

文章编号: 1001-3555(2022)06-0513-09

## 苯乙烯与4-氨基苯酚的氢氨甲基化反应研究

郑洽文, 王来来\*

(中国科学院兰州化学物理研究所 羰基合成与选择氧化国家重点实验室, 甘肃 兰州 730000)

**摘要:** 氢氨甲基化反应(HAM)是由简单烯烃、胺和合成气一锅法合成有价值胺的方法, 具有较高的原子经济效率. 然而, 4-氨基苯酚作为一种特殊的反应底物, 因其同时具有羟基和胺基官能团, 在羰基化反应过程中能够选择性地不同位点发生反应获得不同的产物. 因此, 我们系统研究了4-氨基苯酚与烯烃的HAM, 通过筛选反应参数, 确定了最优反应条件, 并通过调控添加剂种类, 选择性地4-氨基苯酚的不同活性位点发生反应. 结果表明, 以甲醇为溶剂, 三(3-甲氧基苯基)膦为配体,  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 为催化剂前驱体, 合成气压力4 MPa ( $\text{H}_2 : \text{CO} = 3 : 1$ ), 反应温度100 °C, 反应时间20 h时, 该催化体系具有最高的反应活性. 当以 $\text{CH}_3\text{COOH}$ 作为添加剂时, 选择性的4-氨基苯酚的胺基官能团发生氢氨甲基化反应得到产物4-[(2-苯丙基)氨基]苯酚, 收率为82%; 当以DBU作为添加剂时, 得到苯乙酮产物, 收率为92%. 最后, 提出了该反应可能的机理, 为4-氨基苯酚的选择性反应提供理论依据.

**关键词:** 苯乙烯; 4-氨基苯酚; 氢氨甲基化; 苯乙酮; 选择性

**中图分类号:** O643.32      **文献标志码:** A      **DOI:** 10.16084/j.issn1001-3555.2022.06.001

过渡金属配合物催化羰基化反应在各种有机化合物的合成中起着重要作用, 因此得到了广泛的研究<sup>[1-6]</sup>. 通过羰基化反应合成的有机化合物种类很多, 如氢甲酰化<sup>[7]</sup>合成醛、氨羰基化<sup>[8]</sup>合成酰胺、氢氨甲基化<sup>[9]</sup>合成胺、烷氧基羰基化<sup>[10]</sup>合成酯、氢羰基化<sup>[11]</sup>合成酸等. 羰基化反应的优势是利用一氧化碳、二氧化碳、甲烷和甲醇等C1单元直接引入羰基, 在合成含羰基的化学品时同时增长碳链<sup>[12-13]</sup>. 胺是重要的有机合成原料和化工中间体, 广泛应用于医药、农药、材料和精细化工等领域<sup>[14-16]</sup>. 传统合成胺的方法包括醇或烷基卤化物的亲核取代和胺的烷基化、醛的还原氨基化、腈的还原等<sup>[17-21]</sup>, 但这些方法通常会产生很多副产物, 原子效率低. 然而, 氢氨甲基化反应作为一种特殊的羰基化反应, 可通过一锅法将廉价易得的胺、烯烃和合成气制备得到有价值的胺<sup>[22-23]</sup>, 为合成胺提供了一种简单高效的合成方法<sup>[24-28]</sup>.

自20世纪50年代初Reppé等<sup>[29]</sup>报道了第一例HAM以来, 由于其高原子效率和环境友好性, HAM一直受到广泛关注. 他们以 $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ 为催化剂,

在苛刻的条件下, 仅得到少量的胺产物. 之后, HAM得到了持续和长足的发展. Rische等<sup>[30]</sup>将铑催化剂引入到HAM中, 在相对温和的条件下获得了优异的化学选择性和区域选择性, 分别达到96%和89%. Wang等<sup>[31]</sup>利用 $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{TPPTS})_2$ 在水-有机两相体系中研究了长链烯烃与二甲胺的化学反应, 在相对温和的条件下(130 °C, 3 MPa)得到了叔胺的高反应活性和选择性. Fuchs等<sup>[32]</sup>报道了环二烯与二胺的双酰氨基甲基化反应, 收率高达99%. 本课题组<sup>[33]</sup>也系统研究了环状烯烃与芳香胺的HAM, 报道了2, 5-二氢咪唑与芳香胺通过HAM合成*n*-芳基胺的策略, 收率达99%. 尽管HAM已经得到了大量的研究<sup>[34-39]</sup>, 但仍然面临许多挑战, 包括更便宜和高效的催化反应体系的开发, 催化剂的回收和复杂底物的扩展等.

4-氨基苯酚作为一种特殊胺类, 是重要的有机合成原料. 由于它既有氨基又有酚羟基官能团, 因此可能表现出不同的反应活性. Xu等<sup>[40]</sup>报道了氨基酚与碘代芳烃的化学选择性羰基化反应. 他们发现当使用DPPI(1,3-双(二苯基膦基)丙烷)作为配体,

收稿日期: 2022-05-03; 修回日期: 2022-08-24.

基金项目: 甘肃省重点研发计划-工业类项目(No.18YF1GA124); 广东省珠江人才计划(项目编号:2016ZT06C090); 广州市人才计划(项目编号:CYLJTD-201609)(Key Research Program of Science and Technology Project of Gansu province(No.18YF1GA124); Guangdong Province Zhu Jiang Talents Plan(Project code: 2016ZT06C090); and Guangzhou City Talents Plan(Project code: CYLJTD-201609)).

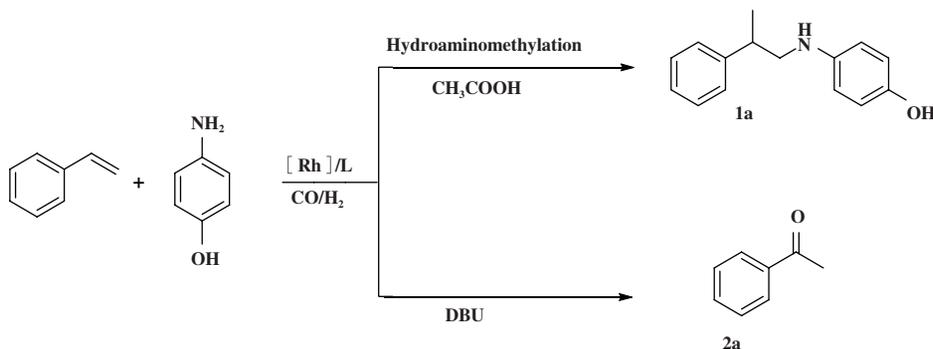
作者简介: 郑洽文(1994-), 男, 博士研究生(Zheng Zhi-wen(1994-), Male, Doctor candidate).

\* 通信联系人, E-mail: wll@licp.cas.cn, Tel: +86-931-4968161, Fax: +86 931 4968129.

$K_2CO_3$  作为添加剂时, 酚羟基官能团被激活, 以 85% 的收率得到烷氧基羰基化产物; 当以 DIBPP (1,3-双(二异丁基膦基)) 为配体, DBU 为添加剂时, 氨基官能团被激活, 以 81% 收率得到了氨基羰基化产物. 随后, 他们报道了氨基酚的高区域选择性氨羰基化反应. 当以三(4-甲氧基苯基)膦为配体时, 收率为 81% (1 : b = 7.9 : 1); 当以 1,3,5,7-四甲基-2,4,8-三氧基-6-苯基-6-磷金刚烷为配体时, 收率达 96% (1 : b = 1 : 40). 虽然, 在文献中已经有很多关于氨基酚作

为底物的报道, 但氨基酚的 HAM 还需要深入研究<sup>[41-45]</sup>.

我们以苯乙烯和 4-氨基苯酚为模型底物, 通过对溶剂、配体、催化剂前体、添加剂、反应温度、合成气比和总压等因素的筛选, 开发了一种高效、高选择性的催化体系. 结果表明, 添加剂对反应有重要影响. 如图式 1 所示, 当以酸 ( $CH_3COOH$ ) 为添加剂时, 得到氢氨甲基化产物 (1a); 当使用碱 (DBU 或  $K_2CO_3$ ) 作为添加剂时, 得到苯乙酮产物 (2a).



图式 1 苯乙烯与 4-氨基苯酚的氢氨甲基化反应

Scheme 1 The hydroaminomethylation (HAM) of styrene with 4-aminophenol

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与分析

在本实验中,  $PPh_3$  通过 EtOH 再结晶纯化. 其他试剂和溶剂购买后直接使用没有进一步纯化. 使用  $CDCl_3$  作为溶剂, TMS 作为内参, 在 Bruker Avance III (400 MHz) 核磁仪上分析产物的  $^1H$  和  $^{13}C$  NMR 谱. 通过 Agilent Technologies 7890A GC/5975 Ms (EI) 和 HP-5MS 色谱柱 (0.25 mm  $\times$  30 m, 薄膜: 0.25  $\mu$ m) 分析产物的 GC-MS 谱. 柱层析在粒径 0.050 mm 硅胶上进行, 薄层色谱分析在硅胶 GF254 板上进行.

### 1.2 合成方法

将苯乙烯 (1 mmol), 4-氨基苯酚 (1 mmol), Rh 前体 (0.005 mmol), 配体 (0.025 mmol, P : Rh = 5 : 1), 添加剂和溶剂 (5 mL) 加入到 30 mL 的高压釜中. 密封后, 用  $N_2$  吹扫 3 次, 加入 3 MPa  $H_2$  和 1 MPa CO, 得到的混合物在 100  $^\circ$ C 下加热 20 h. 然后从油浴中取出, 冷却至室温, 并释放多余的 CO 和  $H_2$ . 之后, 反应混合物用乙酸乙酯稀释, 并通过短硅胶柱过滤. 有机溶液经旋转蒸发器浓缩, 以石油醚和乙酸乙酯 (5 : 1 ~ 1 : 1) 的混合洗脱液在硅胶柱上进行柱层析纯化, 得到目标产物. 特别是柱层析过程中未发现苯乙烯

残留, 因此有理由相信转化率为 99%. 当以碱为添加剂时, 得到了苯乙酮产物 (2a). 产物核磁数据如下:

4-[(2-苯丙基)氨基]苯酚 (1a):

产率: 186.1 mg (收率: 82%); 棕色油状液体;  $R_f$  = 0.67 (PE : EA = 1 : 1).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.30 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.24 – 7.12 (m, 1H), 6.53 (dd,  $J$  = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.09 (ddd,  $J$  = 4.0, 8.0, 12.0 Hz, 1H), 1.28 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  148.6, 144.5, 141.5, 128.8, 127.4, 126.7, 116.4, 115.6, 52.6, 39.1, 19.9.

HRMS (ESI):  $m/z$  [  $m+H$  ]<sup>+</sup> calcd for  $C_{15}H_{18}NO$  228.138 3, found 228.137 8.

苯乙酮 (2a):

产率: 110.3 mg (收率: 92%); 淡黄色油状液体;  $R_f$  = 0.67 (PE : EA = 3 : 1).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.93 – 7.77 (m, 2H), 7.48 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  197.2, 136.1, 132.1, 127.5, 127.3, 25.6.

GC-MS: calcd  $m/z$  120.06, found  $m/z$  120.10.

## 2 结果与讨论

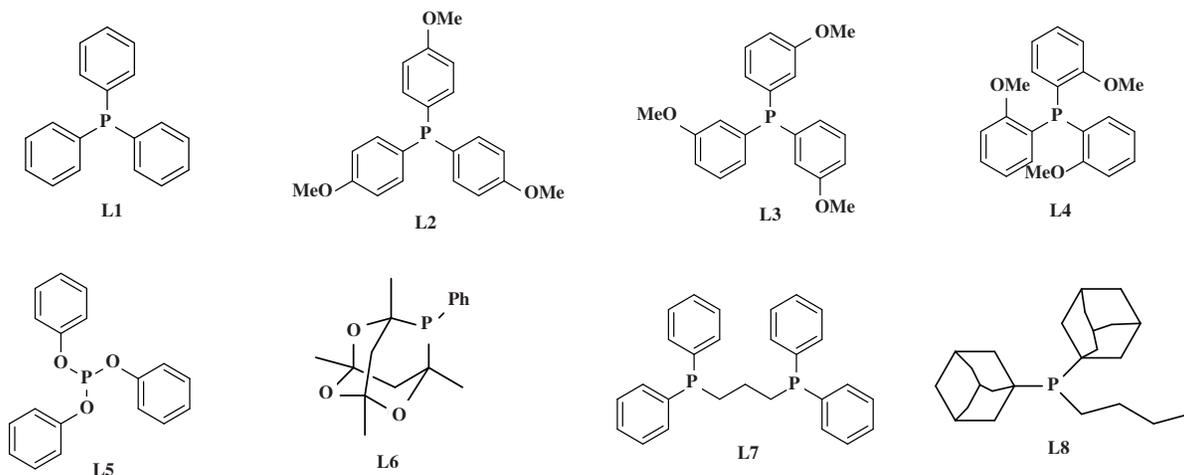
### 2.1 溶剂、配体和铑前体的影响

为了获得苯乙烯与4-氨基苯酚的高催化活性体系, 筛选了各种反应条件, 包括不同溶剂、配体和铑前体的影响, 结果如表1所示. 首先, 以  $\text{PPh}_3$  (L1)

为配体,  $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$  为催化剂前体 (表1, entries 1-5), 研究了几种常见溶剂 (MePh、MeOH、MeCN、THF 和 EtOH). 结果表明, 当使用 MePh 作为溶剂时, 没有得到氢氨甲基化的产物 (1a), 而苯乙酮 (2a) 的产率为 30%. 由于烯烃在氧化条件下可以通过 Wacker 氧化生成酮<sup>[46]</sup>, 但该反应在还原条件下得到酮. 当

表1 溶剂、配体和铑前体的影响<sup>a</sup>

Table 1 The effects of solvent, ligand and rhodium precursor<sup>a</sup>



Entry	Solvent	Ligand	Precursor	Yield (1a)/%	Yield (2a)/%	Total yield <sup>b</sup> /%
1	Toluene	L1	$\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$	0	30	30
2	THF	L1	$\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$	0	83	83
3	MeCN	L1	$\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$	0	67	67
4	MeOH	L1	$\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$	43	0	43
5	EtOH	L1	$\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$	35	0	35
6	<sup>n</sup> PrOH	L1	$\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$	27	0	27
7	<sup>i</sup> PrOH	L1	$\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$	11	0	11
8	<sup>t</sup> BuOH	L1	$\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$	5	0	5
9	MeOH	L2	$\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$	55	0	55
10	MeOH	L3	$\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$	66	0	66
11	MeOH	L4	$\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$	44	0	44
12	MeOH	L5	$\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$	60	0	60
13	MeOH	L6	$\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$	21	17	38
14	MeOH	L7	$\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$	34	21	55
15	MeOH	L8	$\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$	0	0	0
16	MeOH	L3	$\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$	38	0	38
17	MeOH	L3	$[\text{Rh}(\text{cod})]\text{Cl}_2$	58	0	58
18	MeOH	L3	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	33	0	33
19	MeOH	L3	$\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	35	0	35
20	MeOH	L3	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$	70	0	70
21	MeOH	L3	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$	10	62	72

a. Reaction conditions: Styrene (1 mmol), 4-aminophenol (1 mmol), Rh precursor (0.005 mmol), ligand (0.025 mmol), solvent (5 mL),  $\text{H}_2 : \text{CO} = 3 : 1$ , 4 MPa, 100 °C, 20 h; b. Isolated yield

以 THF 和 MeCN 为溶剂时, 只得到(2a) 产物, 苯乙酮的收率分别为 83% 和 67%. 之后, 研究了不同的醇作为溶剂. 当以 MeOH 为溶剂时, 氢氨甲基化产物 1a 的收率为 43%, 未得到产物(2a). 接下来, 以 EtOH、*n*-PrOH、*i*-PrOH 和 *t*-BuOH 为溶剂时, (1a) 收率从 35% 下降到 5%, 仍未得到产物(2a) (表 1, entries 5–8). 结果表明, 当以醇为溶剂时, 没有苯乙酮(2a) 产物, 且随着烷基碳原子数的增加, (1a) 的收率逐渐降低. 因此选择甲醇作为溶剂筛选其他反应条件.

接下来, 以甲醇为溶剂测试不同配体(L1–L8) 的影响, 结果如表 1 (entries 9–15) 所示. 当以 L2 (三(4-甲氧基苯基) 膦) 为配体时, 氢氨甲基化产物(1a) 的收率为 55%, 未得到产物苯乙酮(2a). 以 L3 (三(3-甲氧基苯基) 膦) 为配体时, (1a) 的收率最高, 达到 66%, 未得到产物(2a). 当使用 L4 (三(2-甲氧基苯基) 膦) 作为配体时, 总收率下降到 66%. 亚磷酸配体也广泛应用于羰基化反应中, 所以当使用 L5 (三苯基亚磷酸) 作为配体时, (1a) 的收率为 60%, 没有得到产物(2a). 之后, 使用空间位阻较大的配体 L6 (1,3,5,7-四甲基-2,4,8-三氧基-6-苯基-6-磷) 和 L7 (1,3-双(二苯基磷) 丙烷), 得到(1a) 的产率分别为 21% 和 34%, (2a) 的产率分别为 17% 和 21%, 表明空间位阻较大的配体对反应有不利影响. 特别是, 当使用 L8 (丁基二-1-金刚酰基膦) 作为配体时, 没有得到任何产物. 对比以上实验结果可以看出, 当使用 L3 时, 反应的

选择性和总收率最高. 因此, 选择 L3 作为配体进行其他条件的筛选.

为了提高该反应的选择性和反应性, 以 MeOH 为溶剂, L3 为配体, 研究了几种不同的催化剂前体 (表 1, entries 16–20). 结果表明, 当采用 Rh(cod)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>、[Rh(cod)]Cl<sub>2</sub>、[Cp\*RhCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>、RhCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O 等不同的催化剂前体时, 氢氨甲基化产物(1a) 的收率大致相等, 没有得到苯乙酮产物(2a). 然而, 当使用 RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 作为催化剂前体时, 产物(1a) 的收率提高到 70%, 未得到产物(2a), 表明该反应获得了高选择性和高反应活性的氢氨甲基化产物. 由于 RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 中存在配体 PPh<sub>3</sub>, 因此推测催化剂前体中的配体可能对选择性和反应性有积极影响. 当不加入 L3 时, (1a) 的收率下降到 10%, (2a) 的收率为 62%. 因此, 可能是由于 RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 和 L3 中的配体 PPh<sub>3</sub> 的协同作用导致了该反应具有较高的反应活性和选择性. 因此, 进一步使用 RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 作为催化剂前体.

## 2.2 添加剂及其含量的影响

添加剂在有机合成反应中起着至关重要的作用. 因此, 对包括酸和碱在内的几种不同添加剂的效果进行了测试, 如表 2 所示. 结果表明, 当使用酸作为添加剂时, 产物(2a) 的收率为 0 (表 2, entries 1–8), 表明在酸性条件下只发生了氢氨甲基化反应, 其中不同酸性添加剂的 pH 顺序为: *P*-TSA < 5-ClSA < C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COOH < CH<sub>3</sub>COOH < C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>COOH < C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>COOH <

表 2 添加剂及其含量的影响<sup>a</sup>

Table 2 The effects of additives and the amount of additive<sup>a</sup>

Entry	Additive	Amount /%(Mole Fraction)	Yield(1a)/%	Yield(2a)/%	Total yield <sup>b</sup> /%
1	H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	20	30	0	30
2	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> COOH	20	33	0	33
3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> COOH	20	38	0	38
4	CH <sub>3</sub> COOH	20	82	0	82
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOH	20	55	0	55
6 <sup>c</sup>	5-ClSA	20	43	0	43
7 <sup>d</sup>	<i>P</i> -TSA	20	13	0	13
8 <sup>e</sup>	H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub> / 5-ClSA	20	68	0	68
9 <sup>f</sup>	DBU	20	0	92	92
10	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	20	0	65	65
11	CH <sub>3</sub> COOH	10	41	0	41
12	CH <sub>3</sub> COOH	30	44	0	44

a. Reaction conditions: Styrene (1 mmol), 4-aminophenol (1 mmol), RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (0.005 mmol), L3 (0.025 mmol), MeOH (5 mL),

H<sub>2</sub>: CO=3 : 1, 4 MPa, 100 °C, 20 h; b. Isolated yield; c. 5-ClSA: 5-chlorosalicylic acid; d. *P*-TSA: *p*-toluenesulfonic acid; e. 5%(Mole Fraction)H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>, 10%(Mole Fraction) 5-ClSA; f. DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene.

H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>. 首先, 当使用酸性较低的H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>作为添加剂时, 产物(1a)的收率为30%, 反应活性降低. 当使用C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>COOH、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>COOH和CH<sub>3</sub>COOH作为添加剂时, 可以看到, 随着添加剂酸度的增加, 产物(1a)的收率从33%增加到82%. 特别是当以CH<sub>3</sub>COOH为添加剂时, 产物(1a)的收率最高. 之后继续增加添加剂的酸度, 例如使用C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COOH、5-ClSA和*P*-TSA作为添加剂, (1a)的收率从82%下降到13%. 此外还尝试使用5% H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>和10% 5-ClSA等混合酸作为添加剂, 结果表明(1a)的收率为68%, 总收率下降. 相应地也考察了两种不同类型碱的影响(表2, entries 9-10). 结果表明, 当使用碱作为添加剂时, 只得到苯乙酮(2a), 表明在碱存在下不会发生氢氨甲基化反应. 可以看出, 当以弱碱性的有机碱DBU作为添加剂时, (2a)的收率高达92%, 而当以碱性较强的无机碱K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>作为添加剂时, (2a)的收率降低到63%,

这些结果表明, 添加剂的碱性影响了反应的活性.

以上实验结果表明, 该催化体系存在一个最佳的pH值范围, 从而导致反应在氢氨甲基化或获得苯乙酮的反应间有选择性. 因此, 以CH<sub>3</sub>COOH作为添加剂进一步考察了添加剂用量对反应的影响, 如表2(entries 11-14)所示. 结果表明, 当添加剂CH<sub>3</sub>COOH的添加量减少到10%(摩尔分数)时, 产物(1a)的收率下降到41%. 同样, 当CH<sub>3</sub>COOH的添加量提高到30%(摩尔分数)时, 产物(1a)的收率下降到44%. 表明增加或减少添加剂的用量都会降低反应的反应活性. 因此, 为了保证反应的高选择性和高反应性, 确定了最佳的添加剂用量为20%(摩尔分数).

### 2.3 温度和压力的影响

进一步考察了温度和压力对反应的影响, 结果如表3所示. 首先, 当温度为60 °C时, 未得到氢氨甲基化反应产物(1a), 苯乙酮(2a)的收率为25%. 当温

表3 温度和压力的影响<sup>a</sup>

Table 3 The effects of temperature and pressure<sup>a</sup>

Entry	Additive	Temp./ °C	H <sub>2</sub> : CO /MPa	Yield(1a)/%	Yield(2a)/%	Total yield <sup>b</sup> /%
1	CH <sub>3</sub> COOH	60	3 : 1	0	25	25
2	CH <sub>3</sub> COOH	80	3 : 1	0	51	51
3	CH <sub>3</sub> COOH	120	3 : 1	38	0	38
4	CH <sub>3</sub> COOH	100	2 : 2	53	0	53
5	CH <sub>3</sub> COOH	100	1 : 3	38	0	38
6	CH <sub>3</sub> COOH	100	1.5 : 1.5	41	0	41

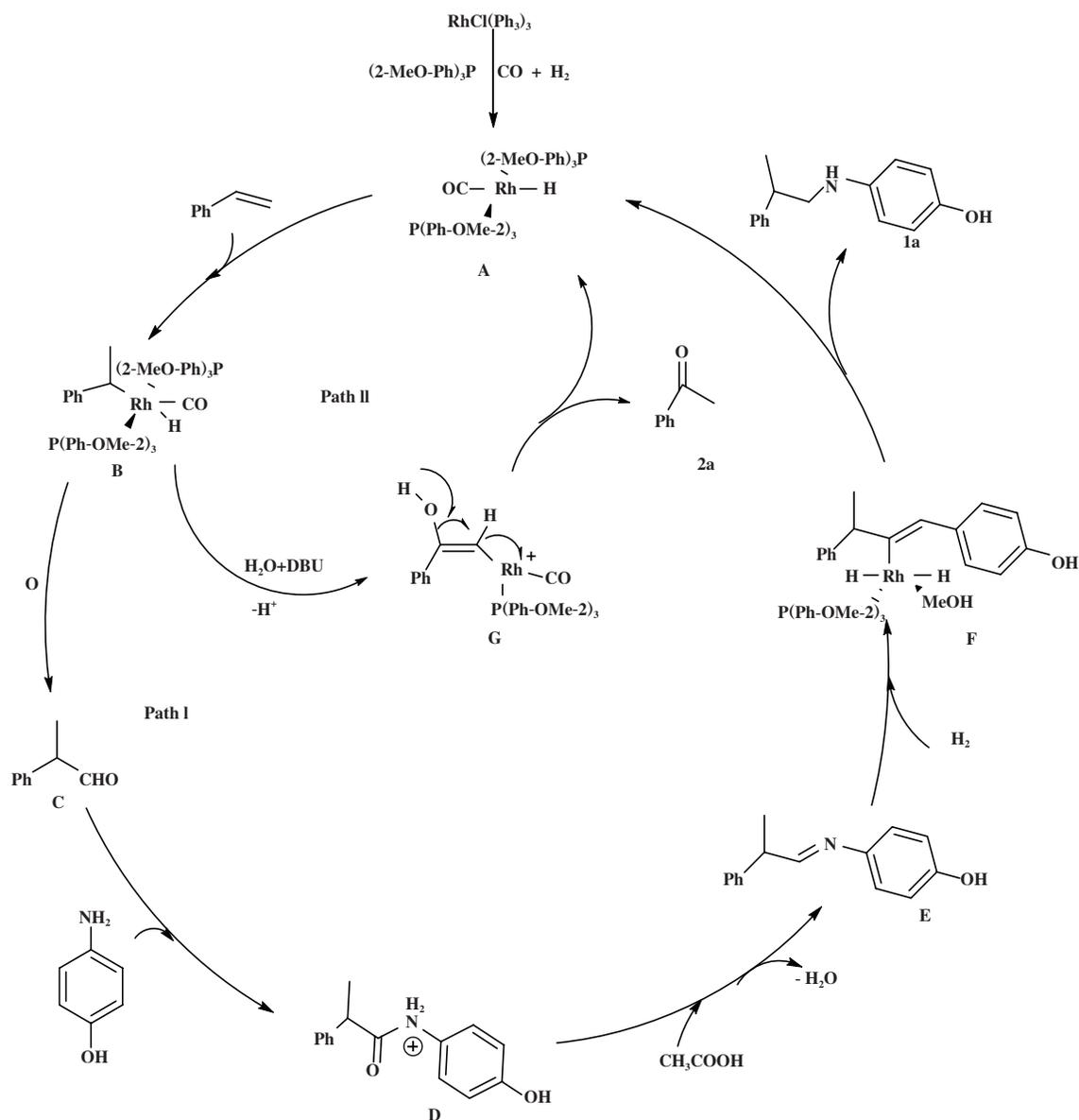
a. Reaction conditions: Styrene (1 mmol), 4-aminophenol (1 mmol), RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (0.005 mmol), L3 (0.025 mmol), MeOH (5 mL), 20 h;

b. Isolated yield.

度提高到80 °C时, 仍未得到产物(1a), 苯乙酮(2a)的收率提高到51%. 当温度继续提高到120 °C时, (1a)的收率较100 °C时下降到38%, 未得到(2a)产物. 这说明低温条件下不利于氢氨甲基化产物(1a)的形成, 温度过低或过高都会降低反应的活性, 所以最优反应温度是100 °C. 最后, 考察了合成气压力的影响. 当总压强为4 MPa且H<sub>2</sub> : CO的比率为2 : 2时, 产物(1a)的收率为53%. 改变H<sub>2</sub> : CO的比率为1 : 3时, 产物(1a)的收率下降至38%. 接下来, 当总压强下降至3 MPa且H<sub>2</sub> : CO的比率是1.5 : 1.5时, 产物(1a)的收率为41%. 可以看出, 当氢气含量较高时导致产生更多的氢氨甲基化产物(1a). 由此可知, 最佳反应压力为4 MPa, 且H<sub>2</sub> : CO比为3 : 1.

### 2.4 可能反应的机理

基于以上实验结果并结合文献报道<sup>[9]</sup>, 提出了苯乙烯与4-氨基苯酚的氢氨甲基化反应可能的机理, 如图示2所示. 由于4-氨基苯酚具有胺基和羟基官能团的特性, 有两种可能的途径. 首先, 铑前体、配体和合成气形成的配合物A催化苯乙烯反应生成中间产物B, 然后中间产物B经过氢甲酰化反应生成产物C. 之后, 中间体C与4-氨基苯酚缩合得到中间产物D. 然后, 当以CH<sub>3</sub>COOH为添加剂时, 通过路径I反应得到氢氨甲基化产物(1a), 中间产物D脱水生成亚胺产物E, 之后亚胺E被氢还原生成产物(1a), 活性催化剂进入下一个催化反应循环. 当碱作为添加剂时, 反应遵循路径II, 由于溶剂中存在水和操作



图式2 苯乙烯与4-氨基苯酚氢化氨甲基化的可能机理

Scheme 2 Possible mechanism of hydroaminomethylation of styrene with 4-aminophenol

过程中微量的氧, 中间产物G形成, 且利用有机碱DBU可获得更多的苯乙酮产物. GC-MS分析证实, 用苯胺取代4-氨基苯酚得到的酰胺和苯乙酮相似. 在还原气氛下合成苯乙酮产品无疑将为酮类有机化合物及其中间体的合成提供新的思路和方法.

### 3 结论

综上所述, 我们建立了一个高效的催化体系, 在羰基化反应中实现了苯乙烯与4-氨基苯酚的高反应性和高选择性调控. 通过考察溶剂、催化剂前体、配体、添加剂及合成气比例对反应的影响, 确

定了最优反应条件. 当使用酸作为添加剂时, 主要发生氢氨甲基化反应生成胺, 产物收率最高可达82%. 然而, 当使用碱作为添加剂时, 该反应主要生成苯乙酮, 收率为92%, 这与氧化条件下烯烃发生Wacker氧化反应生成酮不同, 在还原条件下也得到了苯乙酮. 最后, 预测了苯乙烯与4-氨基苯酚可能的反应机理, 说明了两种不同的反应途径.

### 参考文献:

- [1] a. Selander N, Szabo K. Catalysis by palladium pincer comp-

- lexes[J]. *Chem Rev*, 2011, **111**(3): 2048–2076.
- b. Yang Shu-qing(杨淑晴), Liu Ye(刘晔). Preparation of acylhydrazines via carbonylation and their applications as intelligent materials(酰肼类化合物的羰基化制备及其在智能材料合成中的应用)[J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2021, **35**(5): 456–470.
- [2] a. Enthale S, Company A. Palladium-catalysed hydroxylation and alkoxylation[J]. *Chem Soc Rev*, 2011, **40**(10): 4912–4924.
- b. Sun Ze-ping(孙泽平), Wu Jian-bing(武建兵), Li Peng(李鹏), et al. Effect of citric acid modification of ZSM-5 zeolite on vapor-phase dimethoxymethane carbonylation (柠檬酸处理对 ZSM-5 分子筛甲缩醛气相羰基化性能的影响)[J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2021, **35**(1): 22–30.
- c. Cao Yan-wei(曹彦伟), Zhang Xue-hua(张雪华), He Lin(何林). Recent advance in synthesis of urea by oxidative carbonylation of amine(胺氧化羰基化合成脲的研究进展)[J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2020, **34**(2): 182–192.
- [3] a. Wu X, Neumann H, Beller M. Synthesis of heterocycles via palladium-catalyzed carbonylations[J]. *Chem Rev*, 2013, **113**(1): 1–35.
- b. Aisha-Nulahong(艾沙·努拉洪), Fang Ya-ping(方亚平), Gao Xi-ran(高希然), et al. Effect of ZSM-5 zeolites with different grains on carbonylation of syngas(不同晶粒 ZSM-5 沸石分子筛对合成气羰基化反应性能的影响)[J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2020, **34**(2): 105–115.
- [4] Wu X, Neumann H. Ruthenium and rhodium-catalyzed carbonylation reactions[J]. *ChemCatChem*, 2012, **4**(4): 447–458.
- [5] Etayo P, Vidal A. Rhodium-catalysed asymmetric hydrogenation as a valuable synthetic tool for the preparation of chiral drugs[J]. *Chem Soc Rev*, 2013, **42**(2): 728–754.
- [6] Fleischer I, Gehrtz P, Hirschbeck V, et al. Carbonylations of alkenes in the total synthesis of natural compounds[J]. *Synthesis*, 2016, **48**(11): 1573–1596.
- [7] Brezny A, Landis C. Recent developments in the scope, practicality, and mechanistic understanding of enantioselective hydroformylation[J]. *Acc Chem Res*, 2018, **51**(9): 2344–2354.
- [8] Kumar D, Vemula S, Cook G. Recent advances in the catalytic synthesis of  $\alpha$ -ketoamides[J]. *ACS Catal*, 2016, **6**(8): 4920–4945.
- [9] Chen C, Dong X Q, Zhang X. Recent progress in rhodium-catalyzed hydroaminomethylation[J]. *Org Chem Front*, 2016, **3**(10): 1359–1370.
- [10] Kalck P, Urrutigoity M. Recent improvements in the alkoxy-carbonylation reaction catalyzed by transition metal complexes[J]. *Inorg Chim Acta*, 2015, **431**: 110–121.
- [11] Gaydou M, Moragas T, Julia-Hernandez F, et al. Site-selective catalytic carboxylation of unsaturated hydrocarbons with CO<sub>2</sub> and water[J]. *J Am Chem Soc*, 2017, **139**(35): 12161–12164.
- [12] Sumino S, Fusano A, Fukuyama T, et al. Carbonylation reactions of alkyl iodides through the interplay of carbon radicals and Pd catalysts[J]. *Acc Chem Res*, 2014, **47**(5): 1563–1574.
- [13] Li W, Liu C, Zhang H, et al. Palladium-catalyzed oxidative carbonylation of N-allylamines for the synthesis of beta-lactams[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2014, **53**(9): 2443–2446.
- [14] Yamamoto Y, Radhakrishnan U. Palladium catalysed pronucleophile addition to unactivated carbon-carbon multiple bonds[J]. *Chem Soc Rev*, 1999, **28**(3): 199–207.
- [15] Müller T, Beller M. Metal-initiated amination of alkenes and alkynes[J]. *Chem Rev*, 1998, **98**(2): 675–704.
- [16] D'Alessandro D, Smit B, Long J. Carbon dioxide capture: Prospects for new materials[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2010, **49**(35): 6058–6082.
- [17] Clerici A, Cannella R, Panzeri W, et al. TiCl<sub>4</sub>/PhN<sup>2+</sup>-mediated radical addition of ethers to aldimines generated in situ under aqueous conditions[J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, **46**(48): 8351–8354.
- [18] Angelovski G, Eilbracht P. Synthesis of hydroquinone-, biphenol-, and binaphthol-containing aza macroheterocycles via regioselective hydroformylation and reductive amination[J]. *Tetrahedron*, 2003, **59**(41): 8265–8274.
- [19] Quach T, Batey R. Ligand- and base-free copper(II)-catalyzed C–N bond formation: Cross-coupling reactions of organoboron compounds with aliphatic amines and anilines[J]. *Org Lett*, 2003, **5**(23): 4397–4400.
- [20] Gurak J, Tran V, Sroda M, et al. N-alkylation of 2-pyridone derivatives via palladium(II)-catalyzed directed alkene hydroamination[J]. *Tetrahedron*, 2017, **73**(26): 3636–3642.
- [21] Amer M, Aziz M, Sheha, et al. Recent advances in chemistry and pharmacological aspects of 2-pyridone scaffolds[J]. *J Saudi Chem Soc*, 2021, **25**: 101259–101304.
- [22] Behr A, Levikov D, Nürenberg E. Rhodium catalyzed one-step hydroamidation of cyclopentadiene and dicyclop-

- entadiene[ J ]. *Catal Sci Technol*, 2015, **5**(5): 2783–2787.
- [ 23 ] Cousin K, Vanbésien T, Monflier E, *et al.* One pot synthesis of aminohydroxylated triglycerides under aqueous biphasic conditions[ J ]. *Cata Commun*, 2019, **125**: 37–42.
- [ 24 ] Behr A, Levikov D, Nürenberg E. Rhodium-catalyzed hydroaminomethylation of cyclopentadiene[ J ]. *RSC Adv*, 2015, **5**(75): 60667–60673.
- [ 25 ] Oliveira D, Gutiérrez M, Villarreal J, *et al.* Sustainable route to biomass-based amines: Rhodium catalyzed hydroaminomethylation in green solvents[ J ]. *Appl Catal A*, 2019, **574**: 97–104.
- [ 26 ] Briggs J, Klosin J, Whiteker G. Synthesis of biologically active amines via rhodium-bisphosphite-catalyzed hydroaminomethylation[ J ]. *Org Lett*, 2005, **7**(22): 4795–4798.
- [ 27 ] Ahmed M, Seayad A, Jackstell R, *et al.* Amines made easily: A highly selective hydroaminomethylation of olefins[ J ]. *J Am Chem Soc*, 2003, **125**(34): 10311–10318.
- [ 28 ] Huang L, Arndt M, Goossen K, *et al.* Late transition metal-catalyzed hydroamination and hydroamidation[ J ]. *Chem Rev*, 2015, **115**(7): 2596–2697.
- [ 29 ] Reppe W, Vetter H. Synthesen mit metallcarbonylwas-serstoffe[ J ]. *Justus Liebigs Ann Chem*, 1953, **582**: 133–139.
- [ 30 ] Rische T, Kitsos B, Eilbracht P. Selective one-pot synthesis of symmetrically and unsymmetrically substituted amines via rhodium catalysed multiple alkylations of ammonia or primary amines under hydroformylation conditions[ J ]. *Tetrahedron*, 1998, **54**: 2723–2742.
- [ 31 ] Wang Y, Luo M, Li Y, *et al.* The catalytic hydroaminomethylation of long chain alkenes with dimethylamine in aqueous-organic two-phase system[ J ]. *Appl Catal A*, 2004, **272**(1/2): 151–155.
- [ 32 ] Fuchs S, Steffen M, Dobrowolski A, *et al.* Secondary diamines as a monomer from bis-hydroaminomethylation of industrial cyclic dienes[ J ]. *Catal Sci Technol*, 2017, **7**(21): 5120–5127.
- [ 33 ] Zheng Z, Wang L. One-Pot synthesis of N-arylated amines by hydroaminomethylation of 2,5-dihydrofuran with aromatic amines[ J ]. *Synthesis*, 2019, **51**(7): 1585–1594.
- [ 34 ] Khan S, Bhanage B. Selective hydroaminomethylation of olefins using simple and efficient Rh-phosphinite complex catalyst[ J ]. *Appl Organomet Chem*, 2013, **27**(12): 711–715.
- [ 35 ] Seidensticker T, Vosberg J, Ostrowski K, *et al.* Rhodium-catalyzed bis-hydroaminomethylation of linear aliphatic alkenes with piperazine[ J ]. *Adv Synth Catal*, 2016, **358**(4): 610–621.
- [ 36 ] Fuchs S, Rösler T, Grabe B, *et al.* Synthesis of primary amines via linkage of hydroaminomethylation of olefins and splitting of secondary amines[ J ]. *Appl Catal A*, 2018, **550**: 198–205.
- [ 37 ] Oliveira K, Carvalho S, Duarte M, *et al.* Phospholes as efficient ancillaries for the rhodium-catalyzed hydroformylation and hydroaminomethylation of estragole[ J ]. *Appl Catal A*, 2015, **497**: 10–16.
- [ 38 ] Crozet D, Kefalidis C, Urrutigoity M, *et al.* Hydroaminomethylation of styrene catalyzed by rhodium complexes containing chiral diphosphine ligands and mechanistic studies: Why is there a lack of asymmetric induction?[ J ]. *ACS Catal*, 2014, **4**(2): 435–447.
- [ 39 ] Zheng X, Xu K, Zhang X. Highly selective bisphosphine ligands for asymmetric hydroformylation of heterocyclic olefins[ J ]. *Tetrahedron Lett*, 2015, **56**(9): 1149–1152.
- [ 40 ] Xu T, Alper H. Pd-catalyzed chemoselective carbonylation of aminophenols with iodoarenes: Alkoxy-carbonylation vs aminocarbonylation[ J ]. *J Am Chem Soc*, 2014, **136**(49): 16970–16973.
- [ 41 ] Xu T, Sha F, Alper H. Highly ligand-controlled regioselective Pd-catalyzed aminocarbonylation of styrenes with aminophenols[ J ]. *J Am Chem Soc*, 2016, **138**(20): 6629–6635.
- [ 42 ] Sharma M, Sarmah B, Bhattacharya P, *et al.* Dicarboxylrhodium(I) complexes of aminophenols and their catalytic carbonylation reaction[ J ]. *Appl Organomet Chem*, 2007, **21**(4): 255–263.
- [ 43 ] Noujima A, Mitsudome T, Mizugaki T, *et al.* Gold nanoparticle-catalyzed cyclocarbonylation of 2-aminophenols[ J ]. *Green Chem*, 2013, **15**(3): 608–611.
- [ 44 ] Liu B, Yin M, Gao H, *et al.* Synthesis of 2-aminobenzoxazoles and 3-aminobenzoxazines via palladium-catalyzed aerobic oxidation of o-aminophenols with isocyanides[ J ]. *J Org Chem*, 2013, **78**(7): 3009–3020.
- [ 45 ] Neumann K, Lindhardt A, Andersen B, *et al.* Access to 2-(het)aryl and 2-styryl benzoxazoles via palladium-catalyzed aminocarbonylation of aryl and vinyl bromides[ J ]. *Org Lett*, 2015, **17**(9): 2094–2097.
- [ 46 ] Zhang Z, Kumamoto Y, Hashiguchi T, *et al.* Wacker oxidation of terminal alkenes over ZrO<sub>2</sub>-supported Pd nanoparticles under acid- and cocatalyst-free conditions[ J ]. *ChemSusChem*, 2017, **10**(17): 3482–3489.

## The Hydroaminomethylation of Styrene with 4-Aminophenol

ZHENG Zhi-wen , WANG Lai-lai \*

( *State Key Laboratory for Oxo Synthesis and Selective Oxidation, Lanzhou Institute of Chemical Physics,  
Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China* )

**Abstract:** It is easy for hydroaminomethylation (HAM) to synthesize valuable amines from simple olefins, amines and syngas in one-pot and with high atom economy efficiency. However, 4-aminophenol, as a special reaction substrate owing to the presence of a phenolic hydroxyl group, may show unexpected results in the HAM. Herein, we studied the HAM of 4-aminophenol. By screening the reaction parameters, an efficient catalyst system has been found as follows: using methanol as a solvent, tris(3-methoxyphenyl)phosphine as a ligand,  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  as a catalyst precursor, syngas pressure 4 MPa ( $\text{H}_2 : \text{CO} = 3 : 1$ ), temperature of 100 °C, and reaction time of 20 hours. Interestingly, when  $\text{CH}_3\text{COOH}$  was used as an additive, the product 4-[(2-phenylpropyl)amino]phenol of the HAM was obtained in the yield of 82%. When DBU was used as an additive, the product (2a), that is acetophenone, was obtained in the yield of 92%. Finally, the possible mechanism of this reaction has been proposed.

**Key words:** styrene; 4-aminophenol; hydroaminomethylation; acetophenone; selectivity