

Triphos 配体在羧酸及其衍生物和 CO₂ 的氢化反应中的应用研究进展张琳莉^{a,b} 韩召斌^b 张磊^b 李明星^{*,a} 丁奎岭^{*,a,b}^(a) 上海大学理学院化学系 上海 200436)^(b) 中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室 上海 200032)

摘要 羧酸及其衍生物和二氧化碳中羰基的还原无论在基础研究中还是在工业生产上都是最重要的转化之一。在环境问题日益严峻的今天,以氢气作为还原剂实现这些化合物的还原具有极大的吸引力。由于均相催化反应具有反应条件温和、活性高及催化体系易于调节等优点,发展高效、高选择性的均相催化氢化体系来实现这些羰基化合物的还原成为了研究的热点。近年来,过渡金属与不同类型配体形成的催化体系在羧酸衍生物和二氧化碳的氢化反应中的应用得到了深入的研究,取得了一些重要的进展。其中,过渡金属与 1,1,1-三(二苯基膦基甲基)乙烷(triphos)形成的催化体系在多种类型羧酸及其衍生物和二氧化碳的氢化中表现出了独特的反应活性和选择性。本文主要介绍 triphos 与过渡金属钌、钴和铜形成的催化体系在羧酸及其衍生物和二氧化碳的氢化反应方面取得的进展以及相关反应机理的探讨。

关键词 羧酸及其衍生物; 二氧化碳; Triphos 配体; 过渡金属; 氢化; 醇; 胺

Advances in Hydrogenation of Carboxylic Acid Derivatives and CO₂ Using Triphos as the Coordination LigandZhang, Linli^{a,b} Han, Zhaobin^b Zhang, Lei^b Li, Mingxing^{*,a} Ding, Kuiling^{*,a,b}^(a) Department of Chemistry, College of Sciences, Shanghai University, Shanghai 200436)^(b) State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

Abstract The reduction of carbon dioxide, carboxylic acids and their derivatives is one of the fundamental transformations both in academia and industry. Considering the increasing environmental issues, the use of molecular hydrogen as the reducing agent is especially attractive. Due to the mild reaction condition, high reactivity and easy modification of homogeneous catalysis, the development of highly efficient and selective homogeneous hydrogenation catalysts to achieve the goal is becoming a hot topic. Impressive progresses have been made using homogenous catalysts derived from transition metals and various ligands as catalysts. Among them, the catalytic system combined with a transition metal and CH₃C(CH₂PPh₂)₃ (triphos) usually shows unique reactivity and selectivity. This review will summarize the advance in the hydrogenation of carbon dioxide, carboxylic acids and their derivatives using Ru/triphos, Co/triphos and Cu/triphos as catalysts, as well as their reaction mechanisms.

Keywords carboxylic acid and derivatives; carbon dioxide; triphos ligand; transition metal; hydrogenation; alcohol; amine

通过羧酸及其衍生物如羧酸酯、酰胺等化合物的还原来获得醇类和胺类化合物是有机合成中最重要的转化之一,无论在基础研究中还是在工业生产上都有广泛的应用^[1]。迄今为止,化学家们已经发展出了许多结构多样、性质可调的还原试剂以满足各类羰基化合物的选择性还原的要求^[2]。这些还原试剂大部分是含有 Al—H、B—H 或 Si—H 等的化合物。由于这些化合物的反应活

性较高,它们的生产、储存和使用要求都比较严格。一般来说,试剂的使用量都要超过化学计量。这不仅给反应的后处理带来麻烦,而且还会伴随产生大量的副产物,给产品的分离纯化带来困难。另一方面,使用廉价易得的氢气作为还原剂催化氢化实现羰基还原的方法,具有反应操作及后处理简单、原子经济性高、污染小等优点,符合绿色化学的要求,因而备受学术界和工业界

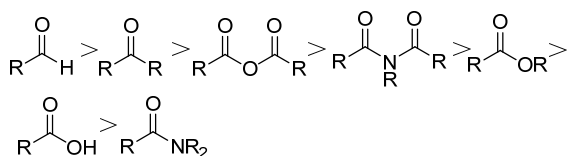
* E-mail: kding@sioc.ac.cn

Received March 8, 2016; revised April 2, 2016; published online April 7, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21472215, 21572254).

国家自然科学基金(Nos. 21472215, 21572254)资助项目。

的关注^[3]. 然而与发展得相对成熟的醛酮类羰基化合物的催化氢化不同, 羧酸及其衍生物的催化氢化还处于研究的起始阶段. 这主要是由于这些分子中的羰基的亲电性要比醛酮的羰基弱得多, 更难接受金属氢物种的进攻, 因而氢化反应活性更低(Scheme 1)^[4].



图式 1 不同类型羰基化合物中 C=O 的亲电性

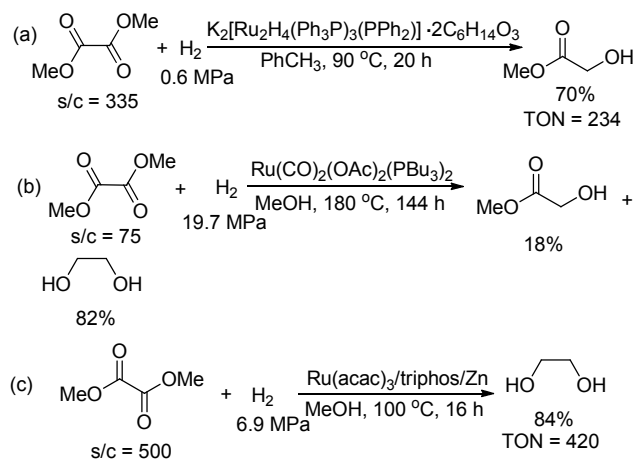
Scheme 1 C=O electrophilicity of carbonyl compounds

除羧酸衍生物外, 二氧化碳是另外一个含有羰基的十分重要的分子. 虽然二氧化碳是一种导致全球气候变暖的温室气体, 但它也可以作为一种廉价易得的碳资源进行多种化学转化得以利用, 用于制备精细化学品和大宗化工产品^[5]. 如将二氧化碳氢化为甲醇这种能源、材料、化工等领域的基础原料, 具有十分重要的意义^[5,6]. 然而, 二氧化碳分子中的碳氧双键的键长仅为 116 pm, 介于碳氧双键(乙醛中 C=O 键长为 124 pm)和碳氧叁键(CO 分子中 C≡O 键长为 112.8 pm)之间, 其羰基的反应活性不高, 在通常条件下呈现出高度的惰性.

采用基于各种金属氧化物为催化剂的多相催化反应可以实现一些羧酸和其衍生物的氢化反应^[7]. 比如长链脂肪醇可由相应的脂肪酸酯和氢气(2~6 MPa)在亚铬酸铜(copper chromite)多相催化剂的催化下, 于 200~300 °C 反应制备^[8]. 然而这些体系中高的反应温度大大降低了底物分子中官能团的兼容性, 反应的选择性不易控制. 比如在上述的反应条件下, 相对稳定的芳香环也常常被还原^[9]. 与多相催化氢化不同, 以分子型有机金属络合物为催化剂的均相催化氢化反应通常可在温和的反应条件(较低的反应温度和压力)下进行^[10], 选择性容易控制, 因而羧酸及其衍生物在均相催化条件下的氢化反应在近几年来受到了化学家们的重视.

1981 年, Grey 等^[11]使用阴离子型的钌络合物 $K_2^+[(Ph_3P)_3(Ph_2P)Ru_2H_4]^{2-} \cdot 2C_6H_{14}O_3$ 作为催化剂, 首次报道了在均相条件下羧酸酯的氢化反应. 对于活化的羧酸酯(羰基与吸电子基团相连的酯类)如三氟乙酸三氟乙醇酯、草酸二甲酯的氢化, 催化体系表现出较好的反应活性, 催化剂的转化数(TON)最高分别达到 335 和 234. 催化剂对非活化的羧酸酯的氢化活性则很低. 对草酸二甲酯的氢化, 反应的产物为羟基乙酸甲酯(Scheme 2a). 催化剂对底物中的第二个酯羰基没有表现出氢化活性, 不能将其进一步还原为乙二醇. 1988 年, Piacenti 等^[12]发现中性的钌络合物 $Ru(CO)_2(OAc)_2(PR_3)_2$ 在较苛刻的条

件(180 °C, 19.7 MPa H_2)下可以将大部分草酸二甲酯还原到乙二醇(Scheme 2b), 但活性不高(TON=61). 1997 年, Elsevier 等^[13]发现 $[Ru(acac)_3]/triphos/Zn$ [$acac = 2,4\text{-pen-tanedionate}$, $triphos^{[14]} = CH_3C(CH_2PPh_2)_3$ 体系能原位高效催化氢化草酸二甲酯生成乙二醇(Scheme 2c). 以 0.2 mol% $Ru(acac)_3/triphos$ 作为催化剂, 在相对温和的条件(100 °C, 7 MPa H_2)下, 草酸二甲酯可以被氢化为乙二醇, 产率为 84%, TON 达到了 420. 作者对比了 triphos 与多种其它配体如单膦配体、双膦配体、三齿膦配体和四齿膦配体以及含氮的配体在草酸二甲酯氢化反应中的表现, 结果仍以 triphos 的反应活性最优^[13,15]. 这很可能是由 triphos 配体自身的特点决定的^[16]: (1) triphos 是一个具有 C_3 对称结构的三齿膦配体, 与金属配位牢固, 络合物稳定性好, 不易分解; (2) 配体任意两个磷原子之间都间隔三个碳原子, 因而 triphos 在与中心金属配位时, 只能占据金属中三个处于顺式的配位点, 因此形成的金属物种相对单一; (3) 也正是由于这种顺式配位的结构, 使中心金属上空余出的配位点都处于顺式的位置上, 从而更有利于外来的底物与形成的金属氢物种的插入反应的进行. 事实上, triphos 已经作为一个有效的配体应用于过渡金属催化的烯烃的氢化和氢甲酰化反应^[17]、杂环化合物的氢化^[18]和氢解反应^[19]及邻苯二酚的氧化^[20]中.



图式 2 草酸二甲酯的氢化

Scheme 2 Hydrogenation of dimethyl oxalate

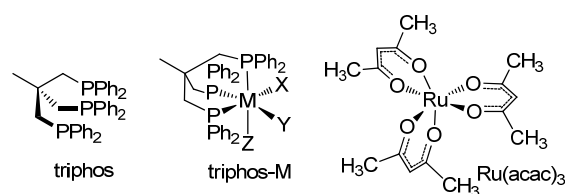


图 1 triphos 配体及其与金属的配位模式

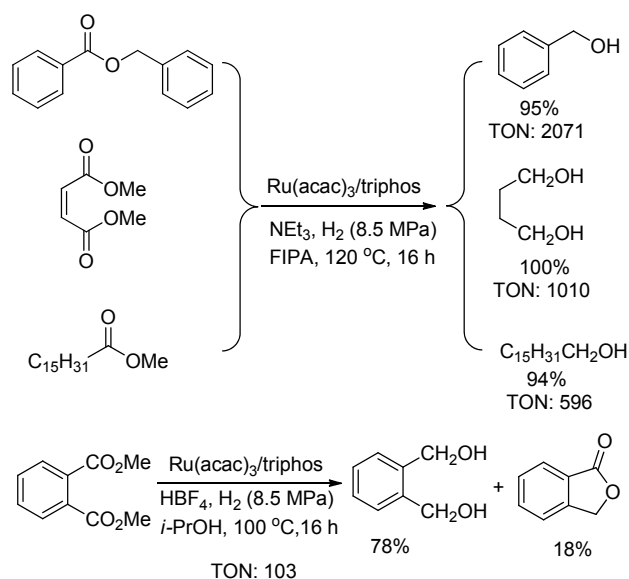
Figure 1 Triphos and its coordination mode of metal complexes

在这一优秀结果的鼓舞下,此后的十几年里,化学家们对 Ru/triphos 体系在羧酸及其衍生物和二氧化碳的氢化中作了广泛而深入的研究,不仅大大拓展了底物的类型,而且在催化剂的活化及催化氢化的反应机理等方面都进行了较为详细的探究.除贵金属钌以外,廉价金属如钴和铜与 triphos 的络合物也被应用于羧酸、羧酸酯和二氧化碳的氢化中.2015 年, Gonsalvi 和 Peruzzini 等^[21]概述了部分 Ru/triphos 催化体系在生物质和二氧化碳转化方面的应用进展,但进一步详尽的总结 triphos 配体在羧酸及其衍生物和二氧化碳的催化氢化反应中的应用仍然是十分有必要的.本文将按照催化体系所用的金属及羰基底物的类型分类来概述近十几年来 triphos 配体在过渡金属催化的羧酸及其衍生物、二氧化碳的氢化中的研究进展.另外,除了 Ru/triphos 体系外,利用配体和金属协同活化概念的均相催化体系在羧酸酯和酰胺的氢化中也取得了非常大的进展,这些体系已在多篇综述^[1,22]中进行了总结,本文将不做赘述.

1 Ru-Triphos 催化体系

1.1 羧酸酯的氢化

1998 年, Elsevier 等^[23]在活化酯氢化研究的基础上,进一步将底物范围扩展到非活化的羧酸酯.典型的芳香羧酸酯(如苯甲酸苄酯)、烷基羧酸酯(如十六烷基酸甲酯)和顺式丁烯二酸二甲酯都可以在 Ru(acac)₃/triphos 的催化下得到相应的醇(Scheme 3).为了提高催化活性,作者将反应体系作了调整:(1)用三乙胺代替锌粉作为添加剂;(2)用六氟异丙醇(FIPA)代替甲醇作为溶剂.这使

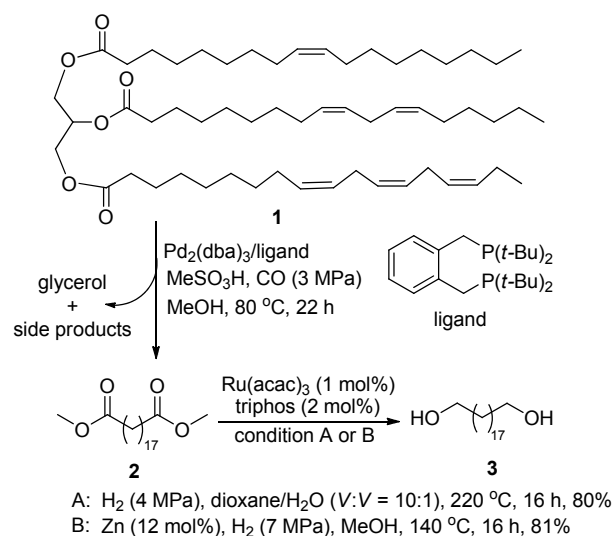


图式 3 Ru/triphos 催化芳香和脂肪羧酸酯的氢化

Scheme 3 Hydrogenation of aromatic and aliphatic esters using Ru/triphos

反应的活性得到了明显的改善,转化数(TON)最高可以超过 2000.这可能是由于 FIPA 有较强酸性,通过氢键作用活化酯羰基的氧,使得羰基碳的亲电性增强^[24].以邻苯二甲酸二甲酯为底物时,最高的反应活性则在四氟硼酸作为添加剂、异丙醇作为溶剂的条件下获得.这些结果在一定程度上表明酸性或者碱性的添加剂及反应的介质会对这一体系的催化效果产生明显的影响.

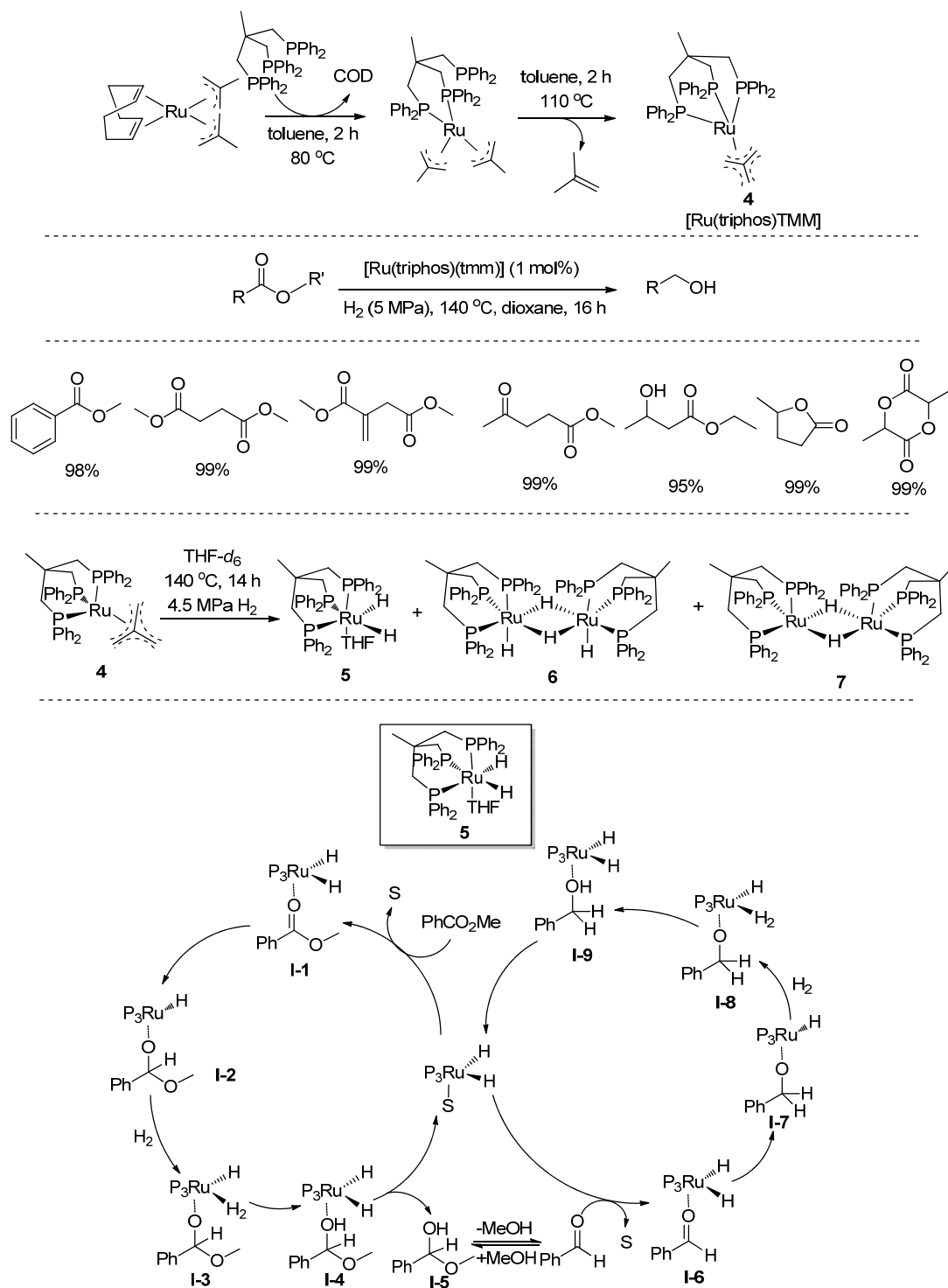
植物油和动物脂肪是广泛分布在自然界中的一类生物质.它们的主要成分是长链脂肪酸的甘油酯.通过化学转化的方式可以将这类生物质分子转变成长链二醇类化合物,长链二醇可以进一步与二羧酸形成有用的聚酯材料^[25].2012 年, Cole-Hamilton 等^[26]通过对市售的橄榄油、菜籽油和葵花籽油先进行钯催化的双键的异构化-羧化酯化反应,同时发生甘油酯的醇解,得到 1,19-十九烷二酸二甲酯.获得的长链二酯利用 Ru(acac)₃/triphos 体系可以方便地被氢化为 1,19-十九烷二醇(Scheme 4).氢化反应可以在高温低压(220 °C, 4 MPa H₂)和二氧六环/水(V:V=10:1)作溶剂的条件下发生,也可在低温高压(140 °C, 7 MPa H₂)和甲醇作溶剂、Zn 粉为添加剂的条件下进行.需要注意的是,该催化体系使用的溶剂不再是 Elsevier 等采用的六氟异丙醇,而是二氧六环或甲醇,这大大改善了方法的实用性.



图式 4 从植物油到 1,19-十九烷二醇的转化

Scheme 4 Transition from natural oils to 1,19-nonadecanediol

2014 年, Leitner 和 Klankermayer 等^[27]发现使用预先制备的钌络合物[Ru(triphos)TMM] (4, TMM=trimethylene methane)在不外加酸性添加剂的条件下可以催化苯甲酸甲酯、1,4-二羧酸酯以及内酯的氢化(Scheme 5).TON 最高可以达到 1000.向反应体系中加入质子酸共催化剂如甲烷磺酸、对甲苯磺酸或双三氟甲基磺酰亚胺(HNTf₂)则明显抑制催化剂的氢化活性.将催化剂前体 4



图式5 [Ru(triphos)TMM]催化的酯氢化和可能的机理

Scheme 5 [Ru(triphos)TMM]-catalyzed hydrogenation of esters and proposed mechanism

在氢气氛围下加热,可以观测到双氢钌络合物 **5** 的生成,同时伴随着没有催化氢化活性的双核钌氢物种 **7** 的产生 (Scheme 5). 通过上述结果并结合理论计算,作者提出了以双氢钌物种 **5** 为活性催化剂的催化循环 Scheme 5. 活性催化剂 **5** 首先离去溶剂分子与碳基氧配位,然后 C=O 插入到 Ru—H 中,五配位的 Ru 络合物进一步活

化氢气分子,使其发生异裂,生成半缩醛 **I-5**,同时释放出活性催化剂钌双氢物种. 半缩醛脱去一分子甲醇得到苯甲醛. 活性催化剂按照同样的催化过程还原醛碳基生成醇. 然而,需要明确的是,并不是所有酯在中性催化条件下的反应活性最高. 如甲酸乙酯的氢化,同样都以络合物 **4** 为催化剂,添加甲烷磺酸的催化体系的活性要

比不加时高十几倍^[28]。

值得一提的是, Hanton 等发展了结构与 triphos 相近的配体 TriSulf^{Bu}^[29]和 N-triphos^[30](图 2), 并将它们用于钌催化的草酸二甲酯的氢化反应中, 与 Triphos 体系催化氢化产物为乙二醇不同, 该体系主要产物是羟基乙酸甲酯。反应检测结果显示这些催化体系在氢化反应中的诱导期明显比 triphos 体系要长, 而且催化活性也低得多。

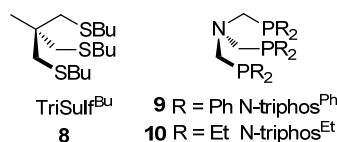
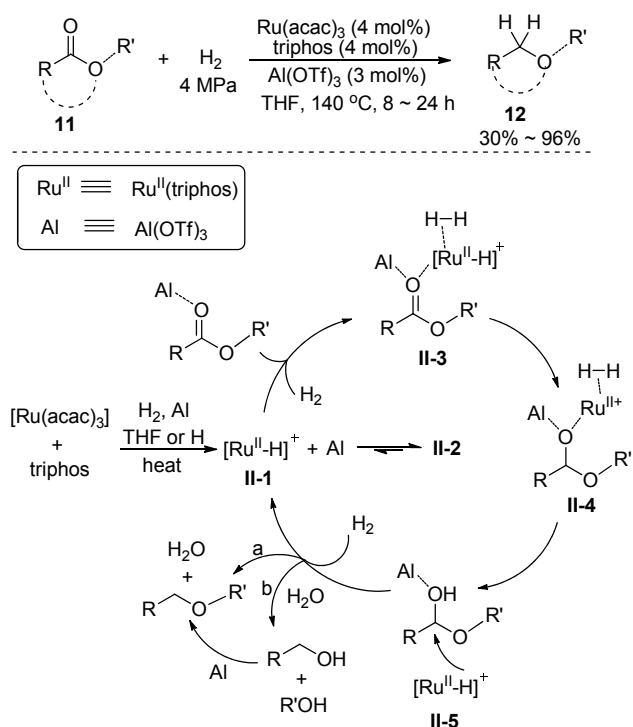


图 2 结构与 triphos 相近的配体

Figure 2 Ligands with similar structure to triphos

2015 年, Beller 小组^[31]发展了一种方便有效地将酯直接脱氧氢化为醚的方法(Scheme 6)。在 $\text{Ru}(\text{acac})_3/\text{triphos}$ 作为催化剂, 路易斯酸 $\text{Al}(\text{OTf})_3$ 作为共催化剂的条件下, 可以将多种类型的芳香和脂肪内酯以中等到优秀的产率转化为环醚。直链的芳香羧酸酯在质子性添加剂如甲醇或水的存在下也可以中等到优秀的产率(46%~91%)得到相应的直链醚。控制实验的研究表明,



图式 6 $\text{Ru}(\text{acac})_3/\text{triphos}/\text{Al}(\text{OTf})_3$ 催化氢化酯为醚及反应机理

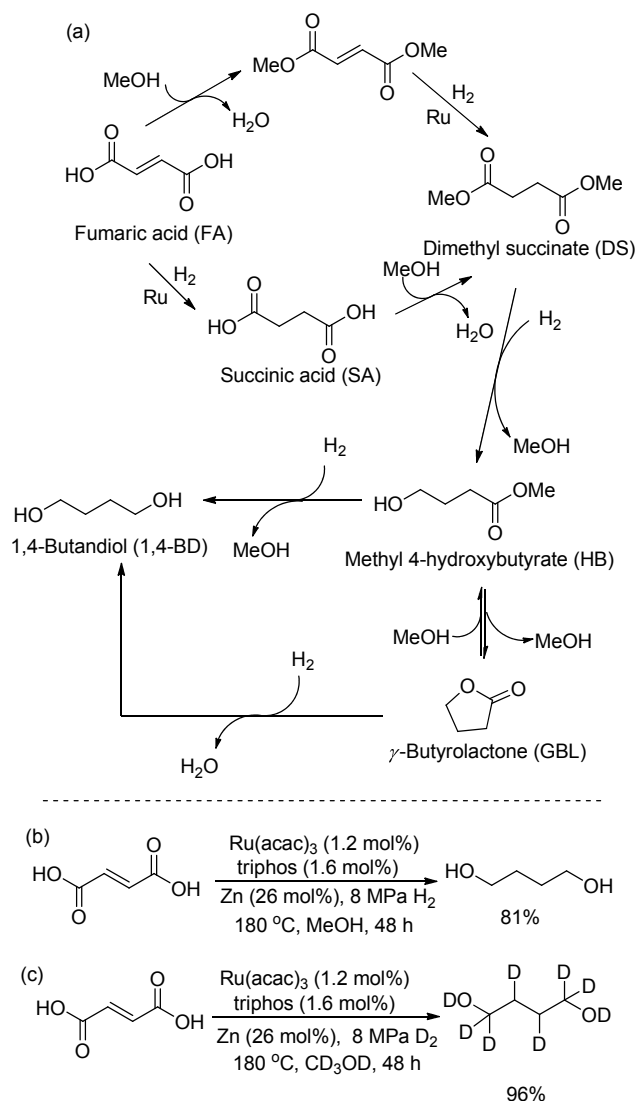
Scheme 6 Hydrogenation of esters to ethers using $\text{Ru}(\text{acac})_3/\text{triphos}/\text{Al}(\text{OTf})_3$ and proposed reaction mechanism

共催化剂 $\text{Al}(\text{OTf})_3$ 是反应获得成功的关键。无论是铝阳离子还是三氟甲磺酸根对选择性地生成醚类产物都有明显的影响。考虑到水或甲醇对反应的催进作用, 作者认为 $\text{Al}(\text{OTf})_3$ 与水或醇作用形成如 $[(\text{RO})\text{Al}(\text{OTf})_3]^-$ ($\text{R}=\text{H}$ or alkyl)结构的阴离子, 同时产生酸性较强的质子。这对于生成阳离子型 $[\text{Ru}-\text{H}]^+$ 活性催化剂非常重要。此外, 在反应过程中, 作者还观察到钌、配体和共催化剂会形成一个较为稳定的中间体 II-2。这个中间体在氢气氛围下可以缓慢地转化为活性催化剂。在这些认识的基础上, 他们提出了如 Scheme 6 所示的反应过程。 $[\text{Ru}(\text{acac})_3]$ 和 triphos 在氢气氛围下形成活性催化剂 $[\text{Ru}-\text{H}]^+$, 与酯羰基氧配位, $\text{C}=\text{O}$ 插入到 $\text{Ru}-\text{H}$ 中, Ru 催化剂进一步活化氢气分子, 发生类似复分解反应得到半缩醛 II-5, 此时存在两种可能途径生成目标产物: (a) $\text{C}-\text{OH}$ 键断裂, 直接得到醚类产物; (b) $\text{C}-\text{OR}'$ 键断裂形成两个醇, 在路易斯酸作用二醇脱水成醚。同时回到活性催化剂 $[\text{Ru}^{\text{II}}-\text{H}]^+$, 继续催化循环。

1.2 羧酸的氢化

$\text{Ru}/\text{triphos}$ 催化体系的一个非常突出的特点是它不仅容忍催化量的酸性或碱性的添加剂, 而且还可以在大大过量的羧酸存在下展现出优秀的氢化活性。这是大部分其它可以实现羧酸衍生物氢化的催化体系很难实现的。2003 年, Davy Process Technology 的研究人员^[32]探索了 $[\text{Ru}(\text{acac})_3]/\text{triphos}$ 催化体系在丙酸、顺式和反式丁烯二酸氢化中的表现。反应在水作溶剂, 温度大于 $200\text{ }^\circ\text{C}$ 的条件下进行, 得到了不同比例的醇、酯及内酯产物。反应结束后, 他们分离到羰基配位的钌络合物 **13** $[\text{Ru}(\text{triphos})(\text{CO})\text{H}_2]$ 。作者发现这一络合物本身不能催化羰基的氢化, 但在高温和水存在的条件下通过水汽平衡反应将金属上的一氧化碳脱除再生活性催化剂^[33]。

2010 年, Frediani 等^[34]详细研究了 $[\text{Ru}(\text{acac})_3]/\text{triphos}$ 催化的反式丁烯二酸的氢化(Scheme 7)。它的催化氢化存在着多种反应途径, 可能伴随多种产物的生成(Scheme 7a), 如 1,4-丁二酸(SA)、1,4-丁二酸二甲酯(DS)、 γ -丁内酯(GBL)、1,4-丁二醇(1,4-BD)。因此提高催化剂的活性和反应的选择性是一项重大挑战。作者通过对反应条件的考察, 在 $1.2\text{ mol}\%$ 的催化剂用量下, 以锌粉为添加剂, 在 $180\text{ }^\circ\text{C}$, 8 MPa H_2 和甲醇作溶剂的条件下可以 81% 的收率获得 1,4-丁二醇, 同时伴有 1% 的 1,4-丁二酸、 9% 的 1,4-丁二酸二甲酯和 9% 的丁内酯生成。以氘气和氘代甲醇代替氢气和甲醇, 可以 96% 的产率得到 d_8 氘代的 1,4-丁二醇(氘代率达到 100%)。这一产率要明显高于非氘代的体系。作者认为这可能是由于氘代甲醇中还有少量水, 而水对反应有一定的促进作用引起的。



图式 7 $[Ru(acac)_3]/triphos$ 催化的反式丁烯二酸的氢化
Scheme 7 Hydrogenation of fumaric acid using $[Ru(acac)_3]/triphos$

同年, Leitner 和 Klankermayer 等^[35]报道了两类木质素降解产物乙酰丙酸和衣康酸在钌催化氢化条件下的选择性转化反应(Scheme 8). 乙酰丙酸在 $Ru(acac)_3/PnOct_3$ (0.1 mol%)的催化作用下以 NH_4PF_6 作为添加剂时可以大于 99%的选择性和产率得到 γ -戊内酯; 用 $triphos$ 代替单膦配体, 不使用添加剂时, 酯羰基进一步被还原, 选择性地生成 1,4-戊二醇. 在反应体系中加入酸性添加剂酸性离子液体(aIL)和 NH_4PF_6 时, 2-甲基四氢呋喃成为反应的最终产物(Scheme 8a). 这说明通过合理地调节催化体系的组成, 可以有效地控制反应的进程. 这为生物质的多样化利用提供了一个有力的支持. 作者还将这一催化体系设计为一个可应用于连续制备 2-甲基四氢呋喃的过程. 由于反应是在无溶剂条件下进行的, 产品的分离和催化剂的回收都较为简单. 催化剂连

续使用四次, 催化活性没有降低. 这说明催化剂的失活现象在这一催化体系里不明显. 衣康酸的氢化与乙酰丙酸的氢化类似, 通过调节催化剂的组成可以得到不同的氢化产物(Scheme 8b). 稍后, 通过对反应体系的监测和理论计算, 作者提出了较为详细的反应机理^[36]. 原位生成的阳离子钌氢络合物 $[Ru(triphos)(H)H_2(S)]^+$ ($S = \text{Solvent}$)作为催化活性物种, 与羧酸羰基氧配位后, $C=O$ 插入 $Ru-H$ 中, Ru 活化氢气分子异裂, 生成 **III-4**, 脱去一分子水后得到醛 **III-5**, 醛 $C=O$ 插入 $Ru-H$, Ru 催化剂活化氢气分子异裂得到醇, 醇与分子内羧酸脱水缩合得到甲基丁内酯, 进而甲基丁内酯被催化氢化为 1,4-戊二醇.

2015 年, Miller 和 Long 等^[37]报道了采用 $Ru-N-triphos^{ph}$ 络合物催化乙酰丙酸到 2-甲基四氢呋喃的转化, 反应条件比之前的温和. 在 $[Ru(N-triphos^{ph})(PPh_3)H_2]$ (**13**) (0.5 mol%)作催化剂, 150 °C, 6.5 MPa H_2 , 四氢呋喃作溶剂的条件下, 可以 99%的产率得到 1,4-戊二醇; 添加 $HNTf_2$ (5 mol%)后, 以 87%的产率得到 2-甲基四氢呋喃; 催化剂换为 $[Ru(N-triphos^{ph})(CO)H_2]$ (**15**) (0.5 mol%), 添加剂为 NH_4PF_6 时, 以 95%的产率得到 γ -戊内酯. 从以上结果可以发现, $[Ru(N-triphos^{ph})(CO)H_2]$ 的催化活性要比 $[Ru(N-triphos^{ph})(PPh_3)H_2]$ 差. 在相同的条件下, 钌络合物 **14**比 **13**更容易生成 1,4-戊二醇. $HNTf_2$ 作为共催化剂比 NH_4PF_6 和 $p-TsOH$ 效果好, 这可能是由于 $HNTf_2$ 的共轭碱弱配位性质, 不会与底物竞争和金属中心的配位, 而 NH_4PF_6 和 $p-TsOH$ 的共轭碱 NH_3 和 $p-TsO^-$ 具有很强的配位能力, 与金属中心的配位时会和底物形成竞争.

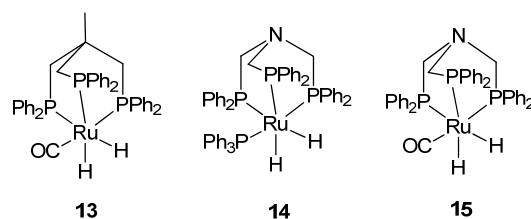
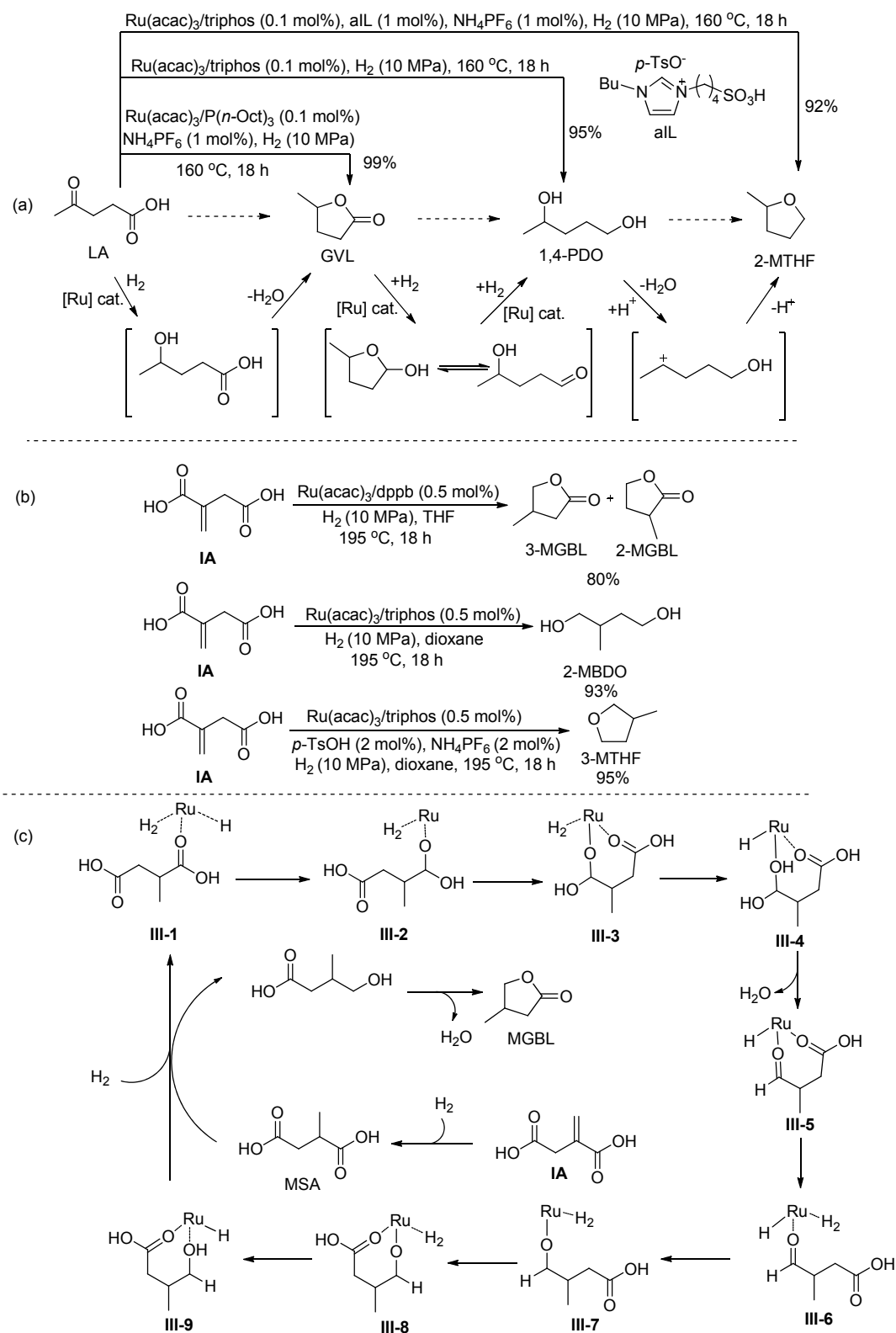


图 3 triphos 和 N-triphos 的钌络合物
Figure 3 Carbon- and nitrogen-centered triphos complexes

2015 年, Beller 等^[38]发现使用路易斯酸作为添加剂时, $Ru/triphos$ 体系也可以高选择性地催化氢化乙酰丙酸为 2-甲基四氢呋喃(Scheme 9a). 反应条件要比使用质子酸作为添加剂的体系温和一些. 稍后, 他们将这一体系发展为一个羧酸氢化为醇的通用方法(Scheme 9b). 使用路易斯酸 $Sn(OTf)_2$ 或 $Al(OTf)_3$ 作为共催化剂可以高效地实现含有不同取代的烷基羧酸和含有吸电子取代基的芳基羧酸的氢化, 以中等到优秀的产率得到相应的



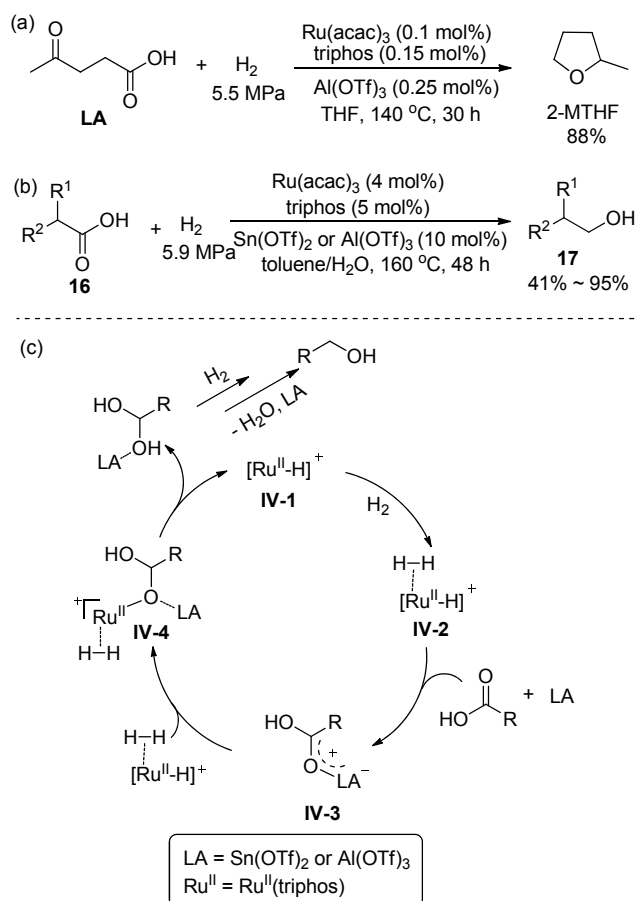
图式 8 乙酰丙酸和衣康酸的选择性转化

Scheme 8 Selective conversions of levulinic acid (LA) and itaconic acid (IA)

伯醇. 与 Ru/triphos/Al(OTf)₃ 催化的酯到醚的氢化体系类似, 水的加入对反应活性有非常大的影响. 作者认为

它的作用可以归为两方面: (1)通过与路易斯酸作用, 生成强的质子酸来促进活性钌氢催化剂的形成; (2)使反应

过程中可能生成的酯或酸酐发生水解, 重新使羰基底物回到羧酸状态. 基于这些认识, 作者提出了如 Scheme 9c 所示的可能催化机理. $[\text{Ru}-\text{H}]^+$ 作为活性物种活化氢气分子, 羧酸羰基在路易斯酸活化作用下, 插入到 $\text{Ru}-\text{H}$ 中, 形成中间体 **IV-3**, 进一步氢气分子异裂, 生成半缩醛 **IV-4**, 在路易斯酸作用下脱去一分子水, 得到醛, 可继续被氢化为醇.



图式 9 Ru/triphos/Lewis 酸催化氢化羧酸为醇及其可能的机理
 Scheme 9 Hydrogenation of carboxylic acids to alcohols using Ru/triphos/Lewis acid and proposed reaction mechanism

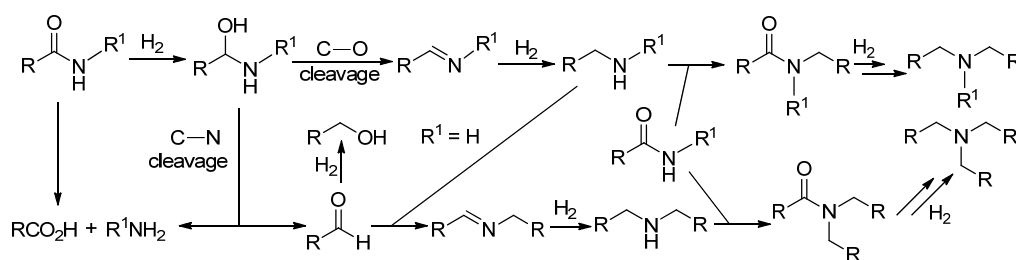
1.3 酰胺氢化

使用氢气选择性地酰胺还原为胺类化合物既是

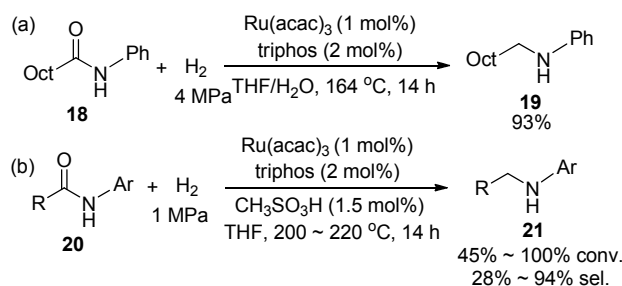
一个非常有吸引力的转化, 又是具有很大挑战性的难题^[39]. 这主要是由于: (1)酰胺的氢化活性是羧酸衍生物中最低的; (2)氢化过程中存在着较多的竞争反应, 选择性不易控制, 容易得到多种氢化产物. 如 Scheme 10 所示, 酰胺氢化的选择性首先来自于第一次加氢形成的缩醛胺中间体发生 C—O 键断裂得到亚胺还是发生 C—N 键断裂分解为醛和胺. 其次还原生成的胺可与最初的酰胺底物发生酰基转移形成新的酰胺, 再经 C—O 键断裂还原后得到叔胺. 如以伯酰胺为底物则情况更复杂.

2003 年, Davy Process Technology 的研究人员^[32]在研究 Ru/triphos 体系催化的羧酸的氢化过程中, 也考察了丙酰胺的氢化反应. 反应产生了二丙胺、丙醇、丙酸丙酯和丙酰丙胺的混合物, 但没有观察到丙胺的生成.

2007 年, Cole-Hamilton 等^[40]对 Ru/triphos 体系催化的酰胺的氢化进行了更为详细的考察. 他们发现, 仲酰胺 *N*-苯基壬酰胺可以在 $\text{Ru}(\text{acac})_3$ (1 mol%)/triphos (2 mol%) 作为催化剂, 四氢呋喃和水作为溶剂, 4 MPa H_2 和 164 °C 的条件下, 以 93% 的产率生成 C—O 键断裂的产物二级胺 (Scheme 11a), 仅有 7% 的发生 C—N 键断裂的产物壬醇, 而反应在 100 °C 进行时, 以 40% 的产率得到 C—N 键断裂的产物壬醇, 并没有观测到发生 C—O 键断裂的氢化产物. 遗憾的是, 在 2012 年, 作者^[41]发现该催化体系的重现性不稳定. 为了获得稳定可靠的酰胺催化氢化反应体系, Cole-Hamilton 等^[42]进一步优化了 Ru/triphos 催化剂的组成. 他们发现向反应体系中加入催化量的甲烷磺酸可以保持原来体系的催化活性和选择性, 同时实验结果具有很好的重现性. 这一新的催化体系可以实现多种芳香胺衍生的仲酰胺的氢化, 以中等到优秀的转化率和选择性生成相应的芳香仲胺类化合物 (Scheme 11b). 脂肪胺衍生的仲酰胺的氢化活性和选择性则要低得多. 一些由芳香胺衍生的叔酰胺也可以被氢化, 反应活性低于仲酰胺. 与非均相催化体系在高温下氢化经常发生芳香环被氢化的情形不同, 虽然该均相反应在 200 °C 左右进行, 但没有苯环被氢化的产物出现. 通过制备可能的催化剂前体及其氢化表现和核磁研



图式 10 酰胺氢化可能的反应历程和产物
 Scheme 10 Possible reaction pathways and products during hydrogenation of amides

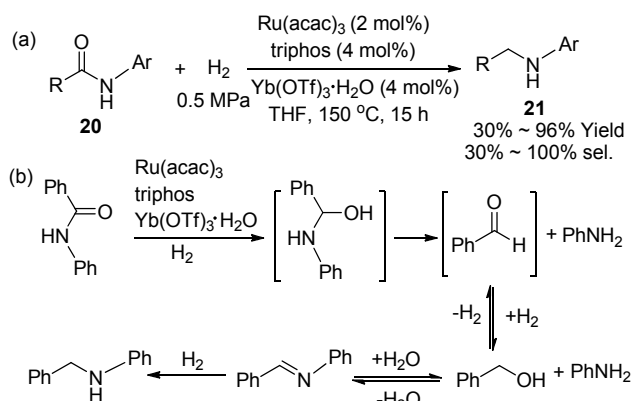


图式 11 Ru/triphos/MSA 催化仲酰胺的选择性氢化

Scheme 11 Selective hydrogenation of secondary amide catalyzed by Ru/triphos/MSA

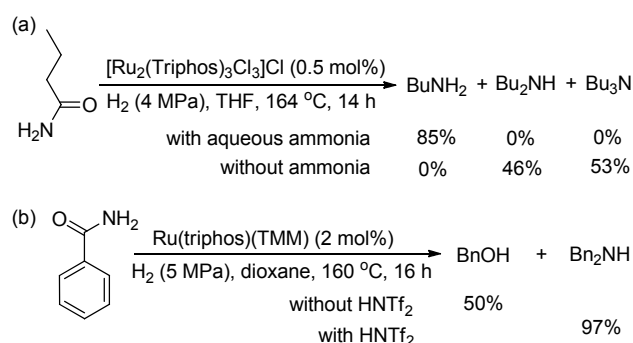
究, 作者认为甲烷磺酸的作用可能有两个: (1)促进催化剂前体向活性催化剂的转化; (2)在催化过程中影响质子的转移和传递。

最近, 路易斯酸被发现是更好的 Ru/triphos 催化的仲酰胺和叔酰胺进行氢化的共催化剂(Scheme 12)^[43]. $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 的加入可以使反应可以在更温和的条件 (0.5 MPa H_2 , 150 °C) 下进行. 虽然酰胺底物仍然以芳香胺衍生的酰胺表现出较高的反应活性和选择性, 但酰胺的范围得到了一定程度的拓展. 在对苯甲酰苯胺氢化反应进程的监测中, 作者发现在反应进行 2 h 时, 体系中以苯甲醇和苯胺为主, 而 *N*-苯基苯甲胺的含量较少 (64%转化率, 苯甲醇: 47%, 苯胺: 46%, *N*-苯基苯甲胺: 17%), 但随着时间的延长, *N*-苯基苯甲胺的产率逐渐升高 (15 h, 85%). 将苯甲醇和苯胺在同样的条件下进行反应, *N*-苯基苯甲胺的产率达到 90%. 基于这些实验事实, 作者提出了与之前(Scheme 10)不同的仲酰胺的氢化反应机理. 酰胺的羰基与一分子氢气加成后得到的中间体进行碳氮键的断裂生成醛和胺. 醛进一步被还原为相应的醇. 最终的产物胺则由醇和胺通过借氢反应过程来产生(Scheme 12b).

图式 12 Ru/triphos/ $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 催化仲酰胺的选择性氢化及可能的机理

Scheme 12 Selective hydrogenation of secondary amide catalyzed by Ru/triphos/ $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and the proposed mechanism

伯酰胺的氢化由于反应途径更多, 控制形成单一的氢化产物的难度非常大. Cole-Hamilton 等^[40,42]发现无论使用预制备好的 $[\text{Ru}_2(\text{triphos})_2\text{Cl}_3]\text{Cl}$ 作为催化剂还是 $\text{Ru}(\text{acac})_3/\text{triphos}/\text{MSA}$ 催化体系, 丁酰胺的氢化都需要在氨的存在下进行才可以得到正丁胺为主要的产物. 若反应中不添加氨, 则反应产生几乎相同量的二丁胺和三丁胺(Scheme 13a). Leitner 等^[27]发现使用 $[\text{Ru}(\text{triphos})-(\text{TMM})]$ 络合物作为催化剂, 苯甲酰胺的氢化产物主要为苯甲醇. 向催化体系加入双三氟甲基磺酰亚胺作为共催化剂, 反应专一地形成二(苯甲基)胺(Scheme 13b). 这些结果说明催化反应条件的改变可以明显地改变伯酰胺氢化中中间体的反应路径。

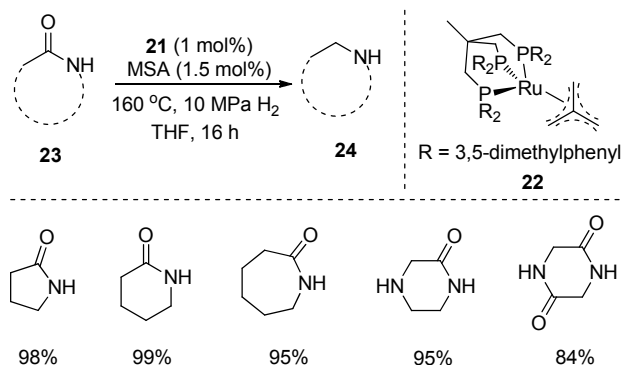


图式 13 Ru/triphos/MSA 催化伯酰胺的选择性氢化

Scheme 13 Selective hydrogenation of primary amide catalyzed by Ru/triphos/MSA

在 Ru/triphos 催化的羰基化合物的氢化中, 单核钌物种形成二聚的钌金属化合物被认为是催化剂失活的一个重要原因^[36]. Klankermayer 等^[44]认为如果将配体 triphos 上的苯基替换为更大的取代基, 增大配体的空间位阻, 可能会有效地阻止钌活性催化剂单体的二聚. 在这样认识的基础上, 他们制备了含有对甲苯基和 3,5-二甲基苯基的 triphos 配体和相应的中性钌络合物. 同预期一致, 在苯甲酸甲酯的氢化中, 含有 3,5-二甲基苯基取代的钌络合物 **22** 的催化活性要比络合物 **4** 高出 4 倍. 作者进而将该催化剂 **22** 应用于活性较低的内酰胺的氢化中. 在 1 mol% 的催化剂用量, 1.5 mol% 的甲磺酸, 160 °C, 10 MPa H_2 的条件下, 内酰胺可以 84%~99% 的产率得到环状胺(Scheme 14). 对己内酰胺的氢化最高 TON 可达 345.

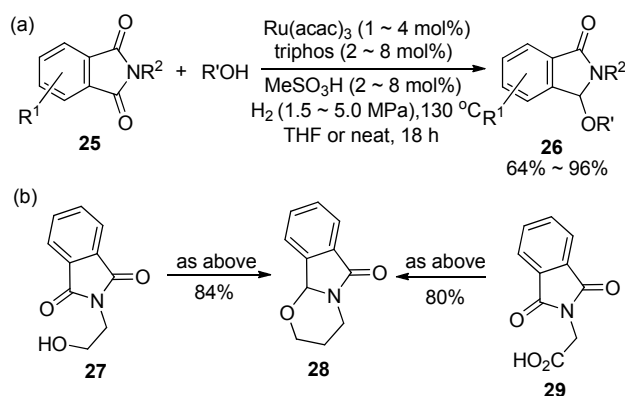
利用酰胺氢化反应中产生的 α -羟基胺中间体作为反应物与亲核试剂反应是构建多官能团化合物的一个有效手段. 这种方法可以有效地减少合成步骤, 从而使合成变得更简洁高效. 2015 年, Beller 等^[45]发展了邻苯二甲酰亚胺和丁二酰亚胺类化合物的还原烷基化反应. 利用 $\text{Ru}(\text{acac})_3/\text{triphos}/\text{MSA}$ 为催化剂, 邻苯二甲



图式 14 钌络合物 22 催化内酰胺的氢化

Scheme 14 Hydrogenation of lactam catalyzed by complex 22

酰亚胺可以在氢气氛围下与多种类型的脂肪醇反应, 生成 3-位氧原子取代的异喹啉类化合物(Scheme 15a). 反应的产率可以达到中等到优秀. 除了醇可以作为亲核试剂外, 胺类如苯胺和吗啉等也可以作为反应的亲核试剂. 分子内的反应同样可以很好地进行(Scheme 15b).

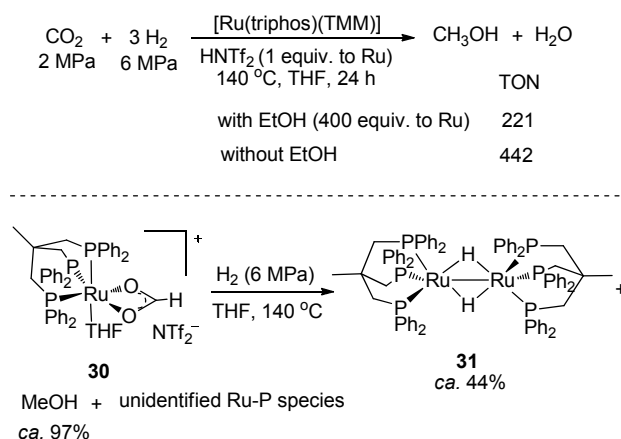
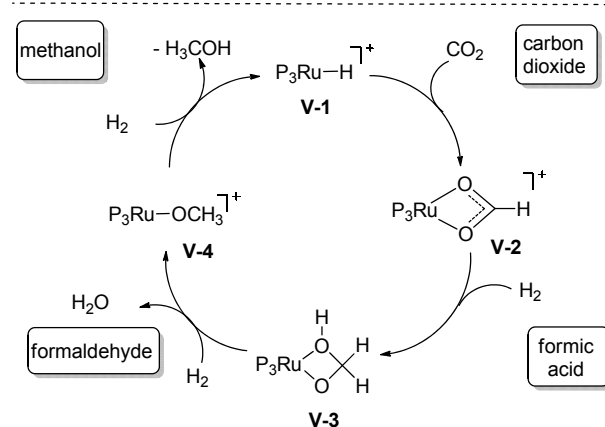
图式 15 $\text{Ru}(\text{acac})_3/\text{triphos}/\text{MSA}$ 催化酰亚胺还原烷基化反应Scheme 15 Reductive alkylation of imides using $\text{Ru}(\text{acac})_3/\text{triphos}/\text{MSA}$

1.4 二氧化碳的氢化

发展将二氧化碳高效地转化为大宗的化学品的方法是实现二氧化碳化学利用的基础. 利用催化的方法将二氧化碳氢化为甲醇近些年来受到很大关注. 这不仅是因为甲醇是一种很好的清洁安全燃料和高效的储氢材料, 而且它还是一种可替代石油的重要化工原料. 然而, 目前这一转化主要使用非均相催化剂. 均相催化条件下的二氧化碳还原为甲醇的体系还非常稀少^[46].

2012 年, Leitner 和 Klankermayer 等^[28]报道了使用单一催化剂的催化体系可以实现二氧化碳氢化到甲醇的转化. 在 $[\text{Ru}(\text{triphos})(\text{TMM})]$ 为催化剂, HNTf_2 为共催化剂, 乙醇作为添加剂的条件下, 二氧化碳转化为甲醇的 TON 可以达到 221. 向反应体系中添加乙醇的目的是将二氧化碳被钌氢还原生成的甲酸钌转化为甲酸乙酯,

从而释放出钌催化剂. 甲酸乙酯进一步被钌催化剂还原为甲醇. 然而后续的研究表明, 即使不向体系中添加乙醇, 二氧化碳的氢化反应也可以顺利进行. 催化剂的 TON 最高能提高一倍, 达到 442. 进一步延长反应时间到 48 h 及向体系中补充二氧化碳和氢气, 催化剂的 TON 可提高到 603. 作者认为可能是二氧化碳被一分子氢气还原生成的甲酸钌物种可直接被氢气还原, 可以不用经过甲酸酯的过程, 最终生成甲醇. 为了验证这一设想, 他们合成了阳离子甲酸钌络合物 $[\text{Ru}(\text{triphos})(\text{THF})(\text{OCHO})]\text{NTf}_2$. 同设想的一致, 这一络合物在氢气氛围下可以顺利地被还原, 甲醇的产率达到 97%. 在这一认识的基础上并辅以密度泛函理论(DFT)计算^[47], 作者提出了在不添加醇类化合物体系中, 二氧化碳还原为甲醇的反应机理(Scheme 16). $[(\text{triphos})\text{RuH}]^+$ 作为活性催化剂, 二氧化碳插入 $\text{Ru}-\text{H}$ 中形成羧酸中间体 **V-2**, 再插入一分子氢气得到 **V-3**, 进一步经氢化并脱去一分子水后形成甲醇钌 **V-4**, 最后发生氢解释放出甲醇并再生钌氢催化剂. 此外, 利用催化剂溶解在有机相中, 而甲醇可以溶解在水中的性质差异, 作者通过在 2-甲基四

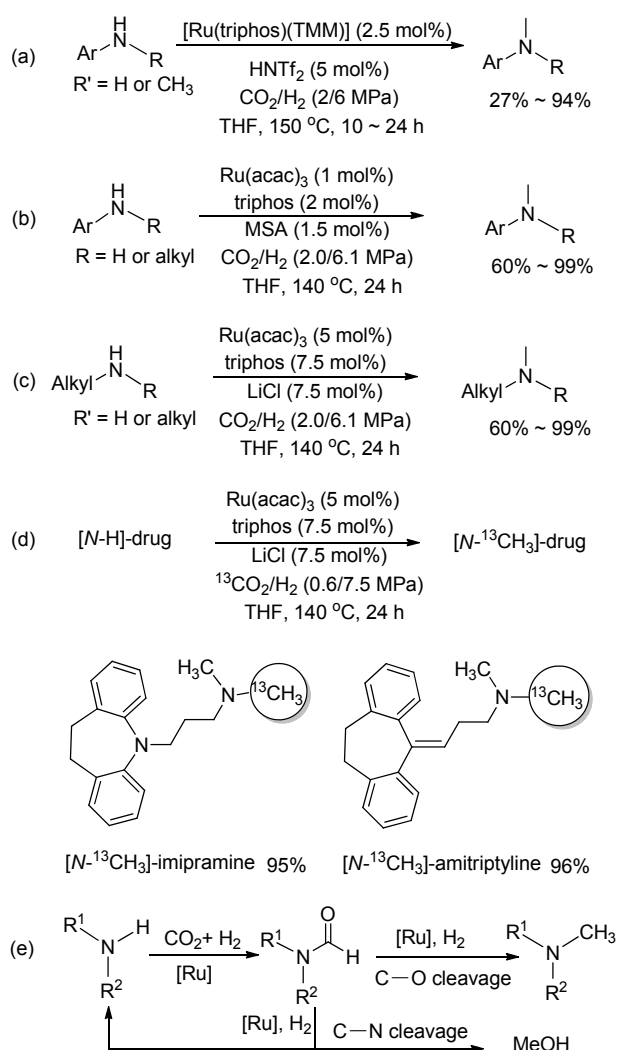
图式 16 $[\text{Ru}(\text{triphos})(\text{TMM})]/\text{HNTf}_2$ 催化氢化 CO_2 为 MeOH
Scheme 16 Hydrogenation of CO_2 to MeOH using $[\text{Ru}(\text{triphos})(\text{TMM})]/\text{HNTf}_2$ 

氢呋喃中反应, 有机相和水相分离催化剂和甲醇的策略实现了催化剂的循环使用. 催化剂循环使用 4 次, 甲醇总的 TON 达到了 769.

1.5 二氧化碳和羧酸作为烷基化试剂的烷基化反应

1.5.1 二氧化碳作为甲基化试剂

2013 年, Leinter 等^[48]报道了以二氧化碳作为碳源, 氢气作为还原剂, $[\text{Ru}(\text{triphos})(\text{TMM})]$ 催化的一级和二级芳香胺的甲基化反应(Scheme 17a). 这一转化提供了一种廉价的二氧化碳作为碳源、且原子经济的 *N*-甲基化方法. 在 2.5 mol% $[\text{Ru}(\text{triphos})(\text{TMM})]$ 和 5 mol% HNTf_2 的催化下, 一级或二级芳香胺可以在二氧化碳和氢气氛围中以 35%~94% 的产率得到相应的三级胺. 芳环上含有吸电子取代基的底物的活性要明显高于含有给电子基的. 不对称的甲基烷基芳胺可以通过相应的酰胺氢化和甲基化得到. 如 *N*-苯基乙酰胺可以 69% 的产率转化为甲基乙基苯胺. 几乎同时, Beller 小组也报道了类似

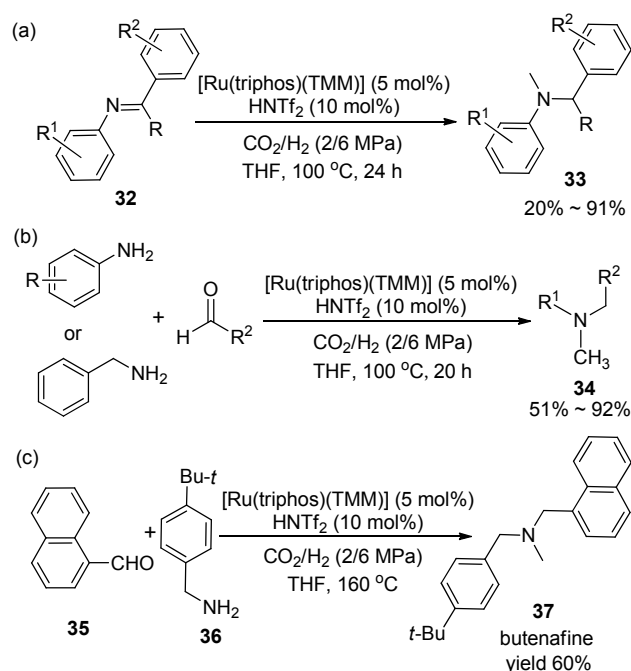


图式 17 Ru/triphos 催化的胺的甲基化反应

Scheme 17 Methylation of amines catalyzed by Ru/triphos

的研究工作^[49]. 不同的是他们采用的是 $\text{Ru}(\text{acac})_3/\text{triphos}$ 原位催化体系, 并使用质子酸 MSA 作为共催化剂. 不同取代的芳香伯胺和仲胺在催化条件下均可以中等到优秀的产率(67%~99%)选择性得到单甲基化或二甲基化产物(Scheme 17b). 生成单甲基化的产物可以通过缩短反应时间来实现. 作者的一个重要发现是可以使用路易斯酸代替质子酸作为 $\text{Ru}/\text{triphos}$ 体系的共催化剂. 用 LiCl (7.5 mol%)代替 MSA, 同时提高催化剂用量 $\text{Ru}(\text{acac})_3$ (5 mol%)/ triphos (7.5 mol%), 成功实现了对不同一级或二级脂肪胺的 *N*-甲基化反应(产率 60%~87%) (Scheme 17c). 为了展现该甲基化方法的潜在应用, 作者用 $^{13}\text{CO}_2$ 作碳源, 分别以 95% 和 96% 的收率合成了两种抗抑郁药 $[N-^{13}\text{CH}_3]$ -丙咪嗪和 $[N-^{13}\text{CH}_3]$ -阿米替林 (Scheme 17d). 对于反应的机理, 两个研究小组都认为反应以钌催化的胺、二氧化碳和氢气形成的甲酰胺为中间体. 甲酰胺进一步在催化体系中发生 C—O 键断裂的氢化得到目标产物. 甲酰胺发生 C—N 键断裂的还原可重新回到原料并释放出甲醇(Scheme 17e). Beller 小组通过控制实验确定甲醇不能直接使胺发生烷基化.

2014 年, Leinter 等^[50]使用 $[\text{Ru}(\text{triphos})(\text{TMM})]/\text{HNTf}_2$ 催化体系实现了 *N*-芳基亚胺的 *N*-甲基化反应 (Scheme 18). 在 5 mol% 的催化剂用量, 2/6 MPa CO_2/H_2 , 100 °C, THF 作溶剂的条件下, *N*-芳基醛或酮亚胺可以 20%~91% 的收率得到相应的甲基化三级胺. 除制备

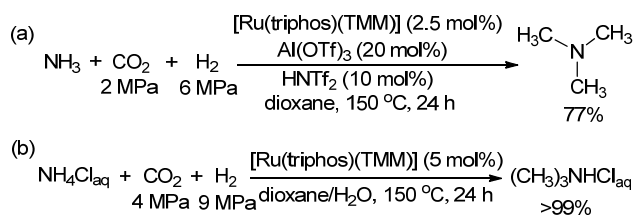


图式 18 $[\text{Ru}(\text{triphos})(\text{TMM})]/\text{HNTf}_2$ 催化的 *N*-芳基亚胺的 *N*-甲基化反应

Scheme 18 *N*-Methylation of imines catalyzed by $[\text{Ru}(\text{triphos})(\text{TMM})]/\text{HNTf}_2$

好的亚胺可以作为底物外,由芳香醛、芳香胺或苯甲胺和二氧化碳组成的多组分体系也能很好地发生这一转化,以中等到优秀的产率得到相应的叔胺.这种多组分反应的策略被用于抗真菌药物布替萘芬的一步合成中.1-萘甲醛、4-叔丁基苯甲胺和 CO_2/H_2 在标准催化条件下反应以 60% 的产率得到药物布替萘芬,水是唯一的副产物.相比于之前的四步合成,并且有大量无机盐副产物生成的方法,这一新的催化方法表现出明显的优势.

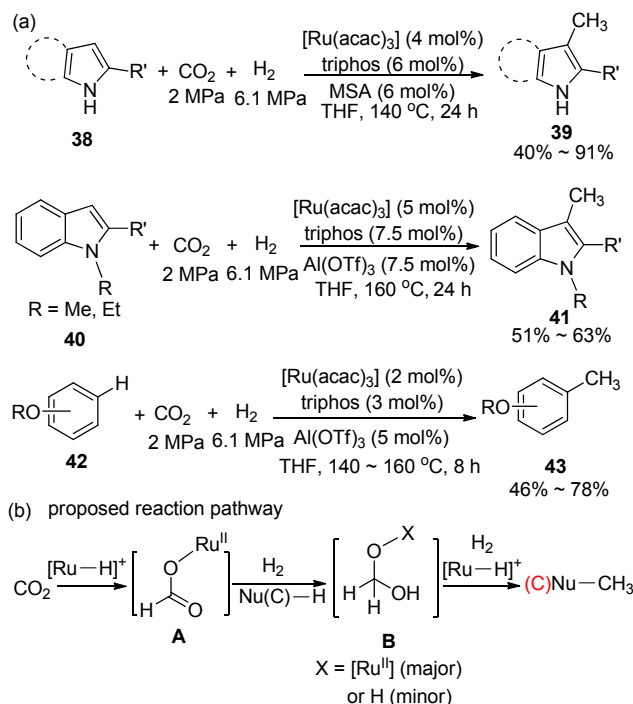
除有机胺 N—H 键的甲基化外,氨也可以用二氧化碳和氢气进行甲基化生成三甲胺.2016 年,Leitner 和 Klankermayer 等^[51]使用 $\text{Ru}(\text{triphos})(\text{TMM})$ 、路易斯酸 $\text{Al}(\text{OTf})_3$ 和 HNTf_2 三者组成的催化体系,氨可以与二氧化碳和氢气反应,选择性地生成三甲胺(Scheme 19).产率最高达到 77%.以 $\text{Ru}(\text{triphos})(\text{TMM})$ 为催化剂,氯化铵的水溶液也可以发生甲基化反应,定量地产生三甲胺的盐酸盐.条件控制实验表明氮甲基化反应既可以通过甲酰胺的还原途径得到,也可以通过氨与甲醇的烷基化过程获得.



图式 19 $[\text{Ru}(\text{triphos})(\text{TMM})]$ 催化氨和氯化铵的三甲化反应

Scheme 19 Methylation of ammonia and aminochloride catalyzed by $[\text{Ru}(\text{triphos})(\text{TMM})]$

在 $\text{Ru}/\text{triphos}$ 催化的 N—H 键甲基化反应的基础上, Beller 等^[52]又报道了富电子的 C—H 键用二氧化碳和氢气进行甲基化的反应(Scheme 20a).他们发现 $\text{Ru}(\text{acac})_3/\text{triphos}/\text{MSA}$ 催化体系对 2-位取代的吲哚的 C-3 位具有很好的甲基化能力.反应并不发生在吲哚的 N—H 键上.这与 2-位不含取代基的吲哚的反应性是完全不同的.后者专一性地生成了 *N*-甲基吲哚啉.以 $(\text{PhO})_2(\text{OH})\text{PO}$ 为共催化剂,取代的吡咯也可以进行该反应.将质子酸共催化剂换为 $\text{Al}(\text{OTf})_3$ 后, *N*-烷基取代的吲哚和富电子的苯环均能获得相应的甲基化产物.利用这一方法,使用 $^{13}\text{CO}_2$ 或 D_2 作为反应物,可以得到在确定位置进行同位素标记的化合物.根据控制实验的结果,作者提出了可能的催化机理(Scheme 20b).在酸的存在下形成阳离子 $[\text{Ru}-\text{H}]^+$ 活性物种,进一步通过 $\text{Ru}-\text{H}$ 键还原 CO_2 得到 **A**,亲核试剂进攻 **A** 中的羰基碳得到相应的缩醛 **B**,最后关键的缩醛中间体 **B** 经过 C—OH 键和 C—X 键的氢解得到 C-甲基化产物.



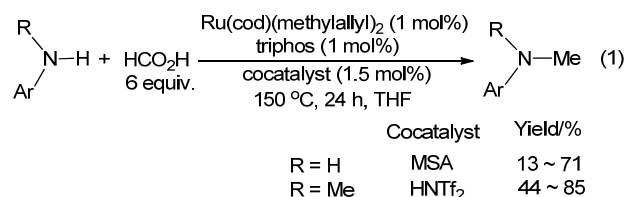
图式 20 $\text{Ru}(\text{acac})_3/\text{triphos}/\text{acid}$ 催化的 C-甲基化反应

Scheme 20 C-Methylation reaction using $\text{Ru}(\text{acac})_3/\text{triphos}/\text{acid}$

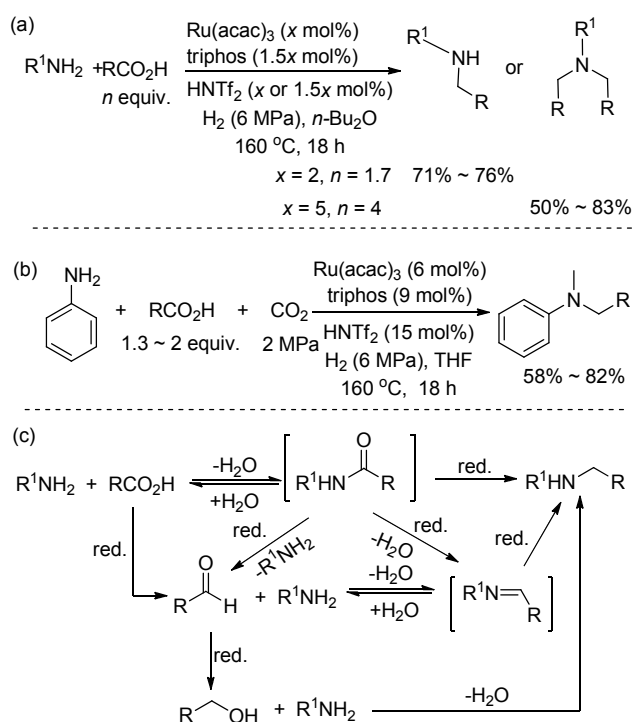
1.5.2 羧酸作为烷基化试剂

除了二氧化碳可以作为廉价的烷基化试剂外,性质稳定、廉价易得的羧酸也是烷基化试剂的一个理想的选择.

2007 年, Cole-Hamilton 等^[40]在研究 $\text{Ru}/\text{triphos}$ 催化的酰胺的氢化时,就考察了壬酸对氨在氢气氛围下的烷基化反应.反应可以进行,但选择性不好,得到伯胺、仲胺和叔胺的混合物.2014 年, Cantat 等^[53]报道了 $\text{Ru}/\text{triphos}$ 催化的甲酸既作为甲基化试剂又作为还原剂对芳香伯胺和仲胺的 *N*-甲基化反应(Eq. 21).质子酸共催化剂对反应的选择性有明显影响.对于芳香伯胺,甲烷磺酸作为共催化剂时,反应以生成单甲基化的产物为主.以双三氟甲基磺酰亚胺为共催化剂时则主要生成双烷基化的产物,但产率不高.而 *N*-甲基芳香胺的甲基化反应需要双三氟甲基磺酰亚胺才能得到中等到良好的产率.控制实验结果显示甲基化产物既可以通过现场生成的甲酰胺被甲酸还原得到,也可以由甲酸脱氢产生的氢气还原生成,但是不能通过甲醇对胺的烷基化过程生成.



2015 年, Beller 等^[54]报道了一个普适性更强、选择性容易控制的 Ru/triphos 催化的羧酸对胺的烷基化反应. 反应的催化剂由 Ru(acac)₃/triphos/HNTf₂ 现场生成. 在 2 mol% 的催化剂用量和 1.7 equiv. 的羧酸用量下, 伯胺选择性地发生单烷基化, 得到相应的仲胺. 提高催化剂用量至 5 mol%, 羧酸用量至 4 equiv., 伯胺或仲胺都可以选择性地生成叔胺产物(Scheme 21a). 脂肪族羧酸和芳香羧酸都可以作为烷基化试剂的来源. 反应不仅对卤素、醚等官能团兼容, 而且底物中含有较为活泼的羧酸酯也能不受影响. 更为重要的是, 催化体系还可以实现苯胺、羧酸、二氧化碳三组分的烷基化反应, 一步合成不对称的 *N*-甲基取代的叔胺(Scheme 21b). 该烷基化反应可以通过胺和羧酸在高温下脱水生成酰胺, 再经钌催化氢化来完成, 或者经还原羧酸或酰胺得到的醛和胺生成亚胺进一步还原成二级胺的过程, 也可能在生成醛后进一步被还原为醇, 醇与胺发生取代反应得到二级胺(Scheme 21c). 控制实验表明, 这三种途径都是可行的. 这一点与 Cantat 等^[53]报道的甲酸作为甲基化的体系是不相同的.



图式 21 Ru(acac)₃/triphos/HNTf₂ 催化的胺的烷基化反应

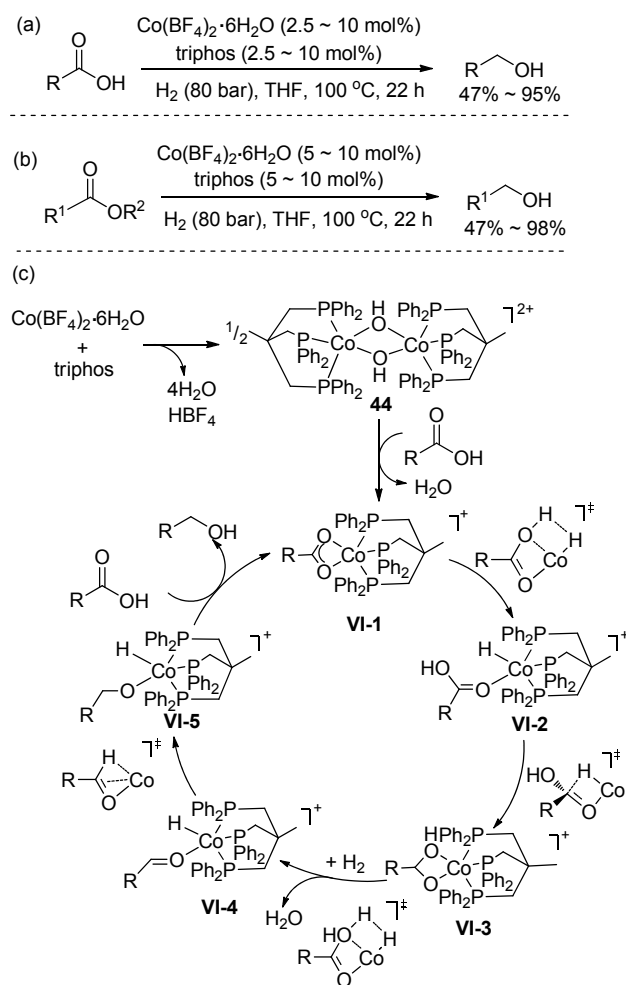
Scheme 21 *N*-alkylation of amines using carboxylic acids and H₂

2 廉价金属与 triphos 催化体系

2.1 Co(BF₄)₂·6H₂O/triphos 催化的羧酸和羧酸酯的氢化

2015 年, Elsevier 和 Bruin 等^[55]报道了 Co(BF₄)₂·6H₂O/

triphos 催化的羧酸的氢化. 在 2.5~5 mol% 催化剂用量, 8 MPa H₂, 100 °C 的条件下, 芳香羧酸和脂肪羧酸均可以中等到优秀的产率被氢化为相应的醇(Scheme 22a). 卤素及羟基类官能团在反应中不受影响, 但甲氧基在反应中则不兼容. 催化剂对碳链较短的羧酸表现出较高的氢化活性, 尤其对于三氟乙酸, TON 可以达到 8000. 这一催化水平达到了贵金属催化的羧酸氢化水平. 这一催化体系对羧酸酯也表现出一定的氢化活性, 但比相应的酸的活性低(Scheme 22b). 作者在对金属钴前体的考察发现阳离子的钴催化剂前体或可以转变为阳离子型的钴对催化反应是至关重要的. 经过进一步利用 ESI-MS, 原位电子顺磁共振(EPR), X 射线单晶衍射和 DFT 计算等手段对反应进行考察, 作者提出了如 Scheme 22c 所示的反应机理. Co(BF₄)₂·6H₂O 与 triphos 首先形成羟基桥联双核钴物种, 然后与羧酸反应得到活性的 [Co(triphos)(κ²-alkanoate)]⁺ VI-1. 该钴物种可以使氢气分子发生异裂, 生成的钴氢插入到碳氧双键中实现第一



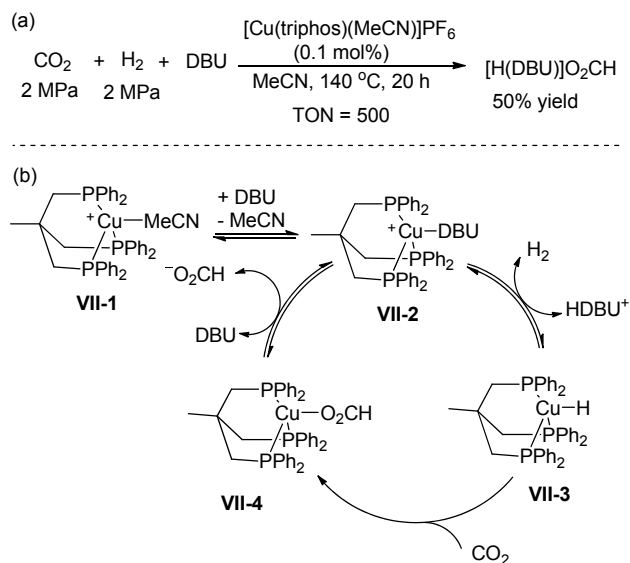
图式 22 Co/triphos 催化的羧酸的氢化及可能的机理

Scheme 22 Hydrogenation of carboxylic acids catalyzed by Co/triphos and proposed reaction mechanism

次氢化过程. 再进行氢气的异裂并脱水及钴氢对碳氧双键的插入得到烷氧基配位的钴物种. 经与另一分子羧酸交换后释放出产物醇, 同时再生活性的催化剂.

2.2 Cu(I)/triphos 催化的二氧化碳的氢化

2015 年, Appel 等^[56]报道使用一价铜和 triphos 形成的阳离子性络合物 $[\text{Cu}(\text{triphos})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$ (**VII-1**) 为催化剂, 在 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)作为碱的条件下, 可以实现二氧化碳的氢化反应, 得到 DBU 的甲酸盐(Scheme 23a). 在 0.1 mol% 的催化剂用量下, 催化剂的 TON 最高达到了 500. 这比仅使用铜和 DBU 催化的二氧化碳还原体系表现出更高的活性和催化剂的稳定性^[57]. 通过对反应体系原位核磁的监测, 作者提出了如 Scheme 23b 所示的催化过程. 催化剂前体首先与 DBU 发生配体交换, 形成催化活性物种 **VII-2**. 该物种活化氢分子并使其发生异裂, 生成铜氢物种 **VII-3**. 形成的 Cu—H 键对二氧化碳的碳氧双键进行插入, 生成 **VII-4**. **VII-4** 与体系中的 DBU 发生配体交换, 释放出甲酸根, 同时再生活性中间体 **VII-2**. 作者认为 DBU 在氢分子的异裂过程和活性催化剂 **VII-2** 的再生过程起到了至关重要的作用.



图式 23 Cu/triphos 催化氢化 CO_2 可能的机理

Scheme 23 The proposed mechanism for hydrogenation of CO_2 catalyzed by Cu/triphos

3 总结与展望

综上所述, 在过去的 20 多年里, 简单易得的 triphos 作为一个通用性极强的配体在过渡金属催化的多种亲电性偏弱的羰基化合物如羧酸、羧酸酯、酰胺和二氧化碳的氢化反应及胺类化合物的还原烷基化反应中取得了显著的进展. 使用过渡金属 Ru, Co 或 Cu, 通过加入

不同的共催化剂对催化体系进行调节, triphos 在反应过程中表现出独特的催化活性和选择性, 并对活性催化剂的产生及催化机理进行了较为深入的探讨. 其中, 羧酸的氢化反应、羧酸酯到醚的转化反应以及酰胺还原中选择性的进行 C—O 键断裂等都是目前其他均相催化体系无法实现的. 一些催化方法已经可以用于药物分子简洁高效的合成中. 虽然如此, 利用 triphos 的催化体系依然存在一些问题. 相对于配体和金属可以实现协同催化的均相催化体系而言, 催化剂的催化活性要明显偏低, 催化剂用量大部分高于 1 mol%, 而且反应的温度也较高, 通常要高于 100 °C. 目前, 仅贵金属 Ru/triphos 体系进行了深入的探索, 其它过渡金属, 尤其是廉价金属如钴、铜等的组合作为催化剂的研究才刚刚起步. 另一方面, 仅有 triphos 配体在这些反应中表现出好的催化活性, 而模仿 triphos 设计的一些新配体的表现还较差, 配体的选择余地还非常小. 总之, 进一步利用 triphos 或开发新的配体, 使用廉价金属为中心金属, 发展在相对温和条件下的高活性和高选择性的催化体系, 更好地实现亲电性偏弱的羰基化合物尤其是生物质平台羰基化合物和二氧化碳的氢化反应, 将它们转化为有价值的分子仍然是一个具有挑战性和发展潜力的方向, 在实际合成应用方面有着广阔的拓展空间.

References

- [1] (a) Gunanathan, C.; Milstein, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 12024.
(b) Werkmeister, S.; Junge, K.; Beller, M. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 289.
- [2] (a) Pritchard, J.; Filonenko, G. A.; van Putten, R.; Hensen, E. J. M.; Pidko, E. A. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3808.
(b) Seyden-Penne, J. *Reductions by the Aluminio- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley, New York, **1997**.
- [3] (a) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.
(b) Blaser, H.-U.; Federsel, H.-J. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, 2nd ed.; Weinheim, Wiley-VCH, **2010**.
- [4] McAlees, A. J.; McCrindle, R. J. *Chem. Soc. C* **1969**, 2425.
- [5] (a) Cokoja, M.; Bruckmeier, C.; Rieger, B.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8510.
(b) Zhang, L.; Han, Z.; Zhao, X.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6186.
- [6] Wang, W. H.; Himeda, H.; Muckerman, J. T.; Manbeck, G. F.; Fujita, F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12936.
- [7] Nishimura, S. *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*, Wiley, New York, **2001**.
- [8] Rieke, R.; Thakur, D.; Roberts, B.; White, G. J. *Am. Oil Chem.* **1997**, *74*, 333.
- [9] Stein, M.; Breit, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2231.
- [10] de Vries, J. G.; Elsevier, C. J. *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, Wiley, Weinheim, **2007**.
- [11] Grey, R. A.; Pez, G. P.; Wallo, A. J. *Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7536.
- [12] Matteoli, U.; Menchi, G.; Bianchi, M.; Piacenti, F. *J. Mol. Catal.* **1988**, *44*, 347.

- [13] Teunissen, H. T.; Elsevier, C. J. *Chem. Commun.* **1997**, 667.
- [14] Hewertson, W.; Watson, H. R. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1490.
- [15] van Engelen, M. C.; Teunissen, H. T.; de Vries, J. G.; Elsevier, C. J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *206*, 185.
- [16] (a) Bianchini, C.; Meli, A.; Peruzzini, M.; Vizza, F.; Zanolini, F. *Coord. Chem. Rev.* **1992**, *120*, 193.
(b) Hierso, J.-C.; Amardeil, R.; Bentabet, E.; Broussier, R.; Gautheron, B.; Meunier, P.; Kalck, P. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *236*, 143.
- [17] Bianchini, C.; Meli, A.; Peruzzini, M.; Vizza, F.; Frediani, P.; Ramirez, J. A. *Organometallics* **1990**, *9*, 226.
- [18] Barbaro, P.; Bianchini, C.; Meli, A.; Moreno, M.; Vizza, F. *Organometallics* **2002**, *21*, 1430.
- [19] (a) Bianchini, C.; Meli, A.; Moneti, S.; Vizza, F. *Organometallics* **1998**, *17*, 2636.
(b) Bianchini, C.; Masi, D.; Meli, A.; Peruzzini, M.; Vizza, F.; Zanolini, F. *Organometallics* **1998**, *17*, 2495.
(c) Bianchini, C.; Meli, A.; Vizza, F. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4277.
- [20] Barbaro, P.; Bianchini, C.; Frediani, P.; Meli, A.; Vizza, F. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 1523.
- [21] Mellone, I.; Bertini, F.; Gonsalvi, L.; Guerriero, A.; Peruzzini, M. *Chimia* **2015**, *69*, 331.
- [22] (a) Dub, P. A.; Ikariya, T. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1718.
(b) Werkmeister, S.; Neumann, J.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12226.
- [23] Teunissen, H. T.; Elsevier, C. J. *Chem. Commun.* **1998**, 1367.
- [24] Berke, H. *Book of Abstracts, XIIth FEChem Conference on Organometallic Chemistry*, Prague, **1997**, PL 9.
- [25] Rosato, D. V.; Rosato, M. V. *Plastic Product Material and Process Selection Handbook*, Elsevier, North Holland, **2004**.
- [26] Furst, M. R. L.; Goff, R. L.; Quinzler, D.; Mecking, S.; Botting, C. H.; Cole-Hamilton, D. J. *Green Chem.* **2012**, *12*, 472.
- [27] vom Stein, T.; Meuresch, M.; Limper, D.; Schmitz, M.; Hölscher, M.; Coetzee, J.; Cole-Hamilton, D. J.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13217.
- [28] Wesselbaum, S.; vom Stein, T.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7499.
- [29] Boardman, B.; Hanton, M. J.; van Rensburg, H.; Tooze, R. P. *Chem. Commun.* **2006**, 2289.
- [30] Hanton, M. J.; Tin, S.; Boardman, B. J.; Miller, P. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2011**, *346*, 70.
- [31] Li, Y. H.; Topf, C.; Cui, X. J.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 5196.
- [32] Kilner, M.; Tyers, D. V.; Crabtree, S. P.; Wood, M. A. *US 7709689*, **2003** [*Chem. Abstr.* **2003**, *139*, 366612].
- [33] Crabtree, S. P.; Tyers, D. V.; Sharif, M. *WO 05/051907*, **2005** [*Chem. Abstr.* **2005**, *143*, 43765].
- [34] Rosi, L.; Frediani, M.; Frediani, P. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 1314.
- [35] Geilen, F. M. A.; Engendahl, B.; Harwardt, A.; Marquardt, W.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5510.
- [36] Geilen, F. M. A.; Engendahl, B.; Hölscher, M.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14349.
- [37] Phanopoulos, A.; White, A. J. P.; Long, N. J.; Miller, P. W. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2500.
- [38] Cui, X. J.; Li, Y. H.; Topf, C.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 10596.
- [39] Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. L.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. *Green Chem.* **2007**, *9*, 411.
- [40] Magro, A. A. N.; Eastham, G. R.; Cole-Hamilton, D. J. *Chem. Commun.* **2007**, 3154.
- [41] Dodds, D. L.; Coetzee, J.; Klankermayer, J.; Brosinski, S.; Leitner, W.; Cole-Hamilton, D. J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12249.
- [42] Coetzee, J.; Dodds, D. L.; Klankermayer, J.; Brosinski, S.; Leitner, W.; Slawin, A. M. Z.; Cole-Hamilton, D. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11039.
- [43] Cabrero-Antonino, J. R.; Alberico, E.; Junge, K.; Junge, H.; Beller, M. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3432.
- [44] Meuresch, M.; Westhues, S.; Leitner, W.; Klankermayer, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 1392.
- [45] Cabrero-Antonino, J. R.; Sorribes, I.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 387.
- [46] (a) Huff, C. A.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18122.
(b) Li, Y. N.; He, L. N.; Liu, A. H.; Lang, X. D.; Yang, Z. Z.; Yu, B.; Luan, C. R. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2825.
(c) Khusnutdinova, J. R.; Garg, J. A.; Milstein, D. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2416.
(d) Kothandaraman, J.; Goepfert, A.; Czaun, M.; Olah, G. A.; Prakash, G. K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 778.
- [47] Wesselbaum, S.; Moha, V.; Meuresch, M.; Brosinski, S.; Thenert, K. M.; Kothe, J.; vom Stein, T.; Englert, U.; Holscher, M.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 693.
- [48] Beydoun, K.; vom Stein, T.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9554.
- [49] Li, Y.; Sorribes, I.; Yan, T.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12156.
- [50] Beydoun, K.; Ghattas, G.; Thenert, K.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11010.
- [51] Beydoun, K.; Thenert, K.; Streng, E. S.; Brosinski, S.; Leitner, W.; Klankermayer, J. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 135.
- [52] Li, Y.; Yan, T.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 10476.
- [53] Savourey, S.; Lefevre, G.; Berthet, J.-C.; Cantat, T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14033.
- [54] Sorribes, I.; Cabrero-Antonino, J. R.; Vicent, C.; Junge, K.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13580.
- [55] Korstanje, T. J.; van der Vlugt, J. I.; Elsevier, C. J.; de Bruin, B. *Science* **2015**, *350*, 298.
- [56] Zall, C. M.; Linehan, J. C.; Appel, A. M. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5301.
- [57] Watari, R.; Kayaki, Y.; Hirano, S.; Matsumoto, N.; Ikariya, T. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1369.

(Zhao, C.)