分子氧氧化法合成 ϵ -己内酯的研究进展

袁浩然, 汪玲瑶, 杜仁峰, 姚加, 李浩然*

浙江大学化学系, 杭州 310027

*通讯作者, E-mail: lihr@zju.edu.cn

收稿日期: 2019-10-11; 接受日期: 2019-11-12; 网络版发表日期: 2020-01-03

摘要 内酯化合物在医药、高分子等领域都有重要的应用。其中 ϵ -己内酯是生物可降解材料聚己内酯(poly(ϵ -caprolactone))的单体以及聚酯的改性剂, 目前年产量近10万吨, 未来前景广阔。本文主要介绍了本课题组在分子氧氧化法合成内酯化合物特别是 ϵ -己内酯方面所做的工作, 以及国内外关于内酯化合物合成的研究进展以及展望。本课题组在传统的Baeyer-Villiger氧化环酮化合物制备内酯产物的研究基础上加以改进, 分别从环己酮、K/A油(环己酮和环己醇的混合物)、环己烷出发, 以氧气为氧化剂, 一步反应得到 ϵ -己内酯, 较传统Baeyer-Villiger氧化法更加简单、高效、绿色环保, 具有潜在的工业发展前景。

关键词 氧气氧化, 内酯化合物, 环己酮, K/A油, 环己烷

1 引言

由于化石能源(石油、煤、天然气)都是碳氢化合物, 而人类生活中所需要的化学产品绝大部分都是醇、酯、酸、醛、醚等含氧有机物。图1表示的是从化石能源到部分人造聚合物的工艺路线简图。从图中可以看出, 氧化反应在化工产业链中有着举足轻重的地位, 由于传统无机氧化剂如 KMnO_4 、 KClO_3 、 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 以及有机过氧酸等在完成氧化反应的同时也一直伴随着污染环境、安全风险等问题。因此, 利用清洁、低廉的空气或氧气来代替传统高价贵金属、强酸氧化剂、过氧化物等化合物作为未来化工生产中的氧源是化学工作者汲汲以求的目标^[1-8]。

随着全球对大环内酯抗生素和生物可降解塑料的需求越来越强, 内酯化合物的全球产量正在逐年增加。其中聚 ϵ -己内酯(PCL)是目前市场上具有良好生物降

解性和兼容性的聚合材料之一, 现广泛应用在药物载体、增塑剂、可降解塑料、纳米纤维纺丝、塑形材料的生产与加工等领域^[9,10]。根据QYResearch机构统计, 2017年全球 ϵ -己内酯(PCL单体)的产量为8.64万吨, 2014年全球 ϵ -己内酯的市场价值达到2.8亿美元, 其中主要的生产厂家为柏斯托、大赛璐、巴斯夫等欧洲及日本企业, 中国目前对 ϵ -己内酯的需求主要依赖于进口^[11-13]。目前工业上合成 ϵ -己内酯的主要方法均为1899年由德国诺贝尔奖获得者Adolf von Baeyer与他的学生Victor Villiger共同提出的Baeyer-Villiger氧化法, 此方法合成的内酯收率高、效果好, 已经被推广到内酯、酚、酸酐等化合物的有机合成领域中(图2)^[14,15]。

据报道, 瑞典柏斯托公司和日本大赛璐^[16-19]公司采用的均是Baeyer-Villiger氧化法, 原理是先通过氧化方法制备一定浓度的过氧酸, 第二步以过氧酸为氧化

引用格式: Yuan H, Wang L, Du R, Yao J, Li H. Research progress on the aerobic synthesis of ϵ -caprolactam. *Sci Sin Chim*, 2020, 50: 245–258, doi: 10.1360/SSC-2019-0125

图1 从化石燃料到主要化学产品的路线工艺简图(网络版彩图)

Figure 1 Reaction routes from fossil fuels to partial chemical products (color online).

剂氧化环己酮得到 ϵ -己内酯. 两公司的区别是, 柏斯托公司以乙酸为底物, 以70%浓度的过氧化氢水溶液为氧化剂制备过氧乙酸, 最终过氧乙酸氧化环己酮得到 ϵ -己内酯和乙酸, 从物料平衡的角度看, 乙酸前后的量可以视为不变. 大赛璐公司则以乙醛或丙醛为底物, 以1~5 MPa的氧气为氧化剂制备过氧酸, 过氧酸氧化酮的最终产物为 ϵ -己内酯和相应的酸, 乙醛和丙醛作为牺牲剂. 也有部分企业报道采用非Baeyer-Villiger氧化法合成, 比如巴斯夫公司公开专利^[20], 采用的是用环己酮氧化的副产物6-羟基己酸为原料, 分子内酯化生成 ϵ -己内酯, 但产量相对较小. 随着人类生活对内酯类化合物的需求越来越大, 生产内酯类化合物的工艺也亟待改进. 目前工业Baeyer-Villiger氧化的氧化剂主要是过氧酸或者高浓度的过氧化氢, 而这些氧化剂在制备、储存、反应过程中都对安全生产要求很高^[9,21]. 针对此问题, 本文介绍了目前国内外合成 ϵ -己内酯在氧化剂或氧化工艺改善方面的进展以及本课题组在此方面的工作.

2 国内外 ϵ -己内酯合成现状简述

针对工业上现存的Baeyer-Villiger氧化法中氧化剂的改良, 近年来, 寻找清洁、安全、经济的氧化剂代替传统过氧酸的工作也越来越多. 图3展示的是目前合成 ϵ -己内酯的主要工艺, 可以看出, 由于未来化工生产中对于原子经济性以及副产物清洁环保的要求越来越高, 过氧化氢和氧气作为Baeyer-Villiger反应的替代氧化剂是学者们研究的重要目标.

2.1 过氧化氢氧化法合成 ϵ -己内酯

在用过氧化氢作为氧化剂时, 研究的方向主要有两个: 直接氧化法和间接氧化法. 直接氧化法是研究过氧化氢参与Baeyer-Villiger反应制备内酯化合物的主要方法, 报道的反应较多. 根据其机理的不同可以分为两类: 一类是经过“Criegee中间体”重排得到内酯的反应; 第二类是在经过环酮过氧化物二聚体重排得到内酯的反应(图4). 第一类反应主要是通过Lewis酸催

图2 Baeyer-Villiger氧化法应用领域的概图(网络版彩图)
Figure 2 Application fields of Baeyer-Villiger oxidation (color online).

化活化酮羰基或者过氧化氢直接反应, 典型的工作有 Corma等^[22-24]报道的Sn-beta沸石、Sn/Si沸石、Sn-MCM-41催化低浓度过氧化氢水溶液(35 wt%)氧化环

酮化合物得到相应的内酯, 化学选择性好、效率较高, 但催化剂制备相对复杂, 过氧化氢利用率较低. 第二类反应的典型工作是Berkessel等^[25]发现在六氟异丙醇(HFIP)中对甲苯磺酸可以催化50 wt%浓度的过氧化氢溶液氧化环己酮得到己内酯, 并且对其非经典的反应机理进行了解释. 此反应不足之处在于所需的过氧化氢浓度较高, 运输、反应过程中具有安全隐患, 另外溶剂成本过高.

间接氧化法是用过氧化氢溶液先与牺牲剂反应生成具有更高氧化活性的过氧化物, 过氧化物再氧化酮得到内酯, 如Ruiz团队^[26]利用金属氢氧化物 $M(OH)_x$ 作为催化剂, 在苯甲腈溶液中, 先通过 H_2O_2 溶液与苯甲腈反应生成苯甲亚胺过氧酸, 苯甲亚胺过氧酸再氧化环酮得到内酯. 过氧化氢间接氧化法优点是氧化效率高、选择性好, 缺点是需要牺牲剂、过氧化氢的利用率低, 从而增加了成本. 除了过氧化氢作为氧化剂的研究外, 氧气作为活性氧利用率更高以及经济性更优的氧化剂, 越来越受到人们的关注.

2.2 氧气氧化法合成ε-己内酯

廉价、清洁的氧气是作为氧化剂的最理想目标, 但由于氧气直接氧化酮类化合物活性很低, 因此一般

图3 目前ε-己内酯的主要合成路径(网络版彩图)
Figure 3 Main synthesis methods of ε-caprolactone (color online).

图4 过氧化氢氧化环己酮得到ε-己内酯的两种主要机理
Figure 4 Two mechanisms for the ε-caprolactone synthesis from cyclohexanone using hydrogen peroxide.

在Baeyer-Villiger反应中利用氧气作为氧化剂时,需要添加额外的牺牲剂原位产生能够氧化酮到内酯的活性氧化剂.目前,实现氧气氧化酮到内酯的反应策略可分为三种(图3):第一种是氧气/苯甲醛法,这种方法在反应体系中一般添加2倍以上的苯甲醛作为牺牲剂,在反应中氧气首先氧化苯甲醛原位产生过氧苯甲酸,进一步过氧酸可氧化酮到内酯化合物.这种方法主要集中在催化剂的研究上,探索更加廉价、高效的催化剂来提高过氧酸的利用效率、降低苯甲醛的使用量.用于此类方法的金属催化剂主要有 Fe_2O_3 、Cu-MCM-41、水滑石、 $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ ^[27~30]等,非金属催化剂有石墨烯等碳材料^[31].第二类方法为氧气/仲醇法,此类方法需要添加过量的仲醇作为牺牲剂,利用氧气氧化仲醇产生过氧化氢,分步氧化酮得到内酯化合物.这种方法由日本科学家Ishii团队^[32]在2001年首先提出,利用环己醇为原位氧化生成过氧化氢的牺牲剂,以K/A油(环己醇、环己酮混合物)为底物,分为环己醇氧化以及环己酮氧化两步,在偶氮二异丁腈(AIBN)、N-羟基邻苯二甲酰亚胺(NHPI)、 InCl_3 的催化下高选择性地得到内酯化合物.此方法优点在于原料易得、操作安全、副产物少.但是此方法转化率过低、催化剂效率低,导致不能工业化推广.

前两者是利用化学氧化法合成ε-己内酯,在自然界中,有一群特殊细菌如鲍曼不动杆菌、节杆菌、诺卡氏菌等多种生物体内含有可以完成Baeyer-Villiger反应的生物转化酶^[33,34],它们可以实现直接利用空气中氧气作为氧化剂对酮类底物进行氧化得到酯类化合物.这类酶仅利用氧气中的一个氧进入酯分子中,另外一个氧原子变成水离去,因此这类酶被称为Baeyer-

Villiger单氧化酶(BVMO)^[35].根据酶的种类以及反应机理,BVMO又分为两类:黄素-5-磷酸(FMN)和辅酶NADPH催化型以及黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)和NADPH催化型.其中催化氧化环己酮制备ε-己内酯的BVMO又称为环己酮单氧化酶(CHMO),CHMO包含了还原酶和氧化酶两个部分,分别为NADPH和黄素腺嘌呤二核苷酸^[36].反应的原理是NADH先与黄素腺嘌呤二核苷酸反应形成还原态黄素,后者与氧气反应形成过氧化物中间体,过氧化物再氧化环己酮实现Baeyer-Villiger反应得到ε-己内酯,羟基黄素脱水后再回到FAD(图5).BVMO催化氧化酮制备内酯的效率,而且对映选择性好,但是生物氧化酶的催化空间收率很低,因此制约了它的产业化应用.

3 本课题组工作

综上所述,利用氧气作为氧化剂来实现Baeyer-Villiger反应高效地制备ε-己内酯还有很多问题要解决,其中氧气/苯甲醛方法待解决的问题主要是苯甲醛的利用率不高,目前文献报道需要添加苯甲醛的量主要为底物酮的2~3倍(摩尔),这给工艺路线带来很大的成本,另外用其他低成本的醛来代替苯甲醛参与反应得到的效率较低;K/A油氧化法尚在研究起步阶段,目前K/A油氧化得到的ε-己内酯收率不到10%,而且反应步骤多,中间处理较复杂.因此,如何解决上述氧气氧化中存在的难题以及开发更经济、环保的优势路线成为化学氧化领域的工作者需要面对的问题.针对上述问题,本课题组分别开发出以环己酮、K/A油、环己

图5 环己酮单氧化酶催化氧化环己酮的可能机理^[36]
Figure 5 Proposal mechanism for the oxidation of cyclohexanone catalyzed by CHMO^[36].

烷为底物, 以氧气为氧化剂, 经过一步氧化得到 ϵ -己内酯的工艺.

3.1 以环己酮为底物制备 ϵ -己内酯

目前在氧气参与的Baeyer-Villiger反应研究中, 大部分报道的是氧气/苯甲醛体系, 所采用的催化剂主要有金属氧化物、金属盐以及负载型金属氧化物^[24,37-40]. 随着环保在化工生产中的地位越来越重要, 为了避免重金属对环境的污染, 开发高效的非金属催化剂变得非常有意义. 目前分别有关于碳基催化剂(石墨烯)以及硅基催化剂(二氧化硅纳米棒)^[41]等非金属材料作为Baeyer-Villiger氧化催化剂的报道, 但非均相催化剂制备相对比较复杂、成本较高. NHPI是一种廉价的有机自由基引发剂, 常常用作烷烃、醇类等化合物氧化反应的辅助催化剂, 是一种经济环保的试剂. 本课题组^[42]利用NHPI作为催化剂, 以不同的醛类物质作为牺牲剂, 发现在无金属的参与下, NHPI能单独高效地催化氧气氧化环己酮得到 ϵ -己内酯, 具体的结果见表1.

从表1中可以看出, 多种芳香醛如苯甲醛、4-甲基苯甲醛、4-叔丁基苯甲醛、4-氟-苯甲醛、4-氯苯甲醛、3-氯-苯甲醛作牺牲剂时, 在1 atm氧气氛下, 10 mol%的NHPI催化环己酮氧化, 均可以有90%以上环己酮转化率及接近100%的 ϵ -己内酯选择性. 除了芳香醛外, 反应活性较低的脂肪醛如异丁醛、庚醛作为

牺牲剂时, 仍可以获得80%以上收率的 ϵ -己内酯, 由于部分脂肪醛相比于芳香醛更加经济易得, 这对于将此方法扩展到商业应用有积极的意义.

由于苯甲醛氧化过程中产生的活性氧化剂过氧苯甲酸不稳定, 易自分解为苯甲酸. 因此, 在报道的苯甲醛牺牲法中, 2~3倍当量的苯甲醛给反应体系增加了成本, 因此找到高效催化剂、提高苯甲醛利用率、减少苯甲醛的添加量是苯甲醛牺牲法的研究重点. 该工作对比了NHPI和其他金属以及碳催化剂的催化效率, 得到的结果如表2所示^[43-45]. 从表中的结果可以看出, 以NHPI为催化剂时, 当苯甲醛的加入量减少到底物的1倍当量时, 依然可以获得84%的 ϵ -己内酯收率, 苯甲醛的利用率达到84%, 高于其他碳基催化剂以及金属催化剂. 同时, 该工作以不同的酮作为底物, 发现均可以获得很高选择性的酯, 对于反应活性较低的脂肪酮, 反应转化率会有所降低, 这和其他催化剂的报道有类似的情况(表3).

另外, 对照实验发现, 当反应体系中不添加NHPI时, 反应4 h, 苯甲醛的转化率低于3%, 而在10 mol%的NHPI催化下, 经过4 h的反应, 苯甲醛的转化率可达100%, 实验说明NHPI可以大幅加快苯甲醛的氧化. 为了进一步了解反应过程, 该工作利用原位红外技术(*in-situ* IR)跟踪监测反应中化合物特征峰的变化情况(图6). 原位红外显示, 代表着苯甲酸特征峰(3260和

表1 不同的醛作牺牲剂条件下的环己酮Baeyer-Villiger氧化的情况^{a)} [42]

Table 1 Results of Baeyer-Villiger oxidation with different sacrificial reagents^{a)} [42]

序号	醛	时间 (h)	转化率 (%) ^{b)}	选择性 (%) ^{b)}
1	PhCHO	4.5	100	99.6
2	4-Me-PhCHO	8	100	99.9
3	4- <i>t</i> Bu-PhCHO	34	94.7	99.9
4	4-F-PhCHO	8	100	99.9
5	4-Cl-PhCHO	12	100	99.9
6	3-Cl-PhCHO	8	100	99.9
7	4-MeO-PhCHO	24	Trace	—
8	4-OH-3-NO ₂ -PhCHO	24	Trace	—
9	4-NO ₂ -PhCHO	24	Trace	—
10	2-OH-PhCHO	24	Trace	—
11	<i>i</i> Pr-CHO	18	93.3	91.1
12	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -CHO	18	81.6	99.6

a) 条件: 环己酮, 2.0 mmol; 1,2-二氯乙烷, 20 mL; 温度, 313 K; NHPI, 0.02 mol; 醛, 4.0 mmol. b) 转化率与选择性是基于气相内标法(联苯作为内标物)计算得出

表 2 不同催化剂催化活性的比较^{a)} [42]Table 2 Comparison of the activities of the different catalysts^{a)} [42]

序号	催化剂	PhCHO	温度 (°C)	收率 (%)	苯甲醛利用率 (%)
1	NHPI	200%	40	96	48
2	NHPI	150%	40	93	62
3	NHPI	100%	40	84	84
4	N-doped Carbon ^[43]	100%	50	34	34
5	Ketjen Black ^[31]	100%	50	61	61
6	Fe-MCM41 ^[44]	300%	25	77	26

a) 条件: 环己酮, 2.0 mmol; 1,2-二氯乙烷, 20 mL; 温度, 313 K; NHPI, 0.02 mol; 醛, 4.0 mmol

表 3 不同酮类化合物的氧化结果^{a)} [42]Table 3 Results for the oxidation of different ketones^{a)} [42]

序号	底物	产物	时间 (h)	转化率 (%)	选择性 (%)
1			4.5	100	99.6
2			8	97.8	99.9
3			8	100	94.6
4			18	94.2	95.5
5			18	92	99.9
6			18	91	99.9
7			18	14	99.3

a) 酮: 2.0 mmol; 溶剂: 二氯乙烷, 20 mL; NHPI, 0.02 mmol; 苯甲醛, 4.0 mmol; 温度, 313 K; 转化率与选择性是利用气相内标法计算得出

1740 cm^{-1})的强度随着时间越来越强, 表示反应体系中苯甲酸的量在一直增加, 而1700 cm^{-1} 处的特征峰强度先增加后减小, 可能是反应中间体过氧苯甲酸与苯甲醛、苯甲酸的羰基峰耦合作用的情况。在另外两组实验中, 用商业可得的间氯过氧苯甲酸氧化环己酮, 一组添加摩尔量10%的NHPI, 一组不添加催化剂, 反应4 h。对照实验结果表明, 添加NHPI的实验收率略少

于无NHPI的实验, 说明NHPI对过氧酸催化氧化环己酮没有促进作用(表4)。

由上所述, 该工作提出在苯甲醛作为牺牲剂条件下, NHPI催化氧气氧化环己酮得到ε-己内酯的机理。首先, 苯甲醛自氧化引发自由基反应, 产生的过氧苯甲酰自由基夺NHPI的羟基氢原子形成N-羟基邻苯二甲酰亚胺自由基和过氧苯甲酸, 产生自由基链增长过

图 6 NHPI催化氧气氧化环己酮反应的原位红外谱图(插图 为NHPI对苯甲醛转化率的影响)^[42] (网络版彩图)

Figure 6 In-situ IR spectra of the cyclohexanone oxidation catalyzed by NHPI (inset is the effect of NHPI on the benzaldehyde conversion) [42] (color online).

表 4 NHPI对间氯过氧酸氧化环己酮实验结果的影响^[42]

Table 4 Effects of NHPI on the oxidation of cyclohexanone by *m*-chlorobenzoic peroxide [42]

序号	催化剂	转化率 (%)	选择性 (%)
1	无	84	96
2	NHPI	78	96

a) 酮: 2.0 mmol; 溶剂: 二氯乙烷, 20 mL; NHPI, 0.02 mmol; 苯甲醛, 4.0 mmol; 温度, 313 K; 转化率与选择性是利用气相内标法计算得出

图 7 苯甲醛作为牺牲剂时NHPI催化氧气氧化酮类化合物的可能机理

Figure 7 Proposal mechanism for Baeyer-Villiger oxidation in NHPI-benzaldehyde system.

程, 而PINO进一步促进苯甲醛的氧化. 过氧苯甲酸再氧化酮类化合物发生Baeyer-Villiger反应得到相应的内酯(图7).

这项工作中, 在无金属催化剂协助条件下, NHPI

单独催化氧气氧化酮类化合物得到了相应的内酯, 而且实验证明, NHPI比所报道的其他金属催化剂和碳基催化剂具有更好的催化活性, 可以实现在添加与酮等当量的醛的情况下, 氧气氧化环己酮获得84%的 ϵ -己内酯收率.

3.2 以K/A油为底物制备 ϵ -己内酯

K/A油是化工生产中环己酮氧化得到的环己醇、环己酮混合物的统称. 2001年日本科学家Ishii等^[32]报道利用偶氮二异丁腈(AIBN)、NHPI和 InCl_3 作催化剂, 第一步AIBN、NHPI催化氧气氧化K/A油15 h得到环己酮和过氧化氢, 接着以 InCl_3 为催化剂, 催化氧化环己酮, 反应6 h, 最终K/A油转化率为23%, ϵ -己内酯的选择性为43%. 利用K/A油为原料氧化制备 ϵ -己内酯, 省去了K/A油的分离过程以及环己醇的氧化过程, 因此, K/A油氧化路线具有较好的工业前景. 但是目前K/A油氧化所研究的工作很少, 反应的转化率以及选择性偏低, 反应需分段进行, 操作较复杂.

我们发现以硝酸铈铵(CAN)和NHPI为催化剂, 在1,1,1,3,3,3-六氟异丙醇(HFIP)和乙腈为混合溶剂中, 无需分步操作, 可以通入氧气氧化K/A油一步得到 ϵ -己内酯^[45](图8). 表5是CAN-NHPI催化氧气氧化K/A油的反应结果, 从表中可以看出, 如果单独以HFIP作为反应溶剂, 反应不能进行, 这是由于在HFIP溶剂中, CAN-NHPI不能催化氧气氧化环己醇得到过氧化氢. 而生成的过氧化氢氧化环己酮生成 ϵ -己内酯则需要HFIP溶剂的帮助, 实验证明, 当乙腈与六氟异丙醇的质量比为1:6时, ϵ -己内酯的收率最高可达到41.4% (环己醇转化率46%, ϵ -己内酯选择性90%^[46]).

另外, 从表6可以看出, CAN催化过氧化氢与环己酮进行Baeyer-Villiger反应的过氧化氢利用率要高于之前报道的高效催化剂, 这表明CAN具有较Sn-Beta沸石、*p*-TsOH更好的催化活性.

关于CAN催化氧化的机理, 在过氧化氢氧化环己酮中, 它通常起到两种作用, 一是金属催化剂活化酮, Lewis酸与环己酮结合活化环己酮的羰基, 使得过氧化氢更容易进攻^[46]; 二是活化双氧水, 金属与双氧水结合形成活性更高的金属过氧化物 M-OOH , 再进攻酮羰基, 完成Baeyer-Villiger反应^[47]. 该工作发现, 当环己酮与CAN混合后, 环己酮的羰基红外吸收峰为 1700 cm^{-1} , 而环己酮的单独红外吸收峰在 1708 cm^{-1}

图8 CAN-NHPI催化氧气氧化K/A油一步反应得到ε-己内酯^[45]

Figure 8 One-pot reaction of K/A oil to ε-caprolactone catalyzed by CAN and NHPI ^[45].

(图9(a)), 红外吸收峰的偏移说明CAN中金属Ce⁴⁺可以活化环己酮的羰基。另外该工作对加入CAN的过氧化氢溶液进行红外检测, 发现了红外谱图中具有典型的Ce-OOH振动吸收峰(1433 cm⁻¹)^[48]以及CeO-OH(825 cm⁻¹)^[49]振动吸收峰(图9(b)), 说明金属Ce⁴⁺在活化环己酮羰基的同时也可以与过氧化氢反应生成更高活性的Ce-OOH。

Berkessel课题组^[25]曾报道在HFIP溶液中, Bronsted酸催化H₂O₂氧化环己酮得到的ε-己内酯是由过氧环己酮二聚体重排得到(图4), 该工作将过氧环己酮二聚体分离出来单独作为反应底物, 发现只有当CAN和6-羟基己酸同时加入反应液中时, 二聚体才可以顺利重排到ε-己内酯。而单独的CAN或者6-羟基己酸无法催化过氧环己酮二聚体发生重排反应。因此, 该工作猜测作为环己酮氧化的副产物, 6-羟基己酸在反应中也起到了至关重要的催化作用。另外, 该工作发现, 当6-羟基己酸与CAN混合后, 溶液的pH会减小, 说明6-羟基己酸的酸性会加强, 这可能是由于Ce⁴⁺与羟基氧以及羧基配位, 增加了6-羟基己酸电离出H⁺的能力。从而也增强了质子酸对环己酮氧化的催化能力(图10)。

表5 不同条件下催化氧化K/A油的结果^{a)}^[45]

Table 5 Results of the oxidation of K/A oil under different conditions^{a)} ^[45]

序号	催化剂 (mol%)	环己醇 (mmol)	环己酮 (mmol)	时间 (h)	CH ₃ CN (g)	环己醇转化率 (%)	酯选择性 (%)
1	3	10	15	24	5	30	—
2	5	10	15	25	5	34	98
	5	10	15	37	5	46	90
3	10	10	15	14	5	44	78
	10	10	15	50	5	87	67
4	15	10	15	24	5	42	73
5	5	10	0	24	5	27	11
6	5	10	10	24	5	28	41
7	5	10	15	24	5	44	66
8	10	10	15	24	0	—	—
9	5	10	15	24	10	10	52
10	15	10	15	24	35	35	13
11	5	0	15	24	5	20 ^{b)}	31

a) 反应条件: 环己醇, 10 mmol; HFIP, 30 g; O₂, 1 atm; 温度, 45℃; 转速, 600 r/min; 反应转化率、选择性由气相内标法计算得出, 内标物为联苯。b) 环己酮转化率

表6 不同催化剂催化过氧化氢氧化环己酮的实验结果^{a)}^[45]

Table 6 Results of the oxidation of cyclohexanone with different catalysts^{a)} ^[45]

序号	催化剂	H ₂ O ₂ 浓度	收率(%)	过氧化氢利用率(%)
1	无	30%	0	0
2	CAN	30%	74	49.3
3	<i>p</i> -TsOH ^[25]	50%	71	47.3
4	Sn-beta 沸石 ^[46]	35%	52	34.7

a) 反应条件: 环己酮, 2.5 mmol; HFIP, 10 g; H₂O₂, 3.25 mmol; 温度, 50℃; 转速, 600 r/min; 时间, 1 h

图 9 (a) 环己酮羰基的红外吸收峰(黑线)以及环己酮-CAN混合溶液的羰基吸收峰(红线); (b) CAN与过氧化氢混合溶液的红外吸收峰^[45] (网络版彩图)

Figure 9 (a) FTIR spectra of carbonyl groups of cyclohexanone (black, cyclohexanone; red, mixture of cyclohexanone and cerium nitrate); (b) FTIR spectra of the hydrogen peroxide and CAN ^[45] (color online).

图 10 不同CAN浓度的6-羟基己酸溶液的pH值^[45] (网络版彩图)

Figure 10 pH values of the solution of 6-hydroxyhexanoic acid with different concentrations of CAN ^[45] (color online).

综上所述,该工作提出了CAN-NHPI催化氧气氧化K/A油得到 ϵ -己内酯的完整机理,首先NHPI通过金属 $\text{Ce}^{4+}/\text{Ce}^{3+}$ 变价得到PINO,引发自由基反应,PINO夺环己醇的 α -H得到环己醇自由基,环己醇自由基与氧气反应得到环己醇过氧化物,进一步脱去过氧化氢得到环己酮。原位生成的过氧化氢与CAN共同催化氧化环己酮生成过氧化己酮二聚体,紧接着,二聚体重排会生成少量的6-羟基己酸,大量的二聚体在CAN和副产物6-羟基己酸的共同协助下重排得到 ϵ -己内酯(图11)。

3.3 以环己烷为底物制备 ϵ -己内酯

环己烷是工业上生产环己酮或者K/A油的原

料^[4,50-55],以前关于Baeyer-Villiger氧化制备 ϵ -己内酯的研究基本上集中在以环己酮或者K/A油为底物的反应上。在传统的工艺基础上,我们想进一步地缩减工艺,由于环己酮与K/A油一般是经过环己烷氧化得到的,因此我们设想整合环己烷氧化与环己酮的Baeyer-Villiger氧化,实现通过环己烷一步氧化得到 ϵ -己内酯^[56],这样就会大大缩减 ϵ -己内酯制备的整个工艺,节省大量的能耗以及分离过程。目前工业上环己烷氧化制备K/A油的主要方法有环烷酸钴法、硼酸氧化法以及无催化剂氧化法,转化率一般在3%~10%之间^[57]。然而钴盐和偏硼酸都无法催化氧气氧化环己酮得到内酯,最终该工作使用苯甲醛牺牲法成功使环己烷在氧气气氛下一步氧化得到 ϵ -己内酯。该工作分别比较了不同的溶剂以及醛牺牲剂对反应结果的影响,结果如表7所示,反应在1,2-二氯乙烷中表现最好,在两倍苯甲醛作为牺牲剂的条件下,反应24 h,环己烷的转化率为12.3%, ϵ -己内酯的选择性是77.3%, ϵ -己内酯与环己醇、酮的总选择性为92.2%。除了苯甲醛以外,其他芳香醛如间氯苯甲醛、对氟苯甲醛等在反应中有更好的表现,可能因为在氧化过程中,形成的3-氯-过氧苯甲酸、4-氟-过氧苯甲酸会形成分子内或者分子间氢键,从而降低过氧酸的自分解比例,提高了过氧酸的氧化活性。另外,更为廉价易得的脂肪醛如乙醛、叔丁醛在反应中也有类似效果,但是内酯的选择性不如在芳香醛中反应的选择性^[56]。

NHPI经常被用作烷烃氧化的自由基引发剂^[55-60],本工作比较了不同催化体系下环己烷氧化的效果(表8)。从表8中可以看出,在以脂肪醛为牺牲剂,非1,2-二

图 11 CAN-NHPI催化氧化K/A油得到ε-己内酯的可能机理图^[56] (网络版彩图)

Figure 11 Proposal mechanism of the oxidation of K/A oil to caprolactone with the catalysts of CAN and NHPI ^[56] (color online).

氯乙烷溶剂下, 反应的主要产物为K/A油, 从比较中可以得出, 环己烷一步氧化制备ε-己内酯需要具备两个条件: (1) 牺牲剂生成的过氧酸需要具有较高的氧化活性(过氧芳香酸氧化活性更高); (2) 溶剂1,2-二氯乙烷可以有效帮助过氧酸氧化环酮得到ε-己内酯, 可能

是因为二氯乙烷可以与中间体过氧酸产生氢键, 提高过氧酸的反应活性。

由于NHPI/苯甲醛催化氧化是典型的自由基反应, 为了进一步研究溶剂对自由基反应的影响, 该工作分别在1,2-二氯乙烷、乙腈、甲苯溶剂中配成0.01 M的NHPI和0.2 M苯甲醛的混合溶液, 三种溶液在40℃下搅拌30 min后, 立即用电子顺磁共振(EPR)仪器检测溶液中的自由基信号, 发现在1,2-二氯乙烷溶液中, PINO的信号最强, 在甲苯中PINO的信号最弱(图12)。这可能是由于1,2-二氯乙烷在反应条件下会产生少量氯自由基, 促进PINO的生成。而甲苯本身可以与PINO反应, 因而会大大降低溶液中PINO的浓度。目前在过氧化物与环酮发生BV反应中, 所报道的溶剂主要有: 1,2-二氯乙烷^[38]、1,1,1,3,3,3-六氟异丙醇^[26]、苯甲腈^[27]、乙酸乙酯^[61]、1,4-二氧六烷^[23]等, 其中苯甲腈作溶剂在反应过程中起到提供过氧活性物种的作用, 乙酸乙酯在反应中则充当脱水剂。而对1,2-二氯乙烷、六氟异丙醇等溶剂的效应, 研究甚少, 我们觉得可能与溶剂中卤素与过氧化物形成氢键, 提高过氧化物氧化环酮的活性有关。

综上所述, 该工作提出了首例氧气氧化环己烷一

表 7 不同条件下NHPI催化氧气氧化环己烷的反应结果^{a)}^[56]

Table 7 Results of the oxidation of cyclohexane catalyzed by NHPI under various condition^{a)} ^[56]

序号	溶剂	醛	转化率 (%)	醇选择性 (%)	酮选择性 (%)	酯选择性 (%)
1	1,2-二氯乙烷	—	0	0	0	0
2	1,2-二氯乙烷	—	0	0	0	0
3 ^b	1,2-二氯乙烷	苯甲醛	1.9	30.9	59.4	0
4	1,2-二氯乙烷	苯甲醛	12.3	5.6	9.3	77.3
5	乙腈	苯甲醛	6.1	28.7	35.3	27.2
6	乙酸乙酯	苯甲醛	3.2	26.3	30.2	30.5
7	甲苯	苯甲醛	0	0	0	0
8	1,2-二氯乙烷	3-氯-苯甲醛	15.0	2.1	3.3	85.4
9	1,2-二氯乙烷	4-氟-苯甲醛	14.3	6.3	7.1	80.4
10	1,2-二氯乙烷	乙醛	3.5	46.0	23.0	11.8
11	1,2-二氯乙烷	叔丁醛	6.6	24.6	54.8	15.8
12	1,2-二氯乙烷	庚醛	10.6	67.8	11.7	7.9

a) 反应条件: 温度, 40℃; 溶剂, 20 mL; 环己烷, 2.0 mmol; 苯甲醛, 4.0 mmol, 反应时间, 24 h. b) 无添加NHPI

图 12 不同溶剂中PINO的EPR信号强度^[56] (网络版彩图)
Figure 12 EPR signal intensity of PINO in various solvents ^[56] (color online).

步得到 ϵ -己内酯的方法, 对比本工艺与环己烷氧化常用的工艺可以发现该工艺反应条件温和、催化剂环境友好、反应的主要产物为内酯, 优点比较明显(表9). 该工作进一步提出了NHPI/苯甲醛体系氧气氧化环己烷得到 ϵ -己内酯的机理: 首先, 苯甲醛在氧气气氛中自氧化产生苯甲酰自由基, 引发反应, 苯甲酰自由基夺

NHPI中的羟基氢生成PINO, 形成自由基链增长过程. 苯甲酰自由基与氧气结合形成过氧苯甲酰自由基, 过氧自由基氧化环己烷生成环己醇与环己酮, 接着, 生成的环己酮与过氧苯甲酸发生Baeyer-Villiger反应、重排得到 ϵ -己内酯(图13).

4 总结与展望

本文分别介绍了目前利用绿色氧化剂(O_2 或 H_2O_2)实现Baeyer-Villiger氧化环己酮制备 ϵ -己内酯的国内外进展, 而以过氧化氢为氧化剂时, 主要介绍了以商业过氧化氢溶液(50%以下)为氧化剂的情况, 注重介绍了三种方法: Lewis酸(Sn基催化剂)催化法、质子酸(p -TsOH-HFIP)催化法以及过氧化氢间接(苯甲腈- H_2O_2)氧化法. 目前过氧化氢氧化环己酮制备 ϵ -己内酯的工艺研究比较成熟, 收率较高, 但也存在着催化剂制备较复杂、稳定性不好、成本较高等问题. 以氧气为氧化剂时, 主要介绍了三种方法: 氧气/苯甲醛牺牲法、

表 8 不同催化体系催化氧化环己烷的产物分布^[56]

Table 8 Product distribution of the oxidation of cyclohexane in different catalytic systems ^[56]

序号	催化体系	转化率 (%)	产物(选择性 (%))
1	Cu(OH) ₂ -乙醛(3 eq)-乙腈 ^[58]	4.5	K/A油(96.0)
2	Fe/CH ₃ COOH-庚醛(4 eq)-DCM ^[59]	11.0	K/A油(85.0)
3	NHPI-乙醛(1 eq)-乙腈 ^[60]	8.0	K/A油(100)
4	NHPI-苯甲醛(0.5 eq)-二氯乙烷	5.7	K/A油(21.0)己内酯(76.3)
5	NHPI-苯甲醛(1 eq)-二氯乙烷	7.5	K/A油(20.0)己内酯(77.2)
6	NHPI-苯甲醛(1.5 eq)-二氯乙烷	12.3	K/A油(19.8)己内酯(77.3)

表 9 不同的环己烷氧化方法性能的比较

Table 9 Comparison of the oxidation of cyclohexane in different catalytic systems

序号	指标	钴盐法 ^[62]	无催化剂氧化法 ^[63]	NHPI/苯甲醛法 ^[56]
1	催化剂	环烷酸钴	无	NHPI
2	转化率(%)	6.15	3.5-4	12
3	产物及收率(%)	K/A 油(82.9)	K/A油(78-80)	ϵ -己内酯(77.3)
4	操作温度(°C)	150~160	160~165	40
5	压力(MPa)	0.9	1.2	0.1

图 13 在苯甲醛存在下NHPI催化氧气氧化环己烷得到ε-己内酯的可能机理图^[56]

Figure 13 Proposal mechanism of the aerobic oxidation of cyclohexane in the NHPI-benzaldehyde system [56].

K/A油氧化法以及生物酶催化氧化法。本课题组围绕传统氧气为氧化剂制备ε-己内酯的收率低、催化剂活性差等问题，主要从环己酮、K/A油、环己烷等底物出发，以NHPI或CAN-NHPI为催化剂实现不同底物高选择性转化得到ε-己内酯的目标，较传统工艺有较大

图 14 关于氧气为氧化剂制备ε-己内酯的课题组工作总结(虚线方框内为即将完成的工作)(网络版彩图)

Figure 14 Work summary on the aerobic synthesis of ε-caprolactone (the work in dotted portion is in process) (color online).

的改进(图14)。

但目前来看，除了生物酶催化氧气氧化外，化学催化剂催化氧气氧化酮制备内酯都需要过量的牺牲剂参与，比如氧气/苯甲醛法需要超过底物1倍的苯甲醛作为牺牲剂，K/A油氧化法本质上是环己醇作为牺牲剂，牺牲剂带来的成本上升大大限制了氧气氧化法的商业应用，因此，本课题组正在进行无牺牲剂催化氧气直接氧化得到内酯的课题研究，这将很大程度上帮助氧气氧化法制备内酯的工艺走出实验室。

参考文献

- Teles J, Hermans I, Franz G, Sheldon RA. *Oxidation. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH, 2015. 1–96
- Boess E, Sureshkumar D, Sud A, Wirtz C, Fares C, Klusmann M. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 8106–8109
- Liu J, Ma S. *Org Lett*, 2013, 15: 5150–5153
- Punniyamurthy T, Velusamy S, Iqbal J. *Chem Rev*, 2005, 105: 2329–2364
- Uozumi Y, Kato K, Hayashi T. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 5063–5064
- Weissmehl K, Arpe HJ. *Ind Org Chem*. 3rd ed. Weinheim: Wiley-VCH, 1900
- Kumar D, Chen MS, Goodman DW. *Catal Today*, 2007, 123: 77–85
- Anastas P, Eghbali N. *Chem Soc Rev*, 2010, 39: 301–312
- Lu Q, Xiao Y, Xie H, Huang C, Li Y, Yao X. *Mod Chem Ind*, 2015, 35: 36–39 (in Chinese) [卢乔森, 肖英, 谢辉辉, 黄超明, 李毅, 姚雄生. 现代化工, 2015, 35: 36–39]
- Li S, Li C. *China Synthetic Fiber Ind*, 2013, 36: 46–48 (in Chinese) [黎树根, 李长存. 合成纤维工业, 2013, 36: 46–48]
- Cheng D, Zhang G, Chen Y. *J Wuhan Institut Chem Technol*, 2006, 4: 31–34 (in Chinese) [程东恩, 张光旭, 陈应澈. 武汉化工学院学报, 2006, 4: 31–34]
- Lin Y. *Petrochem Technol*, 2019, 48: 759–762 (in Chinese) [林源. 石油化工, 2019, 48: 759–762]
- Sinha VR, Bansal K, Kaushik R, Kumria R, Trehan A. *Int J Pharm*, 2004, 278: 1–23
- Renz M, Meunier B. *Eur J Org Chem*, 1999, 4: 737–750
- Krow GR. *Org Reac*, 2004, 43: 251–798
- Daicel Chemical Industries Ltd. Preparation methods of ε-caprolactam. China Patent, CN100363360, 2008-01-23 (in Chinese) [大赛璐化学工业

- 株式会社. ϵ -己内酯的制备方法. 中国专利, CN100363360, 2008-01-23]
- 17 Daicel Chemical Industries Ltd. Process for producing epsilon-caprolactone. US Patent, US6936724. 2005-08-30
  - 18 Bove JL, Ridgewood NJ. Oxidation of aldehydes and ketones using alkali metal perborates. US Patent, US4988825, 1991-01-29
  - 19 BASF Company Ltd. Methods for producing epsilon-caprolactone and 1,6-hexanediol. China Patent, CN103080098A, 2013-05-01 (in Chinese)
[巴斯夫欧洲公司. 制备 ϵ -己内酯和1,6-己二醇的方法. 中国专利, CN103080098A, 2013-05-01]
  - 20 Abad A, Corma A, García H. *Chem Eur J*, 2008, 14: 212–222
  - 21 Brink GJ, Arends IWCE, Sheldon RA. *Chem Rev*, 2004, 104: 4105–4124
  - 22 Boronat M, Concepción P, Corma A, Renz M. *Catal Today*, 2007, 121: 39–44
  - 23 Boronat M, Concepción P, Corma A, Renz M, Valencia S. *J Catal*, 2005, 234: 111–118
  - 24 Boronat M, Corma A, Renz M, Sastre G, Viruela PM. *Chem Eur J*, 2005, 11: 6905–6915
  - 25 Berkessel A, Andreae MRM. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 2293–2295
  - 26 Ruiz JR, Jiménez-Sanchidrián C, Llamas R. *Tetrahedron*, 2006, 62: 11697–11703
  - 27 Murahashi SI, Oda Y, Naota T. *Tetrahedron Lett*, 1992, 33: 7557–7560
  - 28 Saikia PK, Sarmah PP, Borah BJ, Saikia L, Saikia K, Dutta DK. *Green Chem*, 2016, 18: 2843–2850
  - 29 Kawabata T, Fujisaki N, Shishido T, Nomura K, Sano T, Takehira K. *J Mol Catal A-Chem*, 2006, 253: 279–289
  - 30 Zang J, Ding Y, Yan L, Wang T, Lu Y, Gong L. *Catal Commun*, 2014, 51: 24–28
  - 31 Nabae Y, Rokubuichi H, Mikuni M, Kuang Y, Hayakawa T, Kakimoto M. *ACS Catal*, 2013, 3: 230–236
  - 32 Fukuda O, Sakaguchi S, Ishii Y. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 3479–3481
  - 33 Kamerbeek N, Janssen D, van Berkel W, Fraaije M. *Adv Synthesis Catal*, 2003, 345: 667–678
  - 34 Willetts A. *Trends Biotech*, 1997, 15: 55–62
  - 35 Lee WH, Park YC, Lee DH, Park K, Seo JH. *Twenty-Sixth Symposium on Biotechnology for Fuels and Chemicals*. Heidelberg: Springer, 2005. 827–836
  - 36 Alphand V, Carrea G, Wohlgemuth R, Furstoss R, Woodley JM. *Trends Biotech*, 2003, 21: 318–323
  - 37 Bolm C, Schlingloff G, Weickhardt K. *Tetrahedron Lett*, 1993, 34: 3405–3408
  - 38 Sinhamahapatra A, Sinha A, Pahari SK, Sutradhar N, Bajaj HC, Panda AB. *Catal Sci Technol*, 2012, 2: 2375–2382
  - 39 Kaneda K, Ueno S, Imanaka T. *J Mol Catal A-Chem*, 1995, 102: 135–138
  - 40 Jeong EY, Ansari MB, Park SE. *ACS Catal*, 2011, 1: 855–863
  - 41 Zhang X, Yang H, Yang G, Li S, Wang X, Ma J. *ACS Sustain Chem Eng*, 2018, 6: 5868–5876
  - 42 Wang L, Wang Y, Du R, Dao R, Yuan H, Liang C, Yao J, Li H. *ChemCatChem*, 2018, 10: 4947–4952
  - 43 Li YF, Guo MQ, Yin SF, Chen L, Zhou YB, Qiu RH, Au CT. *Carbon*, 2013, 55: 269–275
  - 44 Kawabata T, Ohishi Y, Itsuki S, Fujisaki N, Shishido T, Takaki K, Zhang Q, Wang Y, Takehira K. *J Mol Catal A-Chem*, 2005, 236: 99–106
  - 45 Du R, Yuan H, Yao J, Li H. *Mol Catal*, 2019, 467: 24–29
  - 46 Corma A, Nemeth LT, Renz M, Valencia S. *Nature*, 2001, 412: 423–425
  - 47 Corma A, Renz M. *Collect Czech Chem Commun*, 2005, 70: 1727–1736
  - 48 Lee JS, Choi SC. *Mater Lett*, 2004, 58: 390–393
  - 49 Scholes FH, Soste C, Hughes AE, Hardin SG, Curtis PR. *Appl Surf Sci*, 2006, 253: 1770–1780
  - 50 Shilov AE, Shul'pin GB. *Chem Rev*, 1997, 97: 2879–2932
  - 51 Labinger JA, Bercaw JE. *Nature*, 2002, 417: 507–514
  - 52 Yang D, Liu M, Zhao W, Gao L. *Catal Commun*, 2008, 9: 2407–2410
  - 53 Ishii Y, Sakaguchi S. *Catal Surv Asia*, 1999, 3: 27
  - 54 Ishii Y, Iwahama T, Sakaguchi S, Nakayama K, Nishiyama Y. *J Org Chem*, 1996, 61: 4520–4526
  - 55 Yi H, Zhang G, Wang H, Huang Z, Wang J, Singh AK, Lei A. *Chem Rev*, 2017, 117: 9016–9085
  - 56 Wang L, Zhang Y, Du R, Yuan H, Wang Y, Yao J, Li H. *ChemCatChem*, 2019, 11: 2260–2264
  - 57 Li X. Study on the preparation of catalysts and their catalytic performance in the oxidation of cyclohexane. *Dissertation for Master's Degree*. Xiangtan: Xiangtan University, 2017 (in Chinese) [李翔. 环己烷氧化催化剂的制备及其催化性能研究. 硕士学位论文. 湘潭: 湘潭大学, 2017]
  - 58 Murahashi SI, Naota T, Komiya N. *Chem Commun*, 1993, 139–140

- 59 Murahashi S, Oda Y, Naota T. *J Am Chem Soc*, 1992, 114: 7913–7914
- 60 Einhorn C, Einhorn J, Marcadal C, Pierre JL. *Chem Commun*, 1997, 447–448
- 61 Steffen RA, Teixeira S, Sepulveda J, Rinaldi R, Schuchardt U. *J Mol Catal A-Chem*, 2008, 287: 41–44
- 62 Glazko IL, Portnova YV, Sushkova SV, Levanova SV, Sokolov AB. *Russ J Appl Chem*, 2015, 88: 1963–1968
- 63 Zhang Y, Zhang X, Tang L. *Guangzhou Chemical Ind*, 2012, 40: 14–16 (in Chinese) [张莹, 张晓娟, 唐丽华. 广州化工, 2012, 40: 14–16]

Research progress on the aerobic synthesis of ϵ -caprolactam

Haoran Yuan, Lingyao Wang, Renfeng Du, Jia Yao, Haoran Li*

Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China

*Corresponding author (email: lihr@zju.edu.cn)

Abstract: Lactones are widely applied in the fields of pharmacy and polymer. Among them, ϵ -caprolactam is the monomer of biodegradable poly-caprolactone and also usually used as the modifier of polyester, which almost owns the capacity of 100,000 ton/year. Its demand would grow rapidly with the increasingly strict requirement in environmental protection. In this review, the progress on the aerobic synthesis of caprolactone and the further study on the oxidant modification and new path were mainly discussed. Our group focused on the one-pot transformation of cyclohexanone K/A oil and cyclohexane to ϵ -caprolactam, respectively, which would be more efficient and environmentally friendly methods and own potential prospect of the industrial application.

Keywords: aerobic oxidation, cyclohexanone, cyclohexane, K/A oil, lactones

doi: [10.1360/SSC-2019-0125](https://doi.org/10.1360/SSC-2019-0125)