斯酸位和碱性位. 路易斯酸位点干预醛肟在催化剂表面的吸附, 而表面碱性位点参与2-吡啶醛肟 $\text{C}_1\text{-H}$ 键的裂解. 因此, 纳米晶 CeO_2 的酸碱性质决定了其高催化活性和选择性. 使用纳米级二氧化铈以良好的收率(80%~97%)将包括烷基和环烷基醛肟在内的各种醛肟脱水成相应的腈, 从而得到稳定且可重复使用的催化剂. 另外, 使用纳米二氧化铈作为催化剂, 可以通过一锅法从2-吡啶醛肟以高收率获得多种药理上重要的产物, 如吡啶甲酸酰胺和吡啶甲酸烷基酯衍生物.

4.4.2 均相催化

Iwasaki等^[202]报道了室温下2-亚甲基-1,3-二氧杂环丁烷(MDO)与醛肟生成肟酯化合物, 再用路易斯酸如三氟甲磺酸铈催化脱水转化成腈. Yang等^[203]用 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ /分子筛催化剂体系在中性、温和

的条件下高效催化醛肟脱水, 以良好的收率获得氰化物. Olah等^[204]报道了以 $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ 高效催化醛肟脱水成腈的反应, 该方法对脂肪族(C_5)和芳香族醛肟均有效. Ebrahimi等^[205]报道了在温和条件下, 用氯代磷酸二乙酯催化多种酮肟和醛肟转化为其对应的酰胺和腈, 收率很高. Kim等^[206]采用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ 催化, 在 CH_3CN 为溶剂回流条件下将醛肟转化为腈, 添加 Cs_2CO_3 (0.1~0.5当量)可以有效地提高反应活性, 减少反应时间. Ragauskas等^[207]以 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 作催化剂并在超声作用下促进醛肟转化为腈, 反应在乙腈为溶剂室温下进行.

Patel等^[186]在不添加任何碱或催化剂的情况下, 使用溴代二甲基溴化硫(BDMS)作为新型高效脱水试剂, 催化醛肟或伯酰胺转化制备腈. 反应底物适用性好, 醛肟向腈的转化是在室温下进行的, 而伯酰胺则需要回流温度下发生.

Lewis等^[208]报道了一种非金属催化方法, 在室温下采用草酰氯活化三苯基膦氧化物原位生成氯化季膦盐, 催化芳香族和脂肪族醛肟($\text{C}_4\text{-C}_9$)转化为氯代草酸酯并进一步分解成腈. Rangappa等^[209]报道了使用氯铬酸吡啶鎓(PCC)使醛肟脱水合成腈的方法, 各种芳族、杂芳族和脂肪族醛肟都可适用. Ghorbani-Vaghei等^[210]将 N,N,N',N' -四溴苯-1,3-二磺酰胺(TBBDA)/三苯基膦和 N,N,N',N' -四氯苯-1,3-二磺酰胺(TCBDA)/三苯基膦催化体系用于在室温下将醛肟高效转化制备腈.

Yadav等^[211]使用草酰氯活化环丙酮, 在碱性条件下将醛肟或伯酰胺有效地转化为腈. 反应在温和条件下以高收率一步获得腈. 反应适用于芳香族、杂环和脂肪族的醛肟和伯酰胺转化. 该课题组^[212]还报道了基于光敏化的方法将醛肟和伯酰胺方便有效地转化为

腈。如图30式(18), 该方法采用曙红Y催化以及可见光介导, 由 CBr_4 与催化量的DMF原位生成的Vilsmeier-Haack试剂, 可以在室温下以醛肟和伯酰胺为原料获得腈。Yu等^[213]报道了芳烃硒酸(ArSeOH)是醛肟脱水的高效且可重复使用的催化剂, 可以通过二芳基二硒化物与过氧化氢发生原位氧化反应获得, 见式(19), 芳烃硒酸催化醛肟脱水反应可在温和条件下发生, 用于制备有机腈化物。Liu等^[214]用有机染料壬酸壬胺作为光催化剂, 在室温下催化硫氰酸铵和 O_2 原位生成的硫氰自由基活化醛肟脱水, 见式(20)。

Xu等^[215]采用Pd/Mn双金属催化体系在温和需氧条件下催化醛肟脱水为腈, 与上述金属催化醛肟脱水反应不同, 该反应是通过Pd/Mn双金属协同催化进行的, 即 MnO_2 催化醛肟需氧氧化为腈氧化物, 再由Pd催化腈氧化物氧转移到溶剂乙腈中。反应具有广泛的底物适用性, 可以应用于天然产物衍生物。

Kokatla等^[216]在温和条件下采用2-亚硝基苯甲酸甲酯将醛肟转化成腈。反应在弱碱性条件下进行, 并在短时间内转化为包括芳族醛肟和杂环醛肟在内的多种醛肟至对应的腈化物。其中, 在 α,β -不饱和醛肟转化的过程中, 不发生双键的顺/反异构化。

Ma等^[217]采用 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 作催化剂, 在丙二腈水溶液回流下, 将芳香族和杂环醛肟以中等到良好的收率转化成腈。实验证明, 具有给电子基团的芳醛肟反应活性最好, 室温下即可实现转化。Fan等^[218]采用Cu催化剂, 以 PPh_3 为配体, 并以 MnO_2 为助催化剂, 在腈溶剂中可以高效地催化醛肟脱水生成有机腈; 而在水中反应, 醛肟经过贝克曼重排生成酰胺。

Sun等^[219]报道在 Et_3N 存在下, 通过使用草酰氯和催化量的二甲基亚砷, 在室温反应1 h, 可以将脂肪族($\text{C}_6\sim\text{C}_8$)和芳香族伯酰胺或醛肟转化成腈。反应收率优良, 适用于芳香族芳杂族、环状和线性脂肪族酰胺或醛肟。

Zhao等^[220]采用硫酰氟(SO_2F_2)作为有效试剂在室温下快速促进醛肟脱水生成相应腈化物。各种(杂)芳烃、烯烃、炔烃和脂肪族醛肟都可以以优异的定量收率得到腈产物, 反应在乙腈中具有很强的官能团相容性。同时报道了在相同催化体系中添加使用 $\text{NH}_2\cdot\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 和无机碱 Na_2CO_3 , 在甲醇水溶液中可以将具有邻位、间位或对位腈基的醛转化为腈。Ban等^[214]通过室温下硫氰酸铵与氧气原位生成的硫氰酸根将醛肟活化, 同时采用有机染料壬酸壬胺作光催化剂, 实现了可见光照射下醛肟的脱水腈化反应。

Guo等^[221]以氯化氯代卓镱为催化剂, 可将肟、酮和醛以优异的收率(最高99%)和较短的反应时间(10~15 min)转化为相应的酰胺和腈。反应机理如图31所示, 氯代卓镱对肟上的羟基氧进行亲电攻击, 所产生的对苯二甲腈醚是关键中间体, 其中酮腈醚通过贝克曼重排生成酰胺, 而醛腈醚则通过氨基DBU辅助形式脱水生成腈。氯代卓镱催化的方法提供了一种温和高效地将肟转化为酰胺和腈的途径。

5 脂肪腈规模化制备进展

丙烯腈、己二腈和乙腈是非常重要的化工原料。丙烯腈在合成聚丙烯腈纤维和ABS工程塑料树脂等领

图30 原位活化醛肟脱水的方法^[212-214] (网络版彩图)

Figure 30 In-situ activated dehydration strategies of aldoximes^[212-214] (color online).

图 31 氯化氯代卓鎓催化醛肟转化为腈^[221] (网络版彩图)
Figure 31 Chlorotropylium chloride promoted conversions of oximes to amides and nitriles^[221] (color online).

域具有重要的应用^[222]; 己二腈则主要用于合成己二胺, 进而生产尼龙-6X系列产品^[223]。此外, 己二胺也应用于高档的环保涂料和萃取剂方面^[224]; 乙腈主要用于化学反应及分离产物的溶剂, 如用于合成药物及其中间体的反应溶剂和丁二烯的萃取分离等^[225], 同时可以作为原料制备乙胺、乙酸和聚乙腈等下游产品^[226], 乙腈市场需求量与日俱增。作为典型的脂肪族腈化物, 丙烯腈、己二腈和乙腈的规模化制备极为重要。以下分别对现有的丙烯腈、己二腈以及乙腈的规模化制备技术做详细介绍。

5.1 丙烯腈的规模化制备技术

丙烯腈的主要生产工艺有四种: 环氧乙烷法、乙炔法、丙烯氨氧化法和丙烷氨氧化法。四种方法中, 环氧乙烷法和乙炔法主要以HCN为原料, 原材料价格昂贵, 并且由于HCN剧毒、不易储存^[227,228], 已经被淘汰。丙烯氨氧化法是由丙烯、氨气和氧气合成丙烯腈的工艺方法, 具有工艺流程简洁、设备简单以及投资少的优势。因此, 该方法占全球生产丙烯腈份额的95%。近年来, 由于丙烯价格逐年升高, 需要进一步开发新的反应路径。其中, 丙烷替代丙烯生产丙烯腈的丙烷氨氧化法受到了极大关注。丙烷资源丰富且价格低廉, 丙烷氨氧化法生产丙烯腈有望比丙烯氨氧化法降低约30%生产成本^[229]。

5.1.1 环氧乙烷法

环氧乙烷法是以环氧乙烷和HCN为原料生产丙烯腈, 反应过程首先是环氧乙烷和氢氰酸发生亲核反

应, 开环生成氰乙醇, 然后在催化剂 MgCO_3 和高温条件下脱水生成丙烯腈。该工艺路线的主要优点是纯度较高, 但不足是原材料价格较贵, 并且HCN剧毒, 因此该工艺路线基本已被淘汰。

5.1.2 乙炔法

乙炔法合成丙烯腈是以乙炔和氢氰酸为原料, 加入氯化亚铜和氯化铵为催化剂合成丙烯腈。该方法为一步合成法, 生产过程简单, 但是副产物反应比较多, 提纯难度较高, 目前该工艺路线已经被淘汰。

5.1.3 丙烷氨氧化法

丙烯氨氧化法是制备丙烯腈的主流生产技术。但是, 近几年来烯烃价格上涨较快, 导致丙烯价格已经是丙烷价格的4~5倍。因此, 采用价格低廉和资源丰富的丙烷代替丙烯进行生产丙烯腈逐渐引起关注。以丙烷为原料, 采用一步法(丙烷直接氨氧化)或两步法(丙烷先脱氢生成丙烯然后丙烯氨氧化)可以获得丙烯腈^[230]。

(1) 丙烷直接氨氧化法

丙烷直接氨氧化工艺是丙烷在催化剂的作用下, 同时发生丙烷脱氧反应和丙烯氨氧化反应^[231]。在丙烷直接氨氧化法中, 催化剂是反应的关键。目前世界上主要的催化剂为钼酸盐催化剂、铋酸盐催化剂和钒铝氧氮化物(VAION)。钼酸盐催化剂主要包括Mo-Bi系Mo-V系两大类, 原Mo-Bi系催化剂是催化丙烯氨氧化催化剂, 后来通过改性用于催化丙烷氨氧化反应^[232,233]。铋酸盐催化剂研究最多的是V-Sb复合氧化物催化剂, 此外还有Fe-Sb和Ga-Sb等复合金属氧化物催化剂^[234]。钒铝氧氮化物催化剂的通式为 $\text{VAl}_x\text{O}_y\text{N}_z\text{H}_m$, 这类催化剂具有碱性/氧化还原的双功能催化活性中心^[235]。

(2) 丙烷先脱氢生成丙烯然后丙烯氨氧化

丙烷先脱氢生成丙烯然后丙烯氨氧化法指的是以丙烷为原料分两步进行: 1) 丙烷脱氢生成丙烯; 2) 用传统丙烯氨氧化工艺生成丙烯腈。由于一步法比两步法成本低, 所以丙烷直接氨氧化法更受关注。

由于丙烯资源的日益紧张和价格较贵, 所以丙烷氨氧化法成为制备丙烯腈的热点。然而丙烷转化率低以及反应物较复杂, 目前装备的投资费用比丙烯氨氧化法高。虽然丙烷在价格上面占据优势, 但是综合考虑装置的回报率和产率等因素, 丙烷氨氧化法并没有

占据很大优势. 因此进一步开发高性能的催化剂、优化工艺条件是实现丙烷氨氧化制备丙烯腈工业化的重要因素.

5.1.4 丙烯氨氧化法

丙烯氨氧化法是指氨与丙烯在氧气和催化剂的存在下发生 $C(sp^3)-H$ 氨氧化反应制备丙烯腈的方法, 工业中常用空气代替氧气. 上述丙烯腈制备工艺是由SOHIO公司在19世纪50年代发明的, 并在1960年实现商业化. 在1970年以后该工艺获得了全球许可, 目前有30个国家或地区正在使用SOHIO技术, SOHIO氨氧化法直接导致丙烯腈全球爆炸性产量增加, 价格大幅下降.

SOHIO丙烯腈工艺的反应器既可以选择固定床反应器, 也可以选择流化床反应器, 但是流化床反应器接触面积更大、催化效率更高, 因此流化床反应器更普及^[236], 如图32所示, 反应器中丙烯、氨和空气与固体流化床催化剂接触. 世界工业化规模的反应器直径约12 m, 包含约75000 kg催化剂, 催化剂粒径范围为40~100 mm. 催化剂粒度分布对于最佳流化至关重要, 而要达到最佳流化效果, 则需要使用规定量的催化剂细粉(直径为40 mm). 该反应工艺是单程工艺, 丙烯转化率约为98%, 每0.9至1.05 kg丙烯进料可生产约1 kg

图 32 SOHIO流化床催化生产丙烯腈工艺流程^[236] (网络版彩图)

Figure 32 Production of acrylonitrile by SOHIO fluidized bed catalytic process ^[236] (color online).

丙烯腈.

SOHIO丙烯腈工艺的流程如图33所示. 首先, 将空气、丙烯和氨气通入到反应器中, 在高压条件下进行反应, 然后将反应器中的流出物从塔顶取出, 转移到逆流吸收塔中用水淬灭, 其中未反应的氨气被硫酸中和, 所得的硫酸铵可被回收并用作肥料. 吸收塔尾气主要由 N_2 、 CO 、 CO_2 和未反应的碳氢化合物组成,

图 33 SOHIO固定床催化生产丙烯腈工艺流程

Figure 33 Production of acrylonitrile by SOHIO fixed bed catalytic progress.

这些尾气通过焚化炉, 将CO和碳氢化合物燃烧成CO₂和水。然后, 将吸收塔底部的含丙烯腈的溶液送至回收塔, 该塔从塔顶产生粗丙烯腈, 其中还包含氢氧化反应中作为副产物生成的HCN。同时, 将塔底产物通入第二回收塔以除去水并产生粗乙腈, 粗乙腈可以在乙腈回收塔中进行焚烧或精制, 以生产出溶剂级的乙腈。从乙腈回收塔的塔顶产生粗丙烯腈, 将其与主要的粗丙烯腈合并, 一起送入轻馏分塔以除去HCN。最后, 将主要含有丙烯腈的底部物料进料至产品塔, 在塔顶得到纯度为99.4%的丙烯腈产品, 高沸点杂质残渣被深井处理或被焚化。为了优化丙烯腈的收率, 并同时减少副产物(即丙烯醛、丙烯酸、丁二腈等), 设计有效且环保的催化剂成为该工艺的关键。SOHIO研究人员在过去50年中, 开发的最高效的商业化丙烯腈氧化催化剂是复杂的混合金属钼酸盐或铈酸盐。由于在工业操作条件下, 迄今为止丙烯腈收率仅达80%左右, 因此催化剂仍有进一步改进的空间。

5.2 己二腈的规模化制备技术

目前, 己二腈的生产技术大部分都被国外的一些企业所垄断, 包括英威达、奥升德、巴斯夫以及旭化成等企业。以下主要介绍了三种己二腈的规模化制备技术: 丁二烯氢氰化法、丙烯腈电解二聚法以及己二酸氨化脱水法^[223]。

5.2.1 丁二烯氢氰化法

丁二烯氢氰化法分为丁二烯氯化氰化法和丁二烯直接氰化法。20世纪50年代初, 杜邦公司发明了丁二烯

氯化氰化法, 但是这种方法不仅工艺复杂, 而且在生产过程中需要消耗大量的氯气和HCN, 导致成本过高, 最终这种方法被淘汰^[237]。到20世纪70年代, 杜邦公司提出了丁二烯直接氰化法^[238]。此方法不需要氯气, 在催化剂存在的条件下, 将丁二烯和HCN加入后生成戊烯腈的异构体混合物, 然后, 对混合物进行分离, 并将异构体转化为直链的戊烯腈, 最后再与HCN加成生成己二腈^[239]。

丁二烯直接氰化法的工艺流程如图34所示^[240]。首先, 在压力为1.5 MPa, 温度为110℃的反应条件下, 将催化剂、HCN和丁二烯加入到一级氰化反应器1中, 得到戊烯腈, 催化剂一般为Ni(0)和配合物(含有膦配体)。然后, 反应产物再通过回收塔2将未反应的原料回流到反应器1中, 剩下的反应液通入到精馏塔3中, 塔3塔顶的产物运输到反应器6进行异构化反应, 在温度为80~120℃的条件下, 加入与反应器1相同的催化剂进行异构化反应。在反应完成后, 反应液运输到回收塔5中, 进行催化剂的回收, 随后通过精馏塔4精馏。然后, 将塔3和塔4塔底的产物3-戊烯腈运送到反应器7中, 再向反应器7中加入HCN以及催化剂Ni和含有膦配体的配合物(配合物与之前反应的不同), 同时也向反应器中加入硼烷类或路易斯酸作为助剂进行反应。反应后的液体通过过滤装置8, 将催化剂降解物过滤下来, 并且将剩余的反应产物输送到闪蒸罐9中进行闪蒸, 闪蒸罐顶部的产物重新回到反应器7中, 罐底部的产物进入到装置10进行萃取。萃取后, 上层的溶液被运往装置11进行分离, 分离得到的催化剂和溶剂重新返回到上面的装置中参与反应。最后, 罐10中的下层溶液运输到精馏

图 34 丁二烯直接氰化法的工艺流程

Figure 34 Process for cyanidation of butadiene to adiponitrile.

塔12中进行精馏,在塔底得到产物己二腈。

丁二烯直接氰化法与氯化氰化法相比,原料成本降低15%,工艺路线更短,能耗更低,可以进行大规模的工业化生产^[241]。但是目前这一方法被杜邦公司垄断,导致专利技术转让费过高,且此方法中以氢氰酸为原料,一旦出现泄漏结果将非常严重。所以在使用时对设备、管理、操作有着非常高的要求,工厂也需要建在远离居民区的地方,同时建立严格的防范设施和泄漏处理机制。

5.2.2 丙烯腈电解二聚法

20世纪60年代,美国孟山都公司研发出以丙烯腈为原料电解制备己二腈的方法,并逐渐由隔膜式电解法发展到无隔膜式电解法。隔膜式电解法又分为溶液法和乳液法。溶液法由孟山都公司研发出来,它是将10%~40%的丙烯腈溶解在含有季铵盐等物质的电解质里,在阴极进行电解偶联反应得到己二腈^[242]。乳液法由日本ASAHI公司在溶液法的基础上开发出来,主要区别在于,在阴极液内,丙烯腈借助乳化剂、电解液等物质,呈现乳化状态并进行二聚反应。由于隔膜式的电解法槽压高,能耗过高,设备投入太大,因此以联合化学公司为代表发明了无隔膜电解法。由于丙烯腈不参与阳极反应,所以取消了隔膜,无隔膜电解法以乳液为电解液^[243~245]。这种工艺能耗更低,产品的收率也较高,是目前电解法中的主要工艺^[246]。

溶液法的流程图如图35所示^[247]。首先,丙烯腈和季铵盐分别加入到相应槽中,之后在阴极液槽中混合,同时,将水和稀硫酸加入到阳极液槽中。然后,通过泵将阴极液和阳极液通入到电解槽中进行电解。电解槽中的产物通过泵运输到萃取塔1和2中,分别得到含有季铵盐的水相以及含有大量己二腈的有机相。随后,将有机相运输到汽提塔中进行精制,在塔底部得到己二腈的粗产品,送去精制,塔顶则得到丙腈和丙烯腈这些轻组分,将这些轻组分送到精馏塔中,得到的丙烯腈进行重新利用,而丙腈则输送到煅烧炉内。含有季铵盐的水相则运送到季铵盐浓缩罐中进行浓缩后再次循环利用。

乳液法的流程图如图36所示^[248]。首先,将稀硫酸和水加入到阳极液槽中,将丙烯腈加入到阴极液槽中,然后,在电解槽中进行电解反应。随后,将电解产物和一部分丙烯腈阴极液输送到汽提塔中,进行汽提。汽提塔上层的轻组分经过分层器1分成油相和水相,油相运送到分离塔1后将丙烯腈输送回阴极液槽,水相则运输到分离塔2。然后,将分离塔2的塔顶组分重新回流至分层器1,最终实现丙烯腈的循环与利用。而汽提塔塔底的产物则经过分层器2分层,下层经过阴极液纯化装置后重新运输到阴极槽中循环利用,而上层则首先经过蒸发器除去H₂O后,再通过精馏塔除去低聚物和低沸点馏分,最后得到己二腈产品^[249]。

丙烯腈电解法的优点在于反应过程只需要一步,

图 35 隔膜式溶液电解法制备己二腈

Figure 35 Preparation of adiponitrile by diaphragm solution electrolysis.

图 36 隔膜式乳液电解法制备己二腈

Figure 36 Preparation of adiponitrile by diaphragm emulsion electrolysis.

副产物少, 容易精制提纯. 但是, 这种方法对反应的条件要求较高, 在反应中原料浓度、pH、电流密度等因素对反应结果影响较大; 而且, 在前期设备投资时耗费较大, 在能耗成本方面是3种工艺中最高的; 另外, 原料丙烯腈毒性和腐蚀性太强, 所以该技术只能适用于小规模生产中.

5.2.3 己二酸催化氨化法

20世纪60年代, 法国的罗迪亚公司研发出了己二酸催化氨化法制备己二腈的路线. 之后形成工业化生产的主要有四家工厂, 包括罗迪亚、巴斯夫公司、拉蒂西化工厂以及中国的辽阳石化^[224]. 此方法又分为液相法和气相法. 液相法相比于气相法更早一些, 但是它的产品收率(84%~93%)和质量都较差, 而气相法的收率(92%~96%)和质量都更好一些^[250].

液相法的原理是在200~300℃温度下将己二酸和催化剂混合进行氨化脱水, 然后将产物进行一系列的步骤处理后得到纯的己二腈产品^[251]. 气相法则是在300~350℃温度下, 以磷酸硼为催化剂, 加入己二酸进行反应. 己二酸在高温下气化容易分解, 最终会导致己二腈的选择性较低, 只能达到80%左右. 但是, 在后来的研究中发现, 在瞬时气化和流化床反应器中其选择性可以提高12%~16%.

但是, 己二酸催化氨化法的路线工艺太长, 并且原料己二酸的价格一直居高不下, 因此, 导致该工艺生产成本太高, 缺乏市场竞争力. 目前采用这一路线的装置已经全部停产了^[251].

通过分析和比较以上3种路线, 可以认识到: 己二酸催化氨化路线虽然对环境污染小, 但是工艺路线长, 原料价格高, 无经济效益, 已经被淘汰了. 丙烯腈电解法中的无隔膜法能耗低, 产品质量和收率都较高, 但是它的成本高, 原料贵, 生产规模也小, 对环境污染大, 只能够进行小规模的生产, 而且利润低. 丁二烯氢氰化法中氯化氰化法工艺复杂, 而且在生产过程中需要消耗大量的氯气和氢氰酸, 成本过高. 但直接氰化法工艺简单, 原料来源不仅广泛而且价格成本低, 产品质量和收率也高, 投资低, 能耗也低, 生产规模大, 污染更小, 是目前最为先进的路线. 但是, 它处于被高度垄断的状态, 短期内专利技术转让是不可实现的.

5.3 乙腈的规模化制备技术

乙腈的合成工艺有多种^[252,253], 包括丙烯氨氧化副产乙腈法、乙酸氨化法、丙烷与氨反应法、乙醇脱氢氨化法等, 以下对当前主要的乙腈合成工艺进行介绍, 并对比了不同工艺的优缺点及其工业应用进行了展望.

5.3.1 丙烯氨氧化副产乙腈法

从丙烯氨氧化制备丙烯腈的副产物中提取乙腈的工艺,最早由美国SOHIO公司开发出来,是目前国内外工业生产乙腈的主要方法,采用的催化剂主要有钼酸盐和铈酸盐两类,其产率占丙烯腈产量的2%~3%。具体的生产工艺见前述丙烯氨氧化制备丙烯腈部分。通过该工艺制备的粗乙腈含有多种杂质,如水、氢氰酸、乙醛、丙烯醛和丙腈等,需要经过脱氢氰酸、脱水以及精馏等多道分离工艺,得到纯度高于99%的乙腈产品^[254]。丙烯氨氧化副产乙腈工艺受丙烯腈生产装置性能影响,产能具有不稳定性,同时副产的剧毒氢氰酸也给工业生产带来安全隐患。因此开发一条由廉价底物直接合成乙腈的工艺具有重要意义。

5.3.2 乙酸氨化法

乙酸氨化法以乙酸、氨气作为合成原料,使用 Al_2O_3 作为催化剂,添加脱水剂 P_2O_5 、 CaO 、 POCl_3 、 FeCl_3 、 AlCl_3 等,在360~420℃下反应一步合成乙腈,反应液经过吸水和精馏即可得到产品。化学家们对该工艺所用的催化剂进行改性和创新,不断提高乙腈的收率的同时也依然存在一些问题。王立新^[255]将活性白土挤压成条作为催化剂,研究发现,该催化剂活性差、对反应温度敏感易失活,导致乙酸转化率降低。Galánov等^[256]用磷酸改性 Al_2O_3 作为催化剂,有效提高乙酸转化率,并发现提高反应温度,乙腈收率提高,但温度过高催化剂因结炭而失活。侯雪梅等^[257]采用固体酸 $\text{SO}_4^{2-}/\text{ZrO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ 作为催化剂,精制得到的乙腈收率可达85%。于景东等^[258]使用 Al_2O_3 作为催化剂,在固定床反应装置中,通过优化反应温度、空速和酸氨比等条件,使乙酸转化率大于99%,乙腈的收率大于90%,后续分离过程简单且能耗低,约为丙烯氨氧化副产乙腈法的40%。

5.3.3 丙烷与氨反应法

丙烷和氨反应制备乙腈主要有两条工艺:丙烷氨化法和丙烷氨氧化法。丙烷氨化法一般采用Si/Al分子筛作为催化剂,在650℃下催化反应,乙腈的最高收率可达理论值的76%。日本Ushikubo等^[259]研发了一种丙烷氨氧化制备乙腈的新路线,以 SiO_2 为载体,通过浸渍钼、钒、铌或铈等元素制备系列专用催化剂,在管

式反应器中通入丙烷、 NH_3 和 O_2 原料混合气,在415℃,0.1 MPa反应条件下,丙烷的转化率可达90%,乙腈选择性达70%,最终收率为63%。该工艺尚处在中试放大阶段,大规模工业化尚未见报道。

5.3.4 乙醇脱氢氨化法

利用乙醇和氨气作为原料制备乙腈。反应先将氨和乙醇同时预热,汽化后进入催化层,在380~420℃下完成反应后,将反应液蒸馏分离出乙腈。该工艺原料易得,产率高,且可副产 H_2 ,因此开发新的催化剂用于促进该反应成为研究热点。

Potaraju等^[260]利用 SiO_2 负载 $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ 作为催化剂,在反应温度380~420℃和醇氨比1:3~4的反应条件下,乙醇的转化率可达96%,乙腈的收率为62%。Zhang等^[261]在 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 掺杂Co盐和Ni盐,研究发现,适量Ni的掺杂使催化剂活性位点有效分散,增加了催化剂的反应活性,其中, $\text{Co}_{19.9}\text{Ni}_{3.0}/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 的催化性能及稳定性最好,在优化的最佳反应条件下,乙醇的转化率可达100%,乙腈选择性为92.5%,延长反应时间至720 h,乙醇的转化率依然为100%,乙腈选择性大于82%。使用过的催化剂在420℃下活化后又再次恢复初始活性及选择性,催化剂可循环使用。但使用该类催化剂的反应条件较为苛刻,同时过量氨气的使用使得后续回收处理能耗高,因此不适用于大规模工业制备。丁彩峰等^[262]以 SiO_2 为载体,负载多金属复合氧化物 $\text{A}_a\text{B}_b\text{C}_c\text{-Mo}_{12}\text{O}_x$ ($\text{A}=\text{Ru}$ 、 K 、 Ti ; $\text{B}=\text{Ni}$ 、 Mn 、 Mg ; $\text{C}=\text{W}$ 、 Cr 、 Sn 、 Ge)作为催化剂,可以在更低的醇氨比(乙醇:氨=1:0.8~1.2)条件下催化乙醇氨化转化为乙腈。利用共沉淀法制备的Cu基催化剂用于该工艺具有活性高、反应温度低的优势,但是当反应温度过高时或长时间运行,会导致Cu晶粒烧结从而降低催化活性。

6 总结与展望

脂肪腈类化合物是重要的化工原料和合成中间体,广泛应用于材料和药物合成等领域。本文综述了脂肪腈合成方法学的研究进展,包括对烷烃、烯烃、醛醇和胺类底物的氧化腈化,以氰基源为反应试剂对烷烃、卤代烷烃、烯烃的直接腈化,以及对酰胺、羧酸(酯)和醛肪的脱水腈化。同时,以丙烯腈、己二腈和乙

腈为典型代表, 概述了相关规模化制备的技术进展和主要问题。

当前实验室制备脂肪腈的合成方法呈现多元化发展的态势, 分子层次上官能团间互变的研究加深了对旧键断裂与在烷烃上引入腈基的本质认识, 催化剂及催化体系的迭代为脂肪腈的高效合成提供了契机。尽管基础研究取得了长足进展, 但应用于工业规模制备的成功实例十分有限。一些技术瓶颈尚待解决, 如己二腈作为典型的脂肪腈, 依然是我国当前化工材料领域的“卡脖子”产品, 生产技术长期受到国外垄断, 严重制约了下游尼龙及高端材料的发展。此外, 决定技术是否能走向市场或者在市场上是否能占据主导地位多数是由成本决定的。原有技术由于原料价格波动与

安全性, 工艺复杂, 生产过程污染重、能耗高等问题将面临淘汰和绿色升级的需求。为了解决上述矛盾, 未来工作中需: (1) 以目标为导向, 不断设计、优化合成路线, 开展相关方法学的基础研究, 提高技术的市场竞争性应成为科学研究的主流方式; (2) 聚焦于绿色化学和可持续发展的方法学研究, 以原位合成腈化试剂和直接法(如C-H/C直接腈化)为研究主体避免腈化试剂和间接法(如以卤代烃为中间体)的应用; (3) 基于化学工程基础知识的工业催化剂制备与放大实验研究, 发现与解决传递过程对化学反应的影响, 获得多尺度放大规律的认识; (4) 基于催化体系和催化反应本质认识的反应器结构创新, 实现多组分协同与增效, 强化反应过程, 系统提高腈化反应效率。

参考文献

- 1 Fleming FF, Fleming FF. *Nat Prod Rep*, 1999, 16: 597–606
- 2 Fleming FF, Yao L, Ravikumar PC, Funk L, Shook BC. *J Med Chem*, 2010, 53: 7902–7917
- 3 Najam T, Shah SSA, Mehmood K, Din AU, Rizwan S, Ashfaq M, Shaheen S, Waseem A. *Inorg Chim Acta*, 2018, 469: 408–423
- 4 Ping Y, Ding Q, Peng Y. *ACS Catal*, 2016, 6: 5989–6005
- 5 Wang J, Liu H. *Chin J Org Chem*, 2012, 32: 1643–1652
- 6 Yan G, Zhang Y, Wang J. *Adv Synth Catal*, 2017, 359: 4068–4105
- 7 Martin A, Kalevaru VN. *ChemCatChem*, 2010, 2: 1504–1522
- 8 Veatch F, Callahan JL, Milberger EC, Foreman RW. In: *2nd International Congress in Catalysis*, 1960, 2: 2647–2658
- 9 Aykan K. *J Catal*, 1968, 12: 281–290
- 10 van den Elzen AF, Rieck GD. *Mater Res Bull*, 1975, 10: 1163–1168
- 11 Sennewald K, Vogt W, Kandler J, Sommerfeld R, Sorbe G. Process for preparing unsaturated nitriles. US Patent, US3226422, 1965-12-28
- 12 Giordano N, Bart JCJ. *Recl Trav Chim Pays-Bas*, 1975, 94: 28–30
- 13 Brazdil JF, Toft MA, Lin SSY, McKenna ST, Zajac G, Kaduk JA, Golab JT. *Appl Catal A-General*, 2015, 495: 115–123
- 14 Grasselli R, Callahan JL. *J Catal*, 1969, 14: 93–103
- 15 Grasselli R, Suresh D D, Knox K. *J Catal*, 1970, 18: 356–358
- 16 Grasselli RK, Suresh DD. *J Catal*, 1972, 25: 273–291
- 17 Callahan JL, Berthold G. Mixed antimony oxide-uranium oxide oxidation catalyst. US Patent, US3198750, 1965-08-03
- 18 Shaw WG, Grasselli RK, Hardman HF. Hardman H F. Process for the ammoxidation of olefins to unsaturated nitriles. US Patent, US3551470, 1970-12-29
- 19 Fan LS. *Chemical Looping Systems for Fossil Fuel Energy Conversions*. Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd., 2010
- 20 Ushikubo T, Oshima K, Kayo A, Umezawa T, Kiyono K, Sawaki I. Process for producing nitriles. US Patent, US5281745, 1994-01-25
- 21 Woo J, Sanghavi U, Vonderheide A, Gulians VV. *Appl Catal A-General*, 2016, 515: 179–189
- 22 Lin J, Tian J, Cheng X, Tan J, Wan S, Lin J, Wang Y. *AIChE J*, 2018, 64: 4002–4008
- 23 Kazufumi K, Kazuhiko S. Method for purifying acrylonitrile. JPN2010222309A2, 2010
- 24 Andrushkevich TV, Popova GY, Chesalov YA, Ischenko EV, Khranov MI, Kaichev VV. *Appl Catal A-General*, 2015, 506: 109–117
- 25 Baek M, Lee JK, Kang HJ, Kwon BJ, Lee JH, Song IK. *Catal Commun*, 2017, 92: 27–30
- 26 Blum H, Hävecker M, Kleimenov E, Knop-Gericke A, Liskowski A, Schlögl R, Su DS. *Top Catal*, 2003, 23: 99–107
- 27 Castelli A, Ballarini N, Cavani F. *Catal Today*, 2012, 192: 72–79

- 28 Bilde J, Delichere P, Burel L, Loridant S, Millet JMM. *Appl Catal A-General*, 2013, 468: 341–349
- 29 Li Y, Armor JN. *J Catal*, 1998, 173: 511–518
- 30 Mhamdi M, Khaddar-Zine S, Ghorbel A. *Appl Catal A-General*, 2008, 337: 39–47
- 31 Pan W, Jia M, Lian H, Shang Y, Wu T, Zhang W. *React Kinet Catal Lett*, 2005, 86: 67–73
- 32 Heracleous E, Lemonidou A. *J Catal*, 2006, 237: 162–174
- 33 Rubio-Marcos F, Rojas E, López-Medina R, Guerrero-Pérez MO, Bañares MA, Fernandez JF. *ChemCatChem*, 2011, 3: 1637–1645
- 34 Rojas E, Guerrero-Pérez MO, Bañares MA. *Catal Lett*, 2012, 143: 31–42
- 35 Rojas E, Delgado JJ, Guerrero-Pérez MO, Bañares MA. *Catal Sci Technol*, 2013, 3: 3173–3182
- 36 Oishi T, Yamaguchi K, Mizuno N. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 6286–6288
- 37 Hamill C, Driss H, Goguet A, Burch R, Petrov L, Daous M, Rooney D. *Appl Catal A-General*, 2015, 506: 261–267
- 38 Jagadeesh RV, Junge H, Beller M. *Nat Commun*, 2014, 5: 4123
- 39 Shang S, Wang L, Dai W, Chen B, Lv Y, Gao S. *Catal Sci Technol*, 2016, 6: 5746–5753
- 40 Ishida T, Watanabe H, Takei T, Hamasaki A, Tokunaga M, Haruta M. *Appl Catal A-General*, 2012, 425–426: 85–90
- 41 Yin W, Wang C, Huang Y. *Org Lett*, 2013, 15: 1850–1853
- 42 Dornan LM, Cao Q, Flanagan JCA, Crawford JJ, Cook MJ, Muldoon MJ. *Chem Commun*, 2013, 49: 6030–6032
- 43 Tao C, Liu F, Zhu Y, Liu W, Cao Z. *Org Biomol Chem*, 2013, 11: 3349–3354
- 44 Shimojo H, Moriyama K, Togo H. *Synthesis*, 2013, 45: 2155–2164
- 45 Hu Y, Jin S, Zhang Z, Zhang L, Deng J, Zhang H. *Catal Commun*, 2014, 54: 45–49
- 46 Wang Y, Furukawa S, Zhang Z, Torrente-Murciano L, Khan SA, Yan N. *Catal Sci Technol*, 2019, 9: 86–96
- 47 Zhang D, Zhang Y, Wen Y, Hou K, Zhao J. *Chem Eng Res Des*, 2011, 89: 2147–2152
- 48 Zhang Y, Xu W, Zhao J. *RSC Adv*, 2012, 2: 6590–6598
- 49 Zhang Y, Wei T, Pian Y, Zhao J. *Appl Catal A-General*, 2013, 467: 154–162
- 50 Wang Y, Furukawa S, Yan N. *ACS Catal*, 2019, 9: 6681–6691
- 51 Capdevielle P, Lavigne A, Sparfel D, Baranne-Lafont J, Nguyen KC, Maumy M. *Tetrahedron Lett*, 1990, 31: 3305–3308
- 52 Maeda Y, Nishimura T, Uemura S. *BCSJ*, 2003, 76: 2399–2403
- 53 Kim J, Stahl SS. *ACS Catal*, 2013, 3: 1652–1656
- 54 Wang J, Lu S, Cao X, Gu H. *Chem Commun*, 2014, 50: 5637–5640
- 55 Jagadeesh RV, Junge H, Beller M. *ChemSusChem*, 2015, 8: 92–96
- 56 Natte K, Jagadeesh RV, Sharif M, Neumann H, Beller M. *Org Biomol Chem*, 2016, 14: 3356–3359
- 57 Bailey AJ, James BR. *Chem Commun*, 1996, 2343–2344
- 58 Aiki S, Taketoshi A, Kuwabara J, Koizumi T, Kanbara T. *J Organomet Chem*, 2011, 696: 1289–1301
- 59 Cristian L, Nica S, Pavel OD, Mihailciuc C, Almasan V, Coman SM, Hardacre C, Parvulescu VI. *Catal Sci Technol*, 2013, 3: 2646–2653
- 60 Niu B, Lu F, Zhang HY, Zhang Y, Zhao J. *Chem Lett*, 2017, 46: 330–333
- 61 Corker EC, Mentzel UV, Mielby J, Riisager A, Fehrmann R. *Green Chem*, 2013, 15: 928–933
- 62 Ovoshchnikov DS, Donoeva BG, Golovko VB. *ACS Catal*, 2014, 5: 34–38
- 63 De Luca L, Giacomelli G. *Synlett*, 2004, 12: 2180–2184
- 64 Chiampanichayakul S, Pohmakotr M, Reutrakul V, Jaipetch T, Kuhakakarn C. *Synthesis*, 2008, 13: 2045–2048
- 65 Ghorbani-Vaghei R, Veisi H. *Synthesis*, 2009, 6: 945–950
- 66 Lambert KM, Bobbitt JM, Eldirany SA, Wiberg KB, Bailey WF. *Org Lett*, 2014, 16: 6484–6487
- 67 Chen FE, Kuang YY, Dai HF, Lu L, Huo M. *Synthesis*, 2003, 17: 2629–2631
- 68 Bernskoetter WH, Brookhart M. *Organometallics*, 2008, 27: 2036–2045
- 69 Wang Z, Belli J, Jensen CM. *Faraday Discuss*, 2011, 151: 297–305
- 70 Tseng KN, Szymczak N. *Synlett*, 2014, 25: 2385–2389
- 71 Wang T, Jiao N. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 11692–11695
- 72 Zong X, Zheng QZ, Jiao N. *Org Biomol Chem*, 2014, 12: 1198–1202
- 73 Xu JH, Jiang Q, Guo CC. *J Org Chem*, 2013, 78: 11881–11886

- 74 Liu Q, Fang B, Bai X, Liu Y, Wu Y, Xu G, Guo C. *Tetrahedron Lett*, 2016, 57: 2620–2623
- 75 Shen T, Wang T, Qin C, Jiao N. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 6677–6680
- 76 Huang X, Li X, Jiao N. *Chem Sci*, 2015, 6: 6355–6360
- 77 Luo FT, Wang RT. *Tetrahedron Lett*, 1993, 34: 5911–5914
- 78 Okamoto K, Watanabe M, Sakata N, Murai M, Ohe K. *Org Lett*, 2013, 15: 5810–5813
- 79 Li Y, Shi D, Zhu P, Jin H, Li S, Mao F, Shi W. *Tetrahedron Lett*, 2015, 56: 390–392
- 80 Rong G, Mao J, Zheng Y, Yao R, Xu X. *Chem Commun*, 2015, 51: 13822–13825
- 81 Wang H, Mi P, Zhao W, Kumar R, Bi X. *Org Lett*, 2017, 19: 5613–5616
- 82 Liu P, Clark RJ, Zhu L. *J Org Chem*, 2018, 83: 5092–5103
- 83 Du Y, Li Z. *Tetrahedron Lett*, 2018, 59: 4622–4625
- 84 Chaitanya M, Anbarasan P. *Org Lett*, 2015, 17: 3766–3769
- 85 Su W, Gong TJ, Xiao B, Fu Y. *Chem Commun*, 2015, 51: 11848–11851
- 86 Wang X, Studer A. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 11792–11796
- 87 Ma YC, Zhang Y, Gu CZ, Du GF, He L. *New J Chem*, 2019, 43: 10985–10988
- 88 Zhang H, Zhou Y, Tian P, Jiang C. *Org Lett*, 2019, 21: 1921–1925
- 89 Wakaki T, Sakai K, Enomoto T, Kondo M, Masaoka S, Oisaki K, Kanai M. *Chem Eur J*, 2018, 24: 8051–8055
- 90 Kamijo S, Hoshikawa T, Inoue M. *Org Lett*, 2011, 13: 5928–5931
- 91 Wang Z, Mao Y, Guan H, Cao M, Hua J, Feng L, Liu L. *Chin Chem Lett*, 2019, 30: 1241–1243
- 92 Kong S, Zhang L, Dai X, Tao L, Xie C, Shi L, Wang M. *Adv Synth Catal*, 2015, 357: 2453–2456
- 93 Murahashi SI, Komiya N, Terai H. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 6931–6933
- 94 Singhal S, Jain SL, Sain B. *Chem Commun*, 2009, 2371–2372
- 95 Allen JM, Lambert TH. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 1260–1262
- 96 Han W, Ofial AR. *Chem Commun*, 2009, 5024–5026
- 97 Zhang Y, Peng H, Zhang M, Cheng Y, Zhu C. *Chem Commun*, 2011, 47: 2354–2356
- 98 Alagiri K, Prabhu KR. *Org Biomol Chem*, 2012, 10: 835–842
- 99 Rao KTV, Haribabu B, Prasad PSS, Lingaiah N. *ChemCatChem*, 2012, 4: 1173–1178
- 100 Verma S, Nasir Baig RB, Han C, Nadagouda MN, Varma RS. *Chem Commun*, 2015, 51: 15554–15557
- 101 Rueping M, Zhu S, Koenigs RM. *Chem Commun*, 2011, 47: 12709–12711
- 102 Hari DP, Konig B. *Org Lett*, 2011, 13: 3852–3855
- 103 Shu XZ, Xia XF, Yang YF, Ji KG, Liu XY, Liang YM. *J Org Chem*, 2009, 74: 7464–7469
- 104 To WP, Tong GSM, Lu W, Ma C, Liu J, Chow ALF, Che CM. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 2654–2657
- 105 Tajima T, Nakajima A. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 10496–10497
- 106 Van Driessche B, Van Brabant W, D'hooghe M, Dejaegher Y, De Kimpe N. *Tetrahedron*, 2006, 62: 6882–6892
- 107 Shaw JE, Hsia DY, Parries GS, Sawyer TK. *J Org Chem*, 1978, 43: 1017–1018
- 108 Cook FL, Bowers CW, Liotta CL. *J Org Chem*, 1974, 39: 3416–3418
- 109 Smiley R, Arnold C. *J Org Chem*, 1960, 25: 257–258
- 110 Ren Y, Yan M, Zhao S, Sun Y, Wang J, Yin W, Liu Z. *Tetrahedron Lett*, 2011, 52: 5107–5109
- 111 Ren Y, Dong C, Zhao S, Sun Y, Wang J, Ma J, Hou C. *Tetrahedron Lett*, 2012, 53: 2825–2827
- 112 Satoh Y, Obora Y. *RSC Adv*, 2014, 4: 15736–15739
- 113 Ratani TS, Bachman S, Fu GC, Peters JC. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 13902–13907
- 114 Xia A, Xie X, Chen H, Zhao J, Zhang C, Liu Y. *Org Lett*, 2018, 20: 7735–7739
- 115 Alazet S, West MS, Patel P, Rousseaux SAL. *Angew Chem*, 2019, 131: 10406–10410
- 116 Wang H, Dong Y, Zheng C, Sandoval CA, Wang X, Makha M, Li Y. *Chem*, 2018, 4: 2883–2893
- 117 Arthur P Jr., England DC, Pratt BC, Whitman GM. *J Am Chem Soc*, 1954, 76: 5364–5367
- 118 Drinkard WC, Kassal RJ. Hydrocyanation of olefins. US Patent, US3496217, 1970-02-17
- 119 Tolman CA. *J Chem Educ*, 1986, 63: 199

- 120 Yan M, Xu QY, Chan ASC. *Tetrahedron-Asymmetry*, 2000, 11: 845–849
- 121 Falk A, Göderz AL, Schmalz HG. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 1576–1580
- 122 Fang X, Yu P, Morandi B. *Science*, 2016, 351: 832–836
- 123 Meng F, Zhang H, Guo K, Dong J, Lu AM, Zhu Y. *J Org Chem*, 2017, 82: 10742–10747
- 124 Pu W, Sun D, Fan W, Pan W, Chai Q, Wang X, Lv Y. *Chem Commun*, 2019, 55: 4821–4824
- 125 Nishihara Y, Inoue Y, Itazaki M, Takagi K. *Org Lett*, 2005, 7: 2639–2641
- 126 Nishihara Y, Inoue Y, Izawa S, Miyasaka M, Tanemura K, Nakajima K, Takagi K. *Tetrahedron*, 2006, 62: 9872–9882
- 127 Nakao Y, Hirata Y, Hiyama T. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 7420–7421
- 128 Lin L, Yin W, Fu X, Zhang J, Ma X, Wang R. *Org Biomol Chem*, 2012, 10: 83–89
- 129 Lin S, Wei Y, Liang F. *Chem Commun*, 2012, 48: 9879–9881
- 130 Goswami P, Singh G, Vijaya Anand R. *Org Lett*, 2017, 19: 1982–1985
- 131 Guo Q, Wang M, Wang Y, Xu Z, Wang R. *Chem Commun*, 2017, 53: 12317–12320
- 132 Chen F, Zhu FF, Zhang M, Liu RH, Yu W, Han B. *Org Lett*, 2017, 19: 3255–3258
- 133 Wang W, Liu X, Lin L, Feng X. *Eur J Org Chem*, 2010, 2010: 4751–4769
- 134 Holmes IP, Kagan HB. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 7453–7456
- 135 Reetz MT, Kunisch F, Heitmann P. *Tetrahedron Lett*, 1986, 27: 4721–4724
- 136 Hayashi M, Miyamoto Y, Inoue T, Oguni N. *J Chem Soc Chem Commun*, 1991, 1752–1753
- 137 Hamashima Y, Sawada D, Nogami H, Kanai M, Shibasaki M. *Tetrahedron*, 2001, 57: 805–814
- 138 Kurono N, Arai K, Uemura M, Ohkuma T. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 6643–6646
- 139 Tian SK, Deng L. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 6195–6196
- 140 Tian J, Yamagiwa N, Matsunaga S, Shibasaki M. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 3636–3638
- 141 Belokon YN, Blacker AJ, Clutterbuck LA, North M. *Org Lett*, 2003, 5: 4505–4507
- 142 Casas J, Baeza A, Sansano JM, Nájera C, Saá JM. *Tetrahedron-Asymmetry*, 2003, 14: 197–200
- 143 Belokon YN, Gutnov AV, Moskalenko MA, Yashkina LV, Lesovoy DE, Ikonnikov NS, Larichev VS, North M. *Chem Commun*, 2002, 244–245
- 144 Pan S, Zhou J, List B. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 612–614
- 145 Seayad AM, Ramalingam B, Yoshinaga K, Nagata T, Chai CLL. *Org Lett*, 2010, 12: 264–267
- 146 Ge JJ, Yao CZ, Wang MM, Zheng HX, Kang YB, Li Y. *Org Lett*, 2016, 18: 228–231
- 147 Claes L, Verduyck J, Stassen I, Lagrain B, De Vos DE. *Chem Commun*, 2015, 51: 6528–6531
- 148 Le Vaillant F, Wodrich MD, Waser J. *Chem Sci*, 2017, 8: 1790–1800
- 149 Wang D, Zhu N, Chen P, Lin Z, Liu G. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 15632–15635
- 150 Wang Z, Wang X, Ura Y, Nishihara Y. *Org Lett*, 2019, 21: 6779–6784
- 151 Michel NWM, Jeanneret ADM, Kim H, Rousseaux SAL. *J Org Chem*, 2018, 83: 11860–11872
- 152 Heitz DR, Rizwan K, Molander GA. *J Org Chem*, 2016, 81: 7308–7313
- 153 Dai JJ, Zhang WM, Shu YJ, Sun YY, Xu J, Feng YS, Xu HJ. *Chem Commun*, 2016, 52: 6793–6796
- 154 Al-Huniti MH, Croatt MP. *Asian J Org Chem*, 2019, 8: 1791–1799
- 155 Hanada S, Motoyama Y, Nagashima H. *Eur J Org Chem*, 2008, 2008: 4097–4100
- 156 Zhou S, Addis D, Das S, Junge K, Beller M. *Chem Commun*, 2009, 4883–4885
- 157 Zhou S, Junge K, Addis D, Das S, Beller M. *Org Lett*, 2009, 11: 2461–2464
- 158 Bezier D, Venkanna GT, Sortais JB, Darcel C. *ChemCatChem*, 2011, 3: 1747–1750
- 159 Elangovan S, Quintero-Duque S, Dorcet V, Roisnel T, Norel L, Darcel C, Sortais JB. *Organometallics*, 2015, 34: 4521–4528
- 160 Laval S, Dayoub W, Pehlivan L, Métay E, Favre-Régouillon A, Delbrayelle D, Mignani G, Lemaire M. *Tetrahedron Lett*, 2011, 52: 4072–4075
- 161 Wang Y, Fu L, Qi H, Chen SW, Li Y. *Asian J Org Chem*, 2018, 7: 367–370
- 162 Enthaler S. *Eur J Org Chem*, 2011, 2011: 4760–4763
- 163 Enthaler S, Weidauer M. *Catal Lett*, 2011, 141: 1079–1085
- 164 Enthaler S. *Chem Eur J*, 2011, 17: 9316–9319
- 165 Enthaler S, Inoue S. *Chem Asian J*, 2012, 7: 169–175

- 166 Mineno T, Shinada M, Watanabe K, Yoshimitsu H, Miyashita H, Kansui H. *Int J Org Chem*, 2014, 04: 1–6
- 167 Xue B, Sun H, Wang Y, Zheng T, Li X, Fuhr O, Fenske D. *Catal Commun*, 2016, 86: 148–150
- 168 Li K, Sun H, Yang W, Wang Y, Xie S, Li X, Fuhr O, Fenske D. *Appl Organometal Chem*, 2020, 34: e5337
- 169 Chang G, Li X, Zhang P, Yang W, Li K, Wang Y, Sun H, Fuhr O, Fenske D. *Appl Organometal Chem*, 2020, 34: e5466
- 170 Ren S, Wang Y, Yang F, Sun H, Li X. *Catal Commun*, 2019, 120: 72–75
- 171 Hota PK, Maji S, Ahmed J, Rajendran NM, Mandal SK. *Chem Commun*, 2020, 56: 575–578
- 172 Liu RY, Bae M, Buchwald SL. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 1627–1631
- 173 Blum J, Fisher A. *Tetrahedron Lett*, 1970, 11: 1963–1966
- 174 Watanabe Y, Okuda F, Tsuji Y. *J Mol Catal*, 1990, 58: 87–94
- 175 Furuya Y, Ishihara K, Yamamoto H. *BCSJ*, 2007, 80: 400–406
- 176 Jacqueline A Campbell, Graham McDougald, Hamish McNab, Lovat V C Rees, Richard G Tyas. *Synthesis*, 2007, 20: 3179–3184
- 177 Sueoka S, Mitsudome T, Mizugaki T, Jitsukawa K, Kaneda K. *Chem Commun*, 2010, 46: 8243–8245
- 178 Maffioli SI, Marzorati E, Marazzi A. *Org Lett*, 2005, 7: 5237–5239
- 179 Okabe H, Naraoka A, Isogawa T, Oishi S, Naka H. *Org Lett*, 2019, 21: 4767–4770
- 180 Zhang W, Haskins CW, Yang Y, Dai M. *Org Biomol Chem*, 2014, 12: 9109–9112
- 181 Al-Huniti MH, Rivera-Chávez J, Colón KL, Stanley JL, Burdette JE, Pearce CJ, Oberlies NH, Croatt MP. *Org Lett*, 2018, 20: 6046–6050
- 182 Suzuki Y, Yoshino T, Moriyama K, Togo H. *Tetrahedron*, 2011, 67: 3809–3814
- 183 Geng H, Huang PQ. *Tetrahedron*, 2015, 71: 3795–3801
- 184 Nakajima N, Ubukata M. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38: 2099–2102
- 185 Nakajima N, Saito M, Ubukata M. *Tetrahedron*, 2002, 58: 3561–3577
- 186 Yadav LDS, Srivastava VP, Patel R. *Tetrahedron Lett*, 2009, 50: 5532–5535
- 187 Kangani CO, Day BW, Kelley DE. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 5933–5937
- 188 Kangani CO, Day BW, Kelley DE. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49: 914–918
- 189 Telvekar VN, Rane RA. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 6051–6053
- 190 Mekki-Berrada A, Bennici S, Gillet JP, Couturier JL, Dubois JL, Auroux A. *ChemSusChem*, 2013, 6: 1478–1489
- 191 Cantillo D, Kappe CO. *J Org Chem*, 2013, 78: 10567–10571
- 192 Vanoye L, Hammoud A, Gérard H, Barnes A, Philippe R, Fongarland P, de Bellefon C, Favre-Régouillon A. *ACS Catal*, 2019, 9: 9705–9714
- 193 Suzuki Y, Moriyama K, Togo H. *Tetrahedron*, 2011, 67: 7956–7962
- 194 Mekki-Berrada A, Bennici S, Gillet JP, Couturier JL, Dubois JL, Auroux A. *J Catal*, 2013, 306: 30–37
- 195 Karp EM, Eaton TR, Sánchez i Nogué V, Vorotnikov V, Biddy MJ, Tan ECD, Brandner DG, Cywar RM, Liu R, Manker LP, Michener WE, Gilhespy M, Skoufa Z, Watson MJ, Fruchey OS, Vardon DR, Gill RT, Bratis AD, Beckham GT. *Science*, 2017, 358: 1307–1310
- 196 Shirazi Y, Tafazolian H, Viamajala S, Varanasi S, Song Z, Heben MJ. *ACS Omega*, 2017, 2: 9013–9020
- 197 Jamil MAR, Siddiki SMAH, Touchy AS, Rashed MN, Poly SS, Jing Y, Ting KW, Toyao T, Maeno Z, Shimizu K. *ChemSusChem*, 2019, 12: 3115–3125
- 198 Thomas B, Prathapan S, Sugunan S. *Chem Eng J*, 2007, 133: 59–68
- 199 Yamaguchi K, Fujiwara H, Ogasawara Y, Kotani M, Mizuno N. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 3922–3925
- 200 Sun D, Kitamura E, Yamada Y, Sato S. *Green Chem*, 2016, 18: 3389–3396
- 201 Rapeyko A, Climent MJ, Corma A, Concepción P, Iborra S. *ACS Catal*, 2016, 6: 4564–4575
- 202 Fukuzawa S, Yamaishi Y, Furuya H, Terao K, Iwasaki F. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38: 7203–7206
- 203 Yang SH, Chang S. *Org Lett*, 2001, 3: 4209–4211
- 204 Yan P, Batamack P, Prakash GKS, Olah GA. *Catal Lett*, 2005, 101: 141–143
- 205 Sardarian AR, Shahsavari-Fard Z, Shahsavari HR, Ebrahimi Z. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 2639–2643
- 206 Kim HS, Kim SH, Kim JN. *Tetrahedron Lett*, 2009, 50: 1717–1719
- 207 Jiang N, Ragauskas AJ. *Tetrahedron Lett*, 2010, 51: 4479–4481
- 208 Denton RM, An J, Lindovska P, Lewis W. *Tetrahedron*, 2012, 68: 2899–2905
- 209 Chandrappa S, Prasanna TSR, Vinaya K, Prasanna DS, Rangappa KS. *Synth Commun*, 2013, 43: 2756–2762

- 210 Ghorbani-Vaghei R, Shiri L, Ghorbani-Choghamarani A. *Chin Chem Lett*, 2013, 24: 1123–1126
- 211 Rai A, Yadav LDS. *Eur J Org Chem*, 2013, 2013: 1889–1893
- 212 Yadav AK, Srivastava VP, Yadav LDS. *RSC Adv*, 2014, 4: 4181–4186
- 213 Yu L, Li H, Zhang X, Ye J, Liu J, Xu Q, Lautens M. *Org Lett*, 2014, 16: 1346–1349
- 214 Ban YL, Dai JL, Jin XL, Zhang QB, Liu Q. *Chem Commun*, 2019, 55: 9701–9704
- 215 Zhang D, Huang Y, Zhang E, Yi R, Chen C, Yu L, Xu Q. *Adv Synth Catal*, 2018, 360: 784–790
- 216 Thunga S, Poshala S, Kokatla HP. *ChemistrySelect*, 2018, 3: 4425–4429
- 217 Ma X, He D, Chen Z. *J Chem Res*, 2018, 42: 595–597
- 218 Fan X, Yi R, Wang F, Zhang X, Xu Q, Yu L. *Chin J Org Chem*, 2018, 38: 2736–2740
- 219 Ding R, Liu Y, Han M, Jiao W, Li J, Tian H, Sun B. *J Org Chem*, 2018, 83: 12939–12944
- 220 Zhao Y, Mei G, Wang H, Zhang G, Ding C. *Synlett*, 2019, 30: 1484–1488
- 221 Xu J, Gao Y, Li Z, Liu J, Guo T, Zhang L, Wang H, Zhang Z, Guo K. *Eur J Org Chem*, 2020, 2020: 311–315
- 222 Qin WC. *Chem Technol Market*, 2006, 29: 13–19 (in Chinese) [秦伟程. 化工科技市场. 2006, 29: 13–19]
- 223 Li JP. *Hebei Chem Ind*, 2012, 35: 34–36 (in Chinese) [李金朋. 河北化工, 2012, 35: 34–36]
- 224 Huo MJ. *Chem Management*, 2017, 15: 91–93 (in Chinese) [霍美菊. 化工管理, 2017, 15: 91–93]
- 225 Zhang J, Zhou Z. *Speciality Petrochem*, 1996, 4: 47–49+62 (in Chinese) [张婧, 周振瀛. 精细石油化工, 1996, 4: 47–49+62]
- 226 Gong XY. *Qilu Petrochem Technol*, 2008, 3: 226–230+233 (in Chinese) [宫晓燕. 齐鲁石油化工, 2008, 3: 226–230+233]
- 227 Xu K. *Petrochem Ind Technol*, 2018, 8: 43 (in Chinese) [徐凯. 石化技术, 2018, 8: 43]
- 228 Meng LL. Research on Production Process of Acrylonitrile. Dissertation for Master's Degree. Shanghai: Shanghai Nomal University, 2015 (in Chinese) [孟立林. 丙烯腈生产过程研究. 硕士学位论文. 上海: 上海师范大学, 2015]
- 229 Liu W. *Ind Catal*, 2017, 25: 20–23 (in Chinese) [刘伟. 工业催化, 2017, 25: 20–23]
- 230 Huang KN, Lu F, Zhang P, Lin ZS. *Technol Wind*, 2016, 19: 156 (in Chinese) [黄楷楠, 卢飞, 张攀, 林志森. 科技风, 2016, 19: 156]
- 231 Wang FR, You LM, Zhang ZX. *Chem Intermed*, 2008, 8: 1–3 (in Chinese) [王凤荣, 尤丽梅, 张志翔. 化工中间体, 2008, 8: 1–3]
- 232 Yang XS. *Petrochem Technol*, 1995, 2: 133–139 (in Chinese) [杨杏生. 石油化工, 1995, 2: 133–139]
- 233 Grasselli RK. *Catal Today*, 1999, 49: 141–153
- 234 Albonetti S, Blanchard G, Burattin P, Cassidy TJ, Masetti S, Trifirò F. *Catal Lett*, 1996, 45: 119–123
- 235 Silvy RP, Blangenois N, Hamrouni M. *Stud Surf Sci Catal*, 2006, 162: 187–194
- 236 Grasselli RK. *J Chem Educ*, 1986, 63: 216–221
- 237 Shi GL, Wang WQ, Duan GH. *Chem Prog*, 2016, 35: 2861–2868 (in Chinese) [石广雷, 王文强, 段继海. 化工进展, 2016, 35: 2861–2868]
- 238 Fan KF, Shen F, Ren C, Wu PP. *Chem Prog*, 2003, 10: 1129–1131 (in Chinese) [樊凯非, 沈飞, 任诚, 吴萍萍. 化工进展, 2003, 10: 1129–1131]
- 239 Liu QB. *Chem Prog*, 2009, 5: 832–835 (in Chinese) [刘启波. 化工进展, 2009, 5: 832–835]
- 240 Drinkard WC, Lindesy RV. Catalytic isomerization of 2-methyl-3-butenitrile to liner pentenenitriles. US Patent, US3536748, 1970-10-27
- 241 Zhao YS. *J Zhengzhou Univ Technol*, 1998, 9: 148–151 (in Chinese) [赵义山. 郑州工业大学学报, 1998, 9: 148–151]
- 242 Qi HL. *Chem Management*, 2016, 19: 116–117 (in Chinese) [祁红林. 化工管理, 2016, 19: 116–117]
- 243 Campbell CR, Danly DE, Mueller WH, et al. Process for hydrodimerizing olefinic compounds. US Patent, US3830712, 1974-08-20
- 244 Lester JH, Stewart JS. Electrolytic hydrofimerization process improvement. US Patent, US3898140, 1975-08-05
- 245 Maomi S, Kazuhikomihara, Shinsaku O, et al. Adiponitrile production by the electrolytic hydrodimerization of acrylonitrile. US Patent, US3595764, 1991-07-27
- 246 Cheng SC. Study on the Separation and Equilibrium Solubility of Acrylonitrile Electrolyte from Adiponitrile by electrolytic Dimerization. Dissertation for Master's Degree. Qingdao: Qingdao University of Science and Technology, 2012 (in Chinese) [程世超. 电解二聚法生产己二腈中丙烯腈电解液的分离与平衡溶解度的研究. 硕士学位论文. 青岛: 青岛科技大学, 2012]
- 247 Cao HL. *Synthetic Fiber Monomer Technology*. Beijing: Textile Industry Press, 1981 (in Chinese) [曹鸿林. 合成纤维单体工艺学. 北京: 纺织工业出版社, 1981]
- 248 Bian KJ, Sheng MZ. *Industrial Chemical Reactions and Applications*. Hefei: Science and Technology in China, 1999 (in Chinese) [卞克建, 沈幕仲. 工业化学反应及应用. 合肥: 中国科学技术出版社. 1999]
- 249 Liu J, Lu WX, Liu Q, Chen FJ. *Chem Fertilizer Design*, 2019, 57: 1–4+9 (in Chinese) [刘佳, 卢文新, 刘强, 陈凤敬. 化肥设计, 2019, 57: 1–4]

+9]

- 250 Feng SP, Cheng DG, Cheng FQ. *J Chem Ind*, 2015, 8: 3057–3063 (in Chinese) [冯赛平, 程党国, 陈丰秋. 化工学报, 2015, 8: 3057–3063]
- 251 Feng SP. Study on the Neutralization Kinetics and New Process of Adipic Acid Ammoniation to Adiponitrile. Dissertation for Master's Degree. Hangzhou: Zhejiang University, 2015 (in Chinese) [冯赛平. 己二酸氨化制己二腈中和反应动力学及其新工艺研究. 硕士学位论文. 杭州: 浙江大学, 2015]
- 252 Yang LY. *Hebei J Ind Sci Technol*, 2010, 27: 210–212 (in Chinese) [杨立彦, 尚会建, 王亮, 郑学明. 河北工业科技, 2010, 27: 210–212]
- 253 Zuo M, Zhang L, Gao C, Liu E, Xu M. *Ind Catal*, 2019, 27: 26–30 (in Chinese) [左满宏, 张礼树, 高超, 刘恩莉, 徐敏燕. 工业催化. 2019, 27: 26–30]
- 254 Wu W, Chen S. *Shandong Chem Ind*, 2004, 6: 26–27+8 (in Chinese) [吴伟龙, 陈水林. 山东化工, 2004, 6: 26–27+8]
- 255 Wang LX. *Petrochem Technol Appl*, 1996, 3: 15–18 (in Chinese) [王立新. 兰化科技, 1996, 3: 15–18]
- 256 Kurina LN, Galanov SI, et al. Acetonitrile synthesis method. RU2214396. 2003-10-20
- 257 Hou XM, Yan L, Zhang X, Li YW, Li CB. *Jilin Normal Univ J (Nat Sci Ed)*, 2009, 30: 108–109 (in Chinese) [侯雪梅, 闫丽, 张鑫, 李艳伟, 李传碧. 吉林师范大学学报(自然科学版), 2009, 30: 108–109]
- 258 Yu JD. Method for synthesizing acetonitrile by one-step amination of acetic acid. China Patent, CN101830829A, 2010-09-15 (in Chinese) [于景东. 乙酸一步氨化法合成乙腈的方法. 中国专利, CN101830829A, 2010-09-15]
- 259 Ushikubo T, Oshima K, Kayo A, Umezawa T, Kiyono K, Sawaki I. Process for producing nitriles. Europe Patent, EP0529853A2, 1993-03-03
- 260 Potaraju R, Milind VJ. Process for production of acetonitrile. Europe Patent, EP0206632, 1986-12-30
- 261 Zhang Y, Zhang Y, Feng C, Qiu C, Wen Y, Zhao J. *Catal Commun*, 2009, 10: 1454–1458
- 262 Ding CF, Zhu XG, Liu F, et al. Methods for synthesizing acetonitrile by ethanol ammoniation. China Patent, CN101602693A, 2009-12-16 (in Chinese) [丁彩峰, 朱小刚, 刘芳, 等. 乙醇氨化法合成乙腈的方法. CN101602693A, 2009-12-16]

Progress in synthetic strategy and industrial preparation of aliphatic nitriles

Bao-Hua Xu^{1,2,3}, Yao-Feng Wang¹, Guang-Rong Ding^{1,2}, Qi-Da Ding³, Xiao-Feng Xu¹, Chong-Shun Rao³, Suo-Jiang Zhang^{1,2*}

¹Institute of Process Engineering, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

²University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

³Zhengzhou Institute of Emerging Industrial Technology, Zhengzhou 450000, China

*Corresponding author (email: sjzhang@ipe.ac.cn)

Abstract: As important chemical raw materials and intermediates, aliphatic nitriles are widely used in the field of materials and medicine synthesis. In this review, we summarized the research progress in synthetic strategy, including the oxidative cyanation of alkanes, alkenes, aldehydes and amines, direct cyanation of alkanes, haloalkanes and alkenes with cyanogen reagents, and the dehydrative cyanation of amides, carboxylic acids (esters) and aldehyde oximes. Meanwhile, the industrial preparation progress of aliphatic nitriles and the bottleneck problems therein were introduced taking acrylonitrile, adiponitrile and acetonitrile as typical examples. The future development on the synthetic strategy and industrial preparation of aliphatic nitriles was also prospected.

Keywords: aliphatic nitriles, synthetic strategy, oxidative cyanation, direct cyanation, dehydrative cyanation

doi: [10.1360/SSC-2020-0041](https://doi.org/10.1360/SSC-2020-0041)