过渡金属催化 CO₂ 与 C—H 键直接羧化反应的研究进展朱庆^{a,b} 王露^a 夏春谷^a 刘超^{*,a}^(a) 中国科学院兰州化学物理研究所 兰州 730000^(b) 中国科学院大学 北京 100049

摘要 CO₂ 是目前最大的碳源之一, 将 CO₂ 用于合成有机化合物无疑是清洁能源利用的一种新策略, 作为 CO₂ 参与有机合成反应的主要产物, 羧酸及其衍生物也有着广泛的应用. 在众多 CO₂ 参与的羧化反应方法中, C—H 键与 CO₂ 的直接羧化反应是最高效的同时也是目前研究十分热门的一类有机化学反应. 对近年来 CO₂ 与不同杂化态 C—H 键的直接羧化反应的研究进行总结, 主要讲述过渡金属催化的反应体系.

关键词 C-H 羧化; CO₂; 过渡金属催化

Recent Advance of Transition Metal-Catalyzed Direct C—H Bond Carboxylation with CO₂Zhu, Qing^{a,b} Wang, Lu^a Xia, Chungu^a Liu, Chao^{*,a}^(a) Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000^(b) University of Chinese Academy of Science, Beijing 100049

Abstract Carbon dioxide represents the most abundant carbon source in the world. It is obvious that the utilization of CO₂ to generate chemical products will provide a new strategy for clean energy. Meanwhile, as the main product of CO₂ reactions, carboxylic acids and derivatives have wide application. Among various CO₂ involved carboxylation reactions, the direct carboxylation of C—H bond with CO₂ has attracted much attention recently, which lies in its high efficiency for the synthesis of carboxylic acids. This review summarizes the direct carboxylation of different hybrid C—H bonds with CO₂ in recent years, which focus on transition metal catalyzed reactions for the synthesis of carboxylic acids and its derivatives from CO₂.

Key words C—H carboxylation; CO₂; Transition metal catalysis

CO₂ 是地球上最大的碳源之一. 煤、石油和天然气是不可再生的碳源, 且随着人类文明的不断利用, 其可使用的量正在迅速减少. 地球上大部分的可利用碳源都被人们作为能源的载体燃烧并最终作为 CO₂ 释放到大气中. 人们在寻找替代能源的同时, 却没有解决替代碳源的问题. 其实, CO₂ 作为地球碳循环中重要的 C-1 资源, 安全无毒、来源丰富、成本低廉且可再生. 每年, 因人类工业生产所排放的 CO₂ 接近 300 亿吨^[1~3], 因此, 研究 CO₂ 的再利用是目前广泛关注的热点领域.

作为 CO₂ 在有机合成应用方面的主要产物, 羧酸类化合物广泛存在于自然界中, 且是人体的重要代谢产物之一, 羧酸类骨架是许多天然产物以及药物分子的重要组成部分, 例如常用的解热镇痛药物阿司匹林(乙酰水杨酸)以及止痛药物布洛芬等均是羧酸类化合物^[4]. 合

成羧酸类化合物的方法有多种, 其中直接利用 CO₂ 作为羧化试剂进行羧化的反应是最为直接的.

从 CO₂ 的结构可见, 二氧化碳处于碳的最高价态, 一般作为亲电试剂使用. 作为碳的最高价态氧化物, CO₂ 的热力学稳定性高, 导致其参与的化学反应的活性一般较低. 为了解决此类问题, 选用较强的亲核性的有机金属试剂如格氏试剂、锂试剂等. 但此类有机金属试剂亲核性太强, 反应的官能团兼容性较差. 近年来, 一些温和的有机金属亲核试剂如有机硼、有机锌等也逐渐被报道直接和 CO₂ 发生羧化反应合成羧酸类化合物^[5,6]. 然而, 这些有机金属试剂都直接或间接地从其相应的 C—H 化合物制备而来. 因此, 直接使用 C—H 化合物作为亲核试剂与 CO₂ 发生羧化反应无疑在合成羧酸类化合物以及 CO₂ 利用方面具有重要的研究和应用价值. 这

* E-mail: chaoliu@licp.cas.cn

Received June 2, 2016; revised August 2, 2016; published online August 25, 2016.

样一些反应具有很好的原子经济性以及反应步骤经济性。然而, 由于 C—H 化合物往往比较惰性, 其与 CO_2 的反应仍具有很大的挑战。近年来, 随着催化领域的不断发展, 新的催化剂不断涌现, 在较温和条件下利用过渡金属有机配合物作为催化剂催化 CO_2 参与的 C—H 羧化反应已经逐步得到实现。这些金属有机配合物的金属中心主要是 Cu, Ag, Au, Rh, Pd, Ni 等^[7,8]。本文将对近年来过渡金属催化的 C—H 化合物和 CO_2 直接羧化反应进行综述。据我们调研文献所知, 尽管目前关于二氧化碳参与的化学反应研究有各种相关报道, 且也有一些 CO_2 相关的综述介绍^[8~11]。但是目前为止, 专门针对 C—H 键与 CO_2 的直接羧化反应方面的综述仅有非常少的报道^[4,7,12]。因此, 我们希望通过本文的总结与介绍能对该领域的发展起到一定的积极作用。另外, 由于碳的杂化方式不同, 其 C—H 键活性亦不相同。碳的杂化方式主要有 sp , sp^2 以及 sp^3 杂化。本文将对近几年的 CO_2 参与的 C—H 羧化反应依据碳的杂化态进行归纳总结。

1 sp 杂化 C—H 键的羧化反应

sp 杂化的 C—H 主要是端炔类化合物。Inoue 课题组^[13]于 1994 年首次报道了端炔与 CO_2 的羧化反应, 该工作使用一价铜盐或者一价银盐作为催化剂, K_2CO_3 作碱, 同时还加入了烷基溴代物使生成的炔酸成酯。这一早期的报道为后来端炔和 CO_2 的羧化反应研究提供了非常好的参照条件。随后 CO_2 与端炔的羧化反应研究开始逐渐引起了人们的关注, Cu 络合物对于催化 sp 杂化 C—H 键的羧化反应有很好的活性, 而在这类反应中, 极性非质子性溶剂如 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、 N,N -二甲基乙酰胺(DMA)因为能增强 CO_2 的溶解性而得到广泛使用, 但相比较而言, 它们并不是环境友好的溶剂。2013 年何良年和王金泉课题组^[14]合作报道了以碳酸亚乙酯(EC)作为溶剂, CuI 作为催化剂, 端炔与 CO_2 的羧化反应(Eq. 1)。 Cs_2CO_3 比其他的碱(例如 K_2CO_3 , KOH 等)具有更好的效果。反应在气球压力(balloon pressure)的 CO_2 氛围下就能够很好地进行。

在前期工作的基础上, 两年之后, 同一课题组成功

开发了能多次重复使用的多相催化体系。该体系主要基于活性炭负载的 CuBr 作为催化剂, 以碳酸亚乙酯作为溶剂, Cs_2CO_3 作为碱, 以烷基碘代物作为亲电试剂与生成的炔酸现场反应, 在 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 及常压的条件下, 反应 2 h 就可以得到相应的羧酸酯类化合物, 含有多种官能团的端炔都能在此条件下和 CO_2 反应生成相应炔酸酯。值得注意的是, 该反应所用的催化剂在五次使用后再回收利用时, 在活性上并没有明显的损失^[15]。反应得到的炔酸酯可以作为一种很好的合成杂环化合物的前体, 如合成吡咯类、噁唑类、咪唑类化合物等^[16~20]。该报道以苯乙炔作为模板底物, 在 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 下分别以活性炭负载的 CuCl、CuBr、CuI (2 mol%) 作为催化剂尝试其羧化反应。其中活性炭负载的 CuBr 催化剂的活性最好, 可以得到 78% 的产率。随后, 作者在反应时间、温度、催化剂用量等方面均进行了条件优化, 得到 Eq. 2 中所示的合适的反应条件。同时为了明确羧化试剂的来源, 作者采用同位素标记的 $^{13}\text{CO}_2$, 通过 ^{13}C NMR 证明产物中的羧基来源于 CO_2 。随后在此反应条件下, 作者进行了一系列的底物拓展研究, 无论给电子基团取代的苯乙炔 (77%~81%), 还是拉电子基团取代的苯乙炔 (74%~79%), 亦或者是杂环取代的乙炔, 如噻吩 (72%)、吡啶 (70%) 均有较好的收率。

除了简单的无机铜盐可以作催化剂以外, 有机铜的配合物作为催化剂的也有一些报道。张文珍和吕小兵课题组^[21]在 2010 年报道了一例使用氮杂环卡宾(NHC)的 Cu(I) 配合物 (IPr)CuCl 作为催化剂的端炔羧化反应 [IPr=1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基, 如 Eq. 3 所示]。该反应使用 1.5 MPa 的 CO_2 压力, 以 K_2CO_3 作碱, 在 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下 DMF 中反应 24 h。该反应的特点在于以烯丙基氯类化合物作为亲电试剂得到相应的炔酸烯丙酯类化合物, 同时催化剂还可以重复使用且不影响其催化活性。同年, Gooßen 课题组^[22]报道一种 1,10-邻二氮杂菲与 Cu 的配合物作为端炔 C—H 羧化的催化剂 (Scheme 1)。该反应同样以 DMF 作为溶剂, 在 $35\sim 50\text{ }^\circ\text{C}$ 的条件下就可以进行。之前的反应温度较高, 炔酸容易在铜催化剂的存在下发生逆反应脱羧, 因此, 之前的反应体系都需要加入烷基卤代物捕获炔酸生成相应的炔酸酯, 从而抑制逆反应的进行。而该反应温度较低, 不需要加入烷基卤代物, 直接分离得到炔酸类化合物。但是在该反应条件下, 含有拉电子基取代的端炔反应活性不高。2015 年 Rath 课题组^[23]利用 1,1'-二(二叔丁基膦)二茂铁(dtbpf)与 CuX (X=Br, Cl) 不同比例反应得

到四种配合物, 相比其他双膦配体, dtbpf 对金属中心有更好的稳定性, 可用于端炔的 C—H 羧化反应中. 令人惊喜的是, 在 25 °C 常压下, 使用 2 mol% 的催化剂时, CO₂ 与端炔能很好地反应, 且产率高达 80%~96%, 这也是目前已知的第一例用二茂铁基双膦的 Cu(I) 配合物作催化剂催化的 sp 杂化 C—H 类化合物的羧化反应.

图式 1 Cu 催化端炔的直接羧化反应

Scheme 1 Cu catalyzed direct carboxylation of terminal alkynes with CO₂

张玉根课题组^[24]于 2010 年报道了室温下铜催化的端炔与 CO₂ 的羧化反应(Scheme 2). 该工作使用了 N,N,N',N'-四甲基乙二胺(TMEDA)作为配体. 另外, 本文还使用了负载的 Cu-NHC 去尝试反应, 发现这样的体系在室温下也能以较高产率得到芳基炔酸类化合物. 同样, 由于反应可以在室温下进行, 无需加入烷基卤代物将炔酸转化为其相应的炔酸酯.

图式 2 张玉根课题组室温条件下 C—H 羧化实验示意图

Scheme 2 C—H carboxylation with CO₂ at ambient condition by Zhang's group

在早期 Inoue 课题组^[13]的报道中已经提到, Ag(I)对

端炔的 C—H 羧化反应同样有一定的催化活性. 吕小兵和张文珍等^[25]于 2011 年报道了一例采用 AgI 作为催化剂的端炔羧化反应. 该体系无需添加其他有机配体, 同样以 Cs₂CO₃ 作为碱在 DMF 溶液中, 50 °C 条件下以及 0.2 MPa 压力的 CO₂ 气氛下反应 12 h, 以相当高的收率得到相应的羧酸(Scheme 3). 有趣的是作者在实验过程中发现, 当使用 1 mol% 的 AgI, 得到了更高的产率 (94%), 但是使用 20 mol% 的 AgI 却得到 83% 的产率, 而不加 AgI 时只能得到 6% 的产率. 随后, Gooßen 课题组^[26]报道了一例另与之类似的催化体系, 不同的是 Gooßen 课题组采用 AgBF₄ 作为催化剂前体, 同样的 Cs₂CO₃ 作为碱以及 50 °C 的反应温度, 但是溶剂变为 DMSO, CO₂ 的压力是 101 kPa (Scheme 3), 一系列的炔酸都能够以较高的收率获得. 其产率相对吕小兵等的实验结果来说有了一定的提升(最高达 99%), 原因可能是 DMSO 对 CO₂ 的溶解性更好.

图式 3 Ag 催化的 C(sp)—H 键的羧化反应

Scheme 3 Ag catalyzed C(sp)—H carboxylation with CO₂

2012 年, 张玉根课题组^[27]发展了一种 NHC 的聚合物与 Ag 的配合物, 应用于端炔和 CO₂ 羧化催化体系. 这种纳米复合催化剂表现出相当高的反应活性以及可重复利用性, 而这种纳米粒子催化剂独特的结构在炔烃和 CO₂ 活化上表现出协同作用, 从而使得催化活性以及产率都大大提高(Scheme 4). 事实上, Cu 和 Ag 催化端炔与 CO₂ 羧化反应的机理十分相似. 首先金属 Cu 或者 Ag 在碱的作用下活化端炔形成金属乙炔中间体, 随后 CO₂

图式 4 纳米 Ag 催化剂的结构

Scheme 4 Structure of poly-NHC-Ag nanoparticle catalyst

插入 C—M 键形成羧酸类产物. 而这篇文章中金属 Ag 活化端炔形成金属乙炔中间体, NHC 活化 CO₂ 形成 NHC 羧酸盐, 随后 NHC 羧酸盐与邻近的 Ag 中心相互作用, 形成炔酸银盐中间体. 该催化物种在碱和端炔的共同作用下释放产物炔酸盐, 同时再生炔银催化活性物种(Scheme 5).

2014 年, 韩利民课题组^[28]建立了一个不使用有机溶剂的端炔 C—H 键羧化新体系: 在 Ag(I)/DBU (1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯)催化体系中, 通过超临界二氧化碳与端基炔的羧化反应, 以较高产率得到了相应丙炔酸产物. 在反应体系中, 超临界二氧化碳既是反应物又是反应溶剂; 助剂 DBU 起到了碱、亲核体和共催化剂的作用, 并能够明显加快反应速率. 筛选出的催化体系具有良好的催化反应活性和底物适应能力, 能够实现液态、固态端基炔与超临界二氧化碳的直接羧化反应, 为制备功能化丙炔酸类化合物提供了一个环境友好、简单、经济的合成路线.

目前, Cu 和 Ag 是催化端炔羧化反应最常用也是活性最高的两种金属催化剂, 其他的金属报道相对较少. 2015 年, 赵蓓和姚英明等^[29]报道了一种用稀土金属的酰胺化物([Nd]cat.)作为催化剂, 以 Cs₂CO₃ 为碱, 在 DMSO 中 40 °C 下, 端炔与 CO₂ 反应 24 h, 得到相当高产率的羧化产物(Eq. 4), 且底物可扩展性良好. 其中作者采用了三种稀土金属, 分别是 La、Nb、Y, 其中 Nb 的催化活性最高.

2 sp² 杂化 C—H 键的羧化反应

sp² 杂化的 C—H 化合物即芳烃以及烯烃类化合物, 其 C—H 键的酸性往往比炔氢弱许多, 和 CO₂ 的羧化反应活性也较低. 往往一些特殊的芳烃被用来进行直接的 C—H 键的羧化反应. 作为 sp 杂化 C—H 羧化反应的常用的铜催化剂, 在 sp² 杂化的 C—H 键羧化反应中也一样

具有广泛的应用, 同为钱币金属的 Au 催化剂也在 C(sp²)—H 的羧化反应中有一些应用. Nolan 课题组^[30]在 2010 年报道了一例 Au 与氮杂卡宾的配合物 [(IPr)AuOH] [IPr=1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基]用于催化多氟代芳环、多氯代芳环或杂芳环化合物的 C—H 键羧化反应(Scheme 6). 反应条件十分温和, 在 20 °C 就能顺利的进行, 且反应的区域选择性良好, 羧化均发生酸性较强的 C—H 上. 由于 [(IPr)AuOH] 的碱性较强(pK_a(DMSO)=30.3), 作者认为反应的机理是质子解离机理(Scheme 7). 首先催化剂 [(IPr)AuOH] 与芳基 C—H 发生质解反应生成含有 C—Au 键的中间体 **3**, 中间体 **3** 发生 CO₂ 插入反应生成中间体 **4**, 随后和碱 KOH 发生金属交换反应生成羧酸盐并再生催化剂 **1**. 作者成功分离得到了中间体 **3** 和 **4**, 从而进一步证实了该机理.

与上述催化体系类似, Nolan 等^[31]制备了 Cu 与氮杂卡宾的配合物 [NHC—CuX] (X=Cl, OH), 并将其应用于噻唑与多氟取代的芳环的 C—H 羧化反应中. 该催化剂有很好的催化活性, 碱 CsOH 的引入对反应有较大的促进作用(Scheme 8). 几个月之后, 侯召民课题组^[32]使用

图式 5 Poly-NHC-Ag 催化 C(sp)—H 键羧化反应的机理

Scheme 5 Mechanism of Poly-Au-NHC catalyzed C(sp)—H carboxylation

图式 6 Au-卡宾催化的芳环的羧化反应

Scheme 6 Au-NHC catalyzed aromatic C—H carboxylation

图式 7 (IPr)AuOH 催化芳环羧化反应机理

Scheme 7 Mechanism of (IPr)AuOH catalyzed aromatic C—H carboxylation

图式 8 Cu-NHC 催化的芳环的羧化反应

Scheme 8 Cu-NHC catalyzed aromatic C—H carboxylation

碱性较强的叔丁醇钾(KOBu-*t*)作碱, 用同样的氮杂卡宾铜作为催化剂, 实现了杂环芳烃如苯并噻唑的直接羧化反应(Scheme 8). 得到的羧酸盐直接与烷基碘化物(RI)反应生成相应的羧酸酯类化合物. 不仅一价的铜盐可以用于此体系, 二价的铜盐[如 Cu(OAc)₂、Cu(OTf)₂、CuCl₂等]与 IPr 的组合也具有一定的催化活性, 尽管产率低一

些. 但是以 PPh₃、1,10-邻二氮杂菲等作为配体时, 该反应几乎不能进行. 此反应体系对酸性比催化剂的底物催化效果不佳, 如对酸性较弱的苯并呋喃($pK_{\text{a}}(\text{DMSO}) = 33.2$)以及苯并噻唑($pK_{\text{a}}(\text{DMSO}) = 27.3$)的相应的酯的产率都较低. 该课题组通过当量反应进一步探索了反应的机理. 最终反应机理如 Scheme 9 所示. 与[(IPr)AuOH]催化循环不同的是, Scheme 7 中中间体 4 Au 与羧酸根中的 O 原子配位, 而在侯召民课题组^[32]工作的催化循环中金属中心 Cu 不光与羧酸根的 O 原子配位相连, 还与杂原子 N 相连形成双齿配位配合物. 2012 年, Fukuzawa 课题组^[33]对上述反应进行了更进一步的探索, 采用一种三氮的 NHC 与 CuCl 配合物作为催化剂(Eq. 5), 其催化机理与上述反应机理基本类似.

图式 9 Cu-NHC 催化的芳环羧化反应机理^[19]

Scheme 9 Mechanism of Cu-NHC catalyzed aromatic C—H carboxylation

上述反应中, C—M 中间体的形成主要是经过金属催化剂与芳基 C—H 在碱的促进下直接质子解的过程. 事实上 C—H 键的活化以及 C—M 键的形成也可以分两步进行. 一些芳基 C—H 键可以与强碱直接作用去质子化, 如金属锂试剂的锂化过程, 得到的芳基锂试剂可以

与 CO_2 反应得到羧酸类化合物, 然而这种锂化的方法的官能团兼容性很差^[34,35]. Uchiyama 等^[36,37]报道了一种含氮、铝、锂的配合物($i\text{-Bu}$)₃Al(TMP)Li (TMP = 2,2,6,6-四甲基哌啶锂), 它可对取代芳烃的邻位氢进行金属化生成相应的芳基铝化合物. 2014 年, 侯召民课题组^[38]利用 $i\text{-Bu}_3\text{Al}(\text{TMP})\text{Li}$ 将取代芳烃的邻位 C—H 进行去质子化得到相应的芳基铝, 随后在 [(IPr)CuCl] 的催化下与 CO_2 相应的羧化反应(Scheme 10).

图式 10 去质子铝化与羧化反应

Scheme 10 Aromatic C—H carboxylation via deprotonative aluminium

除了 Cu、Au 催化体系外, Rh 催化体系也被发现可以用于芳基 C—H 的直接羧化反应. Iwasawa 课题组^[39]于 2010 年首次将 Rh(I) 催化剂用于芳基 C—H 键与 CO_2 的直接羧化反应. 在 101 kPa 压力的 CO_2 氛围下, 以 2-苯基吡啶、1-苯基吡啶为底物, 5 mol% $[\text{Rh}(\text{coe})_2\text{Cl}]_2/12$ mol% 的 $\text{P}(\text{Mes})_3$ [coe = 环辛烯; Mes = 三(2,4,6-三甲基苯基)膦]作为催化剂, 2 equiv. $\text{AlMe}_2(\text{OMe})$ 作为添加剂, 在 DMA 中 70 °C 条件下反应 8 h, 可以以较好的产率生成相应的羧酸酯(Scheme 11). 添加剂 $\text{AlMe}_2(\text{OMe})$ 的引入对反应具有重要的影响, 如 Scheme 11 中的催化循环所示, $\text{Rh}(\text{coe})_2\text{Cl}$ 在 $\text{AlMe}_2(\text{OMe})$ 作用下得到 $\text{Rh}(\text{I})\text{—Me}$, 作为此催化循环最关键的中间体, $\text{Rh}(\text{I})\text{—Me}$ 对底物中吡啶环导向的邻位 C—H 键进行氧化加成并得到 $\text{Rh}(\text{III})$ 物种. 随后该 $\text{Rh}(\text{III})$ 通过还原消除 CH_4 得到芳基-Rh(I) 物种. CO_2 插入芳基 C—Rh(I) 键得到 Rh 的羧酸盐. 随后与 $\text{AlMe}_2(\text{OMe})$ 进行金属交换反应得到 Al 的羧酸盐, 并使得关键中间体 $\text{Rh}(\text{I})\text{—Me}$ 重生. 2014 年, Iwasawa 等^[40]将 $[\text{Rh}(\text{coe})_2\text{Cl}]_2$ 中 coe 配体换为 1,2-双(二环己基膦基)乙烷配体, 采用 $\text{AlMe}_{1.5}(\text{OEt})_{1.5}$ 作为添加剂, 经历相应的催化历程, 该体系可用于催化简单芳烃如苯及取代苯的 C—H 键与 CO_2 直接羧化反应.

钯作为偶联反应最常用的催化剂, 在 C—H 化合物的羧化反应中比较少用. 2013 年, Iwasawa 等^[41]首次实现了 Pd(II) 催化烯烃的 C—H 与 CO_2 的直接羧化反应, 2-羟基苯乙烯在 5 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 3 equiv. Cs_2CO_3 作为碱, 100 °C, 101 kPa 的 CO_2 条件下反应 6 h, 能以中等到较高的产率生成相应的内酯. 无论是含有给电子基取代还

图式 11 Rh 催化 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ 键直接羧化反应

Scheme 11 Rhodium catalyzed $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ direct carboxylation with CO_2

是拉电子取代基的底物均能生成相应的内酯. 通过当量反应以及晶体结构证明, 烯基钯物种是反应的关键中间体. 如 Scheme 12 所示, 2-羟基苯乙烯在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 Cs_2CO_3 作用下形成一种六元环的烯基钯中间体, 随后 CO_2 插入 C—Pd 键生成相应 Pd 的羧酸盐中间体. 该中间体在一分子底物以及碱作用下生成产物内酯以及六元环的烯基钯中间体, 从而完成催化循环.

除了钯催化剂, 镍催化剂在烯烃 C—H 与 CO_2 的直接羧化反应也有报道. Vogt 课题组^[42]于 2014 年实现了乙烯与 CO_2 的 C—H 羧化反应. 以 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 作为催化剂前体, dcpp 作为配体, 在一些卤化物如 LiI 以及碱 Et_3N 存在下, 乙烯与 CO_2 在 50 °C 下, 反应 3 d 可得到丙烯酸盐, 而丙烯酸在工业上应用及其广泛, 故乙烯与 CO_2 的直接反应是人们梦寐以求的反应之一. 反应示意图以及催化循环如 Scheme 13 所示. 首先, L_nNi^0 与乙烯和 CO_2 发生环金属化反应得到相应的环镍中间体. 一般来说该环镍中间体难以进行 $\beta\text{-H}$ 消除反应, 作者推测加入的卤化物 LiI 有助于其发生 $\beta\text{-H}$ 消除反应得到丙烯酸锂盐配位的镍氢物种. 随后在 Et_3N 作用下释放产物以及再生 L_nNi^0 催化物种. 在卤化物选择上, LiBr, LiCl 活性均不高, 卤化钠也不适用于该反应.

Limbach 课题组^[43]在几个月之后发表了较为类似的

图式 12 Pd 催化 C(sp²)-H 键直接羧化反应Scheme 12 Palladium catalyzed direct C(sp²)-H carboxylation with CO₂ 图式 13 Vogt 课题组 Ni 催化乙烯与 CO₂ 羧化反应及其催化循环Scheme 13 Ni catalyzed ethylene carboxylation with CO₂ and its mechanism by Vogt's group

工作, 同样是采用 Ni(cod)₂ 作为催化剂前体, 加入双齿膦配体 BenzP* 实现了烯烃与 CO₂ 的 C-H 羧化反应(Eq. 6). 作者在反应体系中加入苯酚盐, 促进了环镍络合物中间体的 β-H 消除反应. 反应的产率与苯酚盐(及其衍生物)在水中的酸性(pK_a)有关.

3 sp³ 杂化 C-H 键的羧化反应

C(sp³)-H 键的活化以及官能化近年来成为 C-H

活化领域的热点, 但是由于 C(sp³)-H 键的极性小活化难, 因此, 这方面的研究具有很大的挑战. 而在 C(sp³)-H 和 CO₂ 的直接羧化方面的报道就更加少有. Yamada 等^[44]于 2012 年利用 AgOBz 作为催化剂, 实现了酮羰基 α-C-H 和 CO₂ 直接 C-C 构筑反应. 由于生成的羧基与分子内的碳碳叁键加成生成了相应的内酯, 反应能够顺利地进行, 并得到内酯类化合物(Scheme 14). 2013 年他们^[45]利用 AgOAc 作为催化剂, 邻位是炔基取代的苯乙酮类化合物在 1.01 MPa 压力的 CO₂ 氛围下反应, 同样得到了五元环状化合物(Scheme 14). 从这两个例子可以看出, 无论催化剂用量, 反应时间, 还是 CO₂ 的压力都是比较苛刻的条件, 甚至底物拓展的范围也是十分有限.

Kakiuchi 课题组以及 Hartwig 课题组分别报道了 Ru^[46]催化 C(sp²)-H 以及 Ir^[41,16]催化的 C(sp³)-H 与硅氢类化合物形成 C-Si 键. 基于此, Sato & Mita 课题组^[47]于 2012 年设计了一个分步 C(sp³)-H 羧化反应, 成功将 sp³ 杂化的 C-H 与 CO₂ 完成了羧化反应(Scheme 15). 首先, 含有导向基团的底物在 Ru 或者 Ir 催化剂的存在下对邻位 C(sp²)-H 以及 C(sp³)-H 进行硅烷化, 随后硅烷化产物与 CO₂ 在 CsF 的促进下生成相应的羧酸产物, 并在碘甲烷的存在下转化为甲酯. 值得注意的是, 该反应选择性地发生在 C(sp³)-Si 上, 而 C(sp²)-Si 则不反应.

图式 14 Yamada 对 sp^3 杂化的 C—H 羧化反应研究

Scheme 14 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H carboxylation researches by Yamada's group

图式 15 sp^3 杂化的 C—H 与 CO_2 的分步反应

Scheme 15 Sequential protocol for $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H carboxylation with CO_2

4 总结

二氧化碳化学是人们一直关注的热点领域, C—H 键活化也是近十年中重点发展的方向. C—H 键与 CO_2 的直接羧化反应无疑具有很高的研究以及应用价值, 然而该领域目前仍处于研究的初步阶段. 除了本文中重点介绍的过渡金属催化体系. 随着人们对 CO_2 参与反应的不加关注, 更多 C—H 直接羧化的催化体系被逐渐发现, 包括一些非过渡金属催化、光催化、电催化等^[48-52]. 然而, 过渡金属催化仍旧是最热门也是最高效的一类促进 C—H 键与 CO_2 直接羧化的手段. 而在过渡金属催化体系中, 氮杂卡宾 Cu、Ag、Au 的催化体系已得到广泛的使用, 但该类反应体系较多地基于在碱的(协同)作用下攫氢的反应机理. 因此, 该类反应体系依赖于底物 C—H 键的酸性. 当底物的 C—H 键酸性较低时, 反应无法进行. 正因为此, 该类反应体系的底物仍旧具有一些限制. 而以 Rh、Pd 为代表的催化体系, 一般通过过渡金属催化与 C—H 键发生亲电金属化的过程来活化 C—H 键, 从而形成 C—M 键, 随后 C—M 物种与 CO_2 发生反应构建相应的羧酸类化合物, 该类反应体系也正处于研究的

初级阶段, 需要后续大量的研究工作的跟进. 现阶段, 相比较而言, 对 sp 、 sp^2 杂化的 C—H 化合物与 CO_2 的羧化反应研究较多, 而 sp^3 杂化的 C—H 化合物与 CO_2 的直接羧化反应具有较大的挑战, 其主要原因体现在 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 活化难, 选择性控制特定 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 官能化难, 碳金属物种易发生副反应等方面. 另外对于已经开发的研究体系, 仍存在催化剂用量大, 反应选择性差, 反应条件苛刻等诸多挑战. 因此寻找更加高效、高选择性、简单以及适用范围广的催化体系依然是人们的兴趣所在. 因此对于 C—H 化合物和 CO_2 的羧化反应的研究领域而言, 仍需要更多的研究投入. 而光催化、电催化因其简单、高效、清洁, 且能有效地活化 sp^3 杂化的 C—H 键等特点, 有望成为此类反应的新的突破点.

References

- [1] Federsel, C.; Jackstell, R.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6254.
- [2] Sakakura, T.; Choi, J. C.; Yasuda, H. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2365.
- [3] Dalton, D. M.; Rovis, T. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 710.
- [4] Manjolinho, F.; Arndt, M.; Gooßen, K.; Gooßen, L. J. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 2014.
- [5] Correa, A.; Martin, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6201.
- [6] Correa, A.; Martin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15974.
- [7] Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3842.
- [8] Yu, D.-Y.; Teong, S. P.; Zhang, Y.-G. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *293*~294, 279.
- [9] Yu, B.; Diao, Z.-F.; Guo, C.-X.; He, L.-N. *J. CO₂ Util.* **2013**, *1*, 60.
- [10] Tsuji, Y.; Fujihara, T. *Chem. Commun. (Camb)* **2012**, *48*, 9956.
- [11] Zhang, S.; Li, X.-D.; He, L.-N. *Acta Chim. Sinica* **2016**, *74*, 17 (in Chinese).
- (张帅, 李雪冬, 何良年, 化学学报, **2016**, *74*, 17.)
- [12] Zhang, L.; Hou, Z.-M. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3395.
- [13] Fukue, Y.; Oi, S.; Inoue, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2091.
- [14] Yu, B.; Diao, Z.-F.; Guo, C.-X.; Zhong, C.-L.; He, L.-N.; Zhao, Y.-N.; Song, Q.-W.; Liu, A.; Wang, J.-Q. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2401.
- [15] Yu, B.; Xie, J.-N.; Zhong, C.-L.; Li, W.; He, L.-N. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3940.
- [16] Stuart, D. R.; Alsabeh, P.; Kuhn, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18326.
- [17] Saito, A.; Taniguchi, A.; Kambara, Y.; Hanzawa, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2672.
- [18] Gao, D.; Back, T. G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14828.
- [19] Ueda, S.; Okada, T.; Nagasawa, H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2462.
- [20] Li, C.; Zhang, Y.; Li, P.; Wang, L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4692.
- [21] Zhang, W. Z.; Li, W. J.; Zhang, X.; Zhou, H.; Lu, X. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4748.
- [22] Gooßen, L. J.; Rodríguez, N.; Manjolinho, F.; Lange, P. P. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2913.
- [23] Trivedi, M.; Singh, G.; Kumar, A.; Rath, N. P. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 20874.
- [24] Yu, D. Y.; Zhang, Y. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, *107*, 20184.
- [25] Zhang, X.; Zhang, W. Z.; Ren, X.; Zhang, L. L.; Lu, X. B. *Org.*

- Lett.* **2011**, *13*, 2402.
- [26] Arndt, M.; Risto, E.; Krause, T.; Gooßen, L. J. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 484.
- [27] Yu, D.; Tan, M. X.; Zhang, Y. G. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 969.
- [28] Li, F.-W.; Suo, Q.-L.; Hong, H.-L.; Zhu, N.; Wang, Y.-Q.; Han, L.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 2172 (in Chinese). (李发旺, 索全林, 洪海龙, 竺宁, 王亚琦, 韩利民, 有机化学, **2014**, *34*, 2172.)
- [29] Cheng, H.; Zhao, B.; Yao, Y.-M.; Lu, C.-R. *Green Chem.* **2015**, *17*, 1675.
- [30] Boogaerts, I. I. F.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8858.
- [31] Boogaerts, I. I. F.; Fortman, G. C.; Furst, M. R.; Cazin, C. S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8674.
- [32] Zhang, L.; Cheng, J. H.; Ohishi, T.; Hou, Z. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8670.
- [33] Inomata, H.; Ogata, K.; Fukuzawa, S.; Hou, Z. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3986.
- [34] Bailey, W. F.; Patricia, J. J. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *352*, 1.
- [35] Screttas, C. G.; Steele, B. R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1013.
- [36] Naka, H.; Morey, J. V.; Haywood, J.; Eisler, D. J.; McPartlin, M.; Garcia, F.; Kudo, H.; Kondo, Y.; Uchiyama, M.; Wheatley, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16193.
- [37] Uchiyama, M.; Naka, H.; Matsumoto, Y.; Ohwada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10526.
- [38] Ueno, A.; Takimoto, M.; Wylie, W. N. O.; Nishiura, M.; Ikariya, T.; Hou, Z. M. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 1010.
- [39] Mizuno, H.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1251.
- [40] Suga, T.; Mizuno, H.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14360.
- [41] Sasano, K.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10954.
- [42] Hendriksen, C.; Pidko, E. A.; Yang, G.; Schaffner, B.; Vogt, D. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12037.
- [43] Huguet, N.; Jevtovikj, I.; Gordillo, A.; Lejkowski, M. L.; Lindner, R.; Bru, M.; Khalimon, A. Y.; Rominger, F.; Schunk, S. A.; Hofmann, P.; Limbach, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16858.
- [44] Kikuchi, S.; Sekine, K.; Ishida, T.; Yamada, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6989.
- [45] Sekine, K.; Takayanagi, A.; Kikuchi, S.; Yamada, T. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11320.
- [46] Kakiuchi, F.; Tsuchiya, K.; Matsumoto, M.; Mizushima, E.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12792.
- [47] Mita, T.; Michigami, K.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3462.
- [48] Yu, D. Y.; Zhang, Y. G. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1275.
- [49] Vechorkin, O.; Hirt, N.; Hu, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3567.
- [50] Yoo, W. J.; Capdevila, M. G.; Du, X.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5326.
- [51] Zhang, Z.; Liao, L. L.; Yan, S. S.; Wang, L.; He, Y. Q.; Ye, J. H.; Li, J.; Zhi, Y. G.; Yu, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**.
- [52] Masuda, Y.; Ishida, N.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14063.

(Cheng, F.)