

过渡金属催化不饱和烃与有机金属试剂及 CO<sub>2</sub> 的  
串联羧化反应研究进展易雅平<sup>a</sup> 杭 炜<sup>a</sup> 席婵娟<sup>\*,a,b</sup><sup>(a)</sup> 清华大学化学系 生命有机磷化学及化学生物学教育部重点实验室 北京 100084)<sup>(b)</sup> 南开大学元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

**摘要** 二氧化碳(CO<sub>2</sub>)作为一碳合成子具有储量丰富、无毒无污染、绿色清洁等优点,因此在有机化学领域使用 CO<sub>2</sub> 作为一碳合成子反应一直以来受到广泛的关注. 过渡金属催化不饱和烃与 CO<sub>2</sub> 反应合成羧酸是 CO<sub>2</sub> 作为一碳合成子的重要应用之一,这类反应可以通过串联羧化的策略实现,过渡金属催化不饱和烃先与有机金属试剂反应在原位生成新的有机金属试剂,之后再与 CO<sub>2</sub> 完成羧化. 常用的有机金属试剂如格氏试剂、有机锌试剂和有机铝试剂均能够完成这类反应. 根据不饱和烃的类别,并根据羧化反应的类型介绍过渡金属催化不饱和烃与有机金属试剂及 CO<sub>2</sub> 的串联羧化反应.

**关键词** 二氧化碳; 不饱和烃; 羧化反应; 过渡金属催化; 有机金属试剂

Recent Advance of Transition-Metal-Catalyzed Tandem Carboxylation Reaction of Unsaturated Hydrocarbons with Organometallic Reagents and CO<sub>2</sub>Yi, Yaping<sup>a</sup> Hang, Wei<sup>a</sup> Xi, Chanjuan<sup>\*,a,b</sup><sup>(a)</sup> MOE Key Laboratory of Bioorganic Phosphorus Chemistry & Chemical Biology, Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084)<sup>(b)</sup> State Key Laboratory of Elemento-organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

**Abstract** Carbon dioxide (CO<sub>2</sub>), as a one-carbon synthon, has many advantages such as abundant, non-toxic, clean and so on. So the reactions using CO<sub>2</sub> as a one-carbon synthon have been widely concerned in organic chemistry. Transition-metal-catalyzed reaction of unsaturated hydrocarbons with CO<sub>2</sub> to produce carboxylic acid is one of the most commonly-used method to convert CO<sub>2</sub>, and organometallic reagents can be added to the reaction as reducing agent. This kind of reaction can be realized by the strategy of tandem reaction. In the reaction, the unsaturated hydrocarbons react with transition-metal catalysts and organometallic reagents to generate new organometallic reagents *in situ* first, and then complete carboxylation with CO<sub>2</sub>. Common organometallic reagents such as organozinc reagents, Grignard reagents, and organoaluminum reagents can all achieve this kind of carboxylation reaction. In this review, reactions are divided according to the type of unsaturated hydrocarbons, and each type can also be divided into hydrocarboxylation and carbocarboxylation. This review would introduce reaction according to this classification.

**Keywords** carbon dioxide; unsaturated hydrocarbons; carboxylation reaction; transition-metal catalysts; organometallic reagent

随着人类社会不断地发展和工业文明不断地进步,二氧化碳(CO<sub>2</sub>)的排放量逐年上升. 自工业革命以来,大气中 CO<sub>2</sub> 的浓度增加了 75%<sup>[1]</sup>,地球的温室效应也随 CO<sub>2</sub> 浓度增加而增强,使得全球气候变暖,带来冰川消

融、海平面上升、物种灭绝等一系列气候问题. 为了改善地球环境,解决气候问题,近年来科学家们致力于降低大气中 CO<sub>2</sub> 的浓度. 方法之一是从源头上提倡节能减排,减少化石燃料的使用,然而随着工业的快速发展,

\* Corresponding author. E-mail: cjxi@tsinghua.edu.cn

Received July 4, 2020; revised August 14, 2020; published online September 8, 2020.

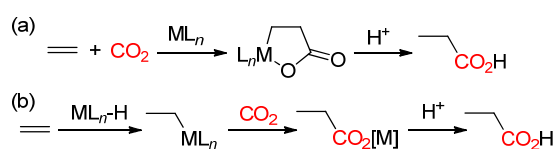
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21871163, 91645120, 21472106).

国家自然科学基金(Nos. 21871163, 91645120, 21472106)资助项目.

节能减排远不能满足要求. 另一种方法就是将排放的  $\text{CO}_2$  重新利用起来, 如  $\text{CO}_2$  作为碳一合成子合成高附加值的化学品.

根据  $\text{CO}_2$  的分子结构特征, 其可以作为一碳合成子参与有机反应, 与有机底物作用合成尿素、水杨酸、醛酮、羧酸等一系列产物, 迄今利用有机反应转化  $\text{CO}_2$  已经取得了长足的发展<sup>[2]</sup>. 在众多  $\text{CO}_2$  参与的有机反应中, 羧化反应占有重要的位置, 这是由于羧酸类产物广泛地存在于各种生物体中, 普遍具有生物活性, 同时羧酸还可以进一步反应, 转化为众多类型的化工产品, 如工业橡胶、塑料、化妆品、染料等, 因此羧酸类化合物具有重要的应用价值. 由于  $\text{CO}_2$  分子本身比较稳定, 使其参与反应打破原来的分子结构需较高的反应能量. 为了降低反应的活化能, 使用过渡金属催化  $\text{CO}_2$  的活化转化是常用的方法. 这类反应的底物种类十分广泛, 其中不饱和烃由于反应活性高, 作为石油化工的产物之一容易获得, 成为了研究者们广泛关注的反应底物<sup>[3]</sup>. 除了过渡金属外, 电化学和光化学等方法也可以使得不饱和烃与  $\text{CO}_2$  的羧化反应在温和条件下进行, 但本文将不涉及电化学和光化学等其它方法进行的羧化反应.

不饱和烃与  $\text{CO}_2$  的反应早在上个世纪就已经被研究, 羧化反应是最常见的类型. 以烯烃为例, 最早的  $\text{CO}_2$  与烯烃的羧化反应由 Lapidus 等<sup>[4]</sup>在 1978 年报道, 使用钨和铈的配合物与乙烯和  $\text{CO}_2$  为原料合成了丙酸. 此后许多金属包括钛<sup>[5]</sup>、锆<sup>[6]</sup>等都被证明能实现乙烯与  $\text{CO}_2$  的羧化反应. 随后, Hoberg 等<sup>[7-8]</sup>研究证实, 镍促进的乙烯与  $\text{CO}_2$  的羧化反应存在镍杂的五元环内酯中间体, 即低价金属镍促进烯烃与  $\text{CO}_2$  发生氧化偶联形成镍杂的五元环内酯中间体(Scheme 1a), 之后再水解得到羧酸. 另一种常见的反应过程是金属氢化物与烯烃加成形成有机金属化合物, 进一步与  $\text{CO}_2$  羧化得到羧酸盐, 水解得到产物(Scheme 1b). 在这两种反应模式中, 需要等物质的量的过渡金属试剂, 反应成本很高.

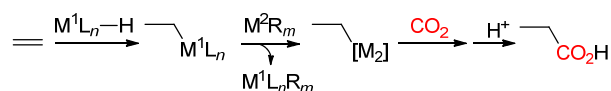


图式 1 过渡金属与烯烃和  $\text{CO}_2$  的反应过程

**Scheme 1** Reaction process of transition-metal with alkene and  $\text{CO}_2$

为了降低反应的成本, 研究发展更为经济的方法迫在眉睫. 常用的策略就是加入催化量的过渡金属催化剂和等物质的量的有机金属试剂, 进行串联羧化反应. 反应中不饱和烃与催化剂结合生成有机金属化合物, 之后再与有机金属试剂转金属, 原位生成新的有机金属试

剂, 最后再与  $\text{CO}_2$  羧化并水解得到产物(Scheme 2). 在有机金属试剂中, 有机锌试剂、有机铝试剂和格氏试剂参与的反应均可以按照此策略进行. 本文根据不饱和烃的类别进行讨论, 按照烯烃、二烯、炔烃、烯炔分为四大部分, 进一步细分为氢羧化反应和碳羧化反应来介绍目前的过渡金属催化的不饱和烃与有机金属试剂及  $\text{CO}_2$  的串联羧化反应研究进展.



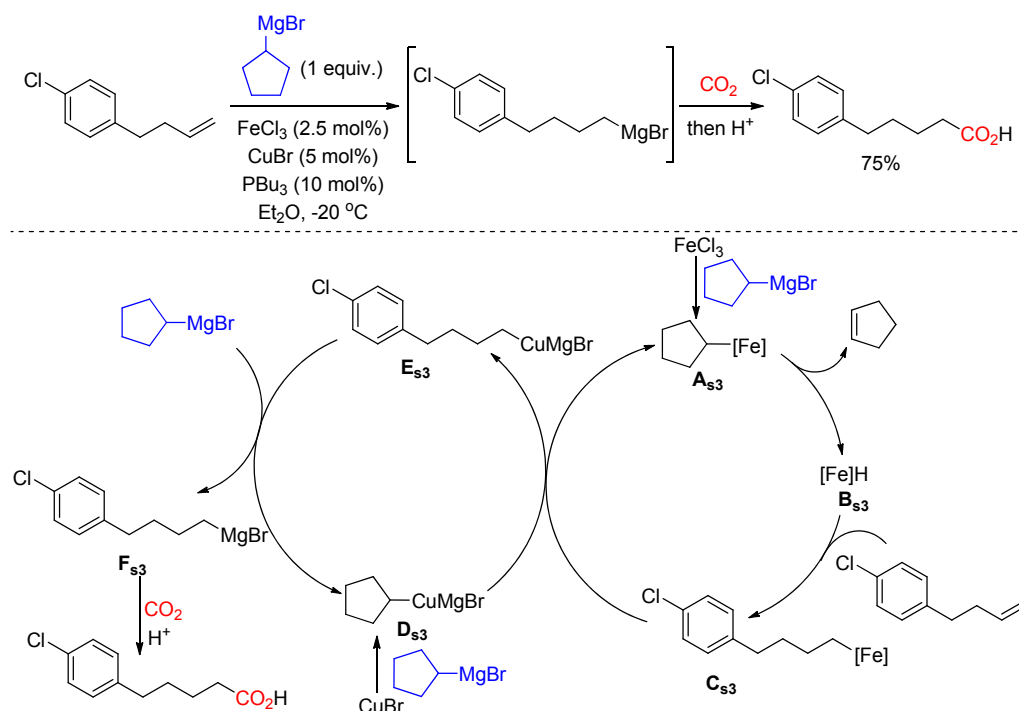
图式 2 串联羧化反应过程

**Scheme 2** Reaction process of transition-metal-catalyzed tandem carboxylation reaction

## 1 烯烃的羧化反应

### 1.1 烯烃的氢羧化反应

烯烃与  $\text{CO}_2$  在有机金属试剂参与下的催化羧化反应最早在 2008 年报道, Rovis 课题组<sup>[9]</sup>发展了镍催化下有机锌试剂参与的苯乙烯型化合物与  $\text{CO}_2$  的羧化反应. 由于有机锌试剂与  $\text{CO}_2$  的直接插入速度很慢, 反应主要按照先羧化再进行转金属的催化羧化机理进行, 而烯烃的串联羧化反应则主要由过渡金属催化生成高活性的金属有机试剂再进行羧化反应. 2012 年, Hayashi 课题组<sup>[10]</sup>报道了在铁-铜协同作用下环戊基格氏试剂与烯烃和  $\text{CO}_2$  的氢羧化反应(Scheme 3). 该反应在  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  低温下使用催化量的铁盐与铜盐以及等物质的量的环戊基格氏试剂和底物烯烃反应, 在原位生成新的格氏试剂, 再与  $\text{CO}_2$  反应得到符合反马氏规则的末端羧化的产物. 由于反应使用格氏试剂, 其反应活性高, 本身就可以与  $\text{CO}_2$  反应, 因此该反应采用分步进行的方法, 在第一步转金属进行完全后再通入  $\text{CO}_2$  羧化, 防止了副反应的发生, 该方法在后来使用格氏试剂的  $\text{CO}_2$  羧化反应中也被广泛使用. 该反应使用的烯烃是未活化的端基烯烃(4-(4-氯苯基)-1-丁烯), 表明该反应对活性较低的底物也有适用性. 反应的副产物为环戊烯, 因此作者结合一系列实验验证, 推测机理为环戊基格氏试剂首先与铁盐发生反应得到环戊基铁化合物  $\mathbf{A}_{\text{s3}}$ , 之后发生  $\beta$  氢消除得到铁氢化合物  $\mathbf{B}_{\text{s3}}$  与环戊烯, 铁氢化合物  $\mathbf{B}_{\text{s3}}$  与烯烃加成得到烷基铁化合物  $\mathbf{C}_{\text{s3}}$ , 之后烷基铁化合物  $\mathbf{C}_{\text{s3}}$  与环戊基格氏试剂和溴化亚铜反应得到的环戊基铜镁化合物  $\mathbf{D}_{\text{s3}}$  作用得到烷基铜镁化合物  $\mathbf{E}_{\text{s3}}$ , 并重新生成环戊基铁化合物  $\mathbf{A}_{\text{s3}}$  完成铁催化的循环, 接着烷基铜镁化合物  $\mathbf{E}_{\text{s3}}$  进一步与环戊基格氏试剂转金属得到烷基格氏试剂  $\mathbf{F}_{\text{s3}}$ , 新生成的烷基格氏试剂  $\mathbf{F}_{\text{s3}}$  与  $\text{CO}_2$  反应得到最终产物烷基羧酸. 铜催化剂与铁催化剂形成两个循环, 协同催化

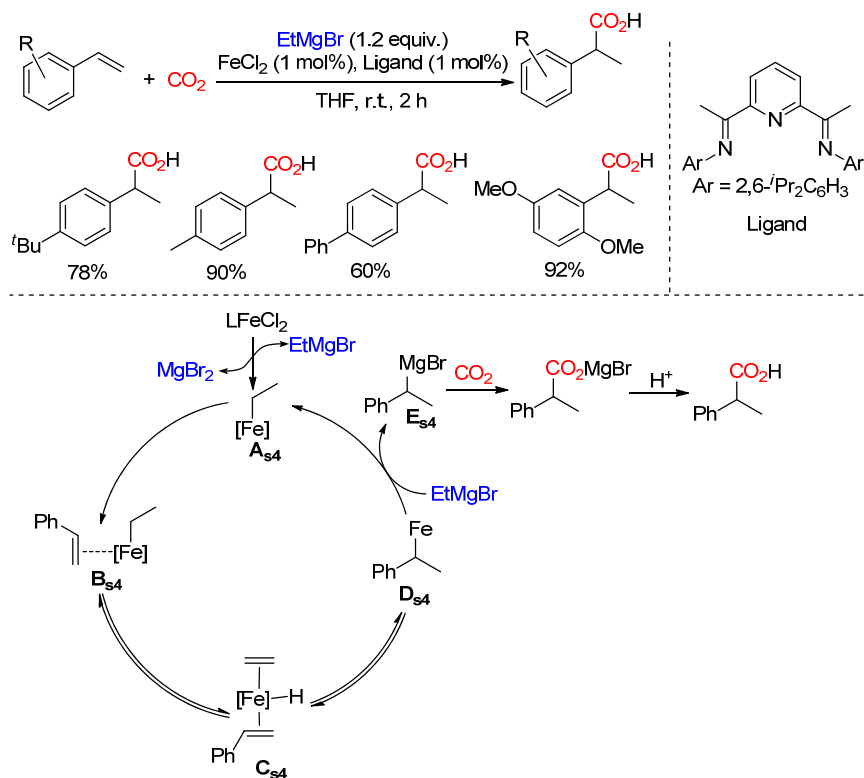
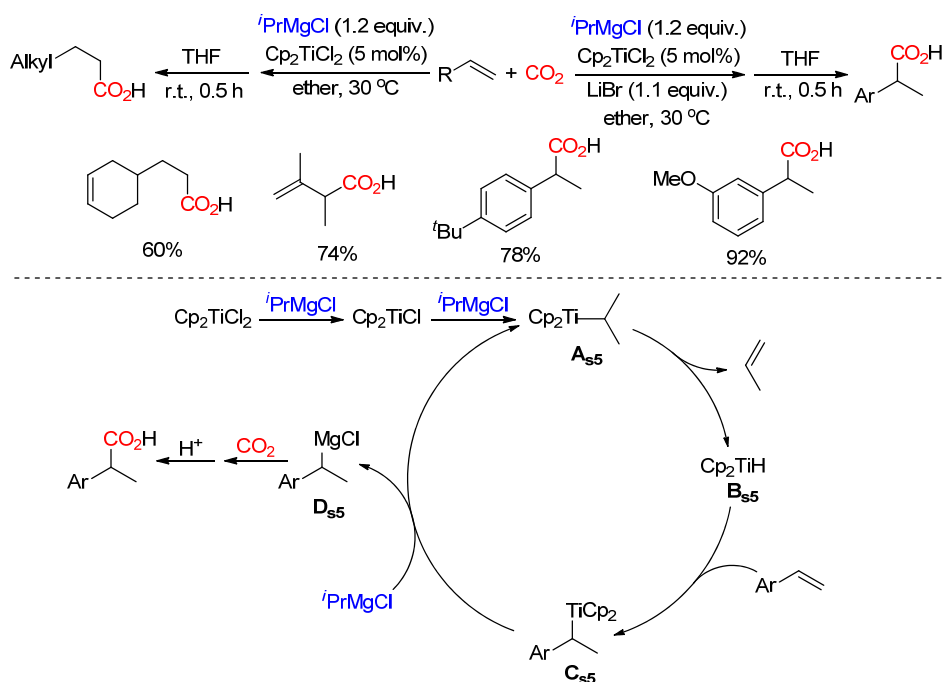
图式 3 铁-铜协同催化的烯烃与  $\text{CO}_2$  氢羧化反应Scheme 3 Iron-copper cooperative catalyzed hydrocarboxylation of alkene with  $\text{CO}_2$ 

底物原位生成新的格氏试剂, 新生成的格氏试剂可以与包括  $\text{CO}_2$  在内的各类亲电试剂反应. 该工作未进行底物拓展, 反应仅以一种底物示例, 但是该反应是首个格氏试剂作为氢源的烯烃与  $\text{CO}_2$  的氢羧化反应, 且反应使用未活化的末端烯烃, 具有高选择性与优良的产率, 反应时间短效率高, 很好地展示了该类反应的潜力.

在 Hayashi 课题组报道工作后不久, Thomas 课题组<sup>[11]</sup>又报道了一种铁催化的苯乙烯衍生物和  $\text{CO}_2$  高区域选择性合成  $\alpha$ -芳基羧酸的方法(Scheme 4). 该方法使用催化量的氯化亚铁及配体、过量的乙基格氏试剂与苯乙烯衍生物在室温下反应, 之后再通入  $\text{CO}_2$  得到产物  $\alpha$ -芳基羧酸. 当底物苯环上有甲氧基、烷基等给电子基团时, 反应具有较高的产率和选择性. 当使用环戊基格氏试剂代替乙基格氏试剂反应时, 部分底物的区域选择性发生变化, 反应的区域选择性铁催化剂周围基团的体积有关. 当使用氘代格氏试剂进行控制实验时, 产物的  $\alpha$ -甲基的一个氢被氘取代, 这表明反应中的氢源来自格氏试剂. 除乙基格氏试剂外, 环戊基格氏试剂与异丙基格氏试剂也可以完成该反应. 该反应机理与 Hayashi 的反应机理的区别在于少了铜的循环而是由铁单独完成催化循环, 这也证实了铜在格氏试剂与烷基铁物质的转化过程中不是必须的. 若将铁盐换成其它金属盐时则不发生反应, 加入铁盐再添量的其它过渡金属盐时反应产率也未增加, 则证实铁在该条件下可以单独高效地完成催化循环. 反应中乙基格氏试剂先与铁催化剂反应

得到乙基铁化合物  $\text{A}_{\text{s}4}$ , 之后与底物烯烃配位形成烯烃铁加合物  $\text{B}_{\text{s}4}$ , 接着发生  $\beta$ -氢消除得到铁氢化合物  $\text{C}_{\text{s}4}$ , 然后铁氢键对配位的烯烃进行加成得到苄基铁化合物  $\text{D}_{\text{s}4}$ . 最后, 苄基铁化合物  $\text{D}_{\text{s}4}$  与格氏试剂进行转金属形成苄基格氏试剂  $\text{E}_{\text{s}4}$ , 新生成的格氏试剂与  $\text{CO}_2$  羧化并水解得到羧化产物. 该反应对富电子型苯乙烯效果较好, 区域选择性高, 并且反应条件更加温和, 在室温下即可进行.

基于后过渡金属催化的格氏试剂参与的转金属反应的报道, 我们课题组<sup>[12]</sup>成功地实现了前过渡金属  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  催化的烯烃与  $\text{CO}_2$  的选择性氢羧化反应(Scheme 5). 首先,  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  催化底物与过量的异丙基格氏试剂进行反应生成新的格氏试剂, 之后再与  $\text{CO}_2$  反应得到羧酸产物. 该反应不仅适用于活化的苯乙烯类烯烃, 同样适用于非活化的烷基末端烯烃, 但是反应底物需要含有烷氧基、烷基等给电子基团, 当底物含氰基、酯基、硝基等强吸电子基团时则反应无法发生. 值得注意的是, 该反应对不同种类的烯烃具有不同的区域选择性, 当底物为苯乙烯类烯烃时, 反应生成符合马氏规则的氢羧化产物, 即  $\alpha$ -芳基羧酸; 而当底物为非活化的烷基末端烯烃时, 反应得到反马氏规则的产物, 即端基羧酸. 根据已有的钛催化下烯烃与格氏试剂发生交换反应的报道<sup>[13-14]</sup>, 可能的反应机理(以芳基底物为例)是首先由格氏试剂还原钛催化剂得到异丙基钛  $\text{A}_{\text{s}5}$ , 然后发生  $\beta$ -氢消除得到高活性的钛氢物质  $\text{B}_{\text{s}5}$ , 经与烯烃的配位

图式 4 铁催化苯乙烯与  $\text{CO}_2$  高区域选择性氢羧化反应Scheme 4 Iron-catalyzed high-regioselective hydrocarboxylation of styrene with  $\text{CO}_2$ 图式 5  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  催化烯烃与  $\text{CO}_2$  高区域选择性氢羧化反应Scheme 5  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ -catalyzed high-regioselective hydrocarboxylation of alkene with  $\text{CO}_2$ 

插入后生成苄基钛物质  $\text{C}_{s5}$ , 之后再与格氏试剂进行转金属原位生成苄基格氏试剂  $\text{D}_{s5}$ , 接着与  $\text{CO}_2$  反应生成羧酸镁盐, 最后羧酸盐通过水解转化为羧化产物。反应

对于烷基末端烯烃产生不同选择性的原因是由于底物烷基末端烯烃在反应中产生的伯碳负离子的电子云密度较小, 因而产生的新格氏试剂在热力学上更为稳定。

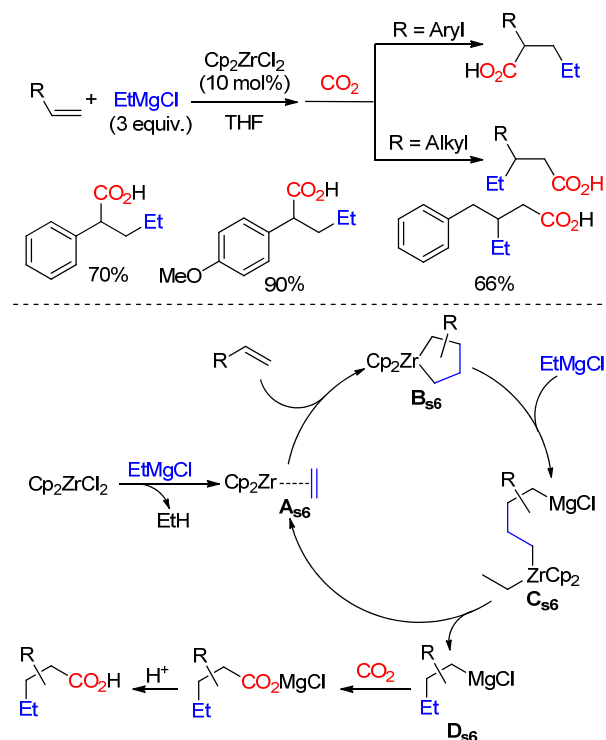


该反应实现了对不同类型烯烃的高选择性氢羧化反应, 尤其是对低活性烷基末端烯烃的氢羧化反应, 具有一定的应用价值.

## 1.2 碳羧化反应

和氢羧化反应相比, 碳羧化反应的研究更为复杂, 选择性的控制也更加困难, 因此碳羧化反应的相关研究报道较氢羧化反应少.

我们课题组<sup>[15]</sup>在 2015 年报道了  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  催化的乙基格氏试剂与  $\text{CO}_2$  及烯烃的乙基羧化反应(Scheme 6). 该反应同样适用于带给电子基团的苯乙烯和烷基末端烯烃, 各类单取代、双取代或三取代的芳环底物都具有反应活性. 反应对不同类型的烯烃也具有不同的区域选择性. 当底物为苯乙烯类烯烃时, 反应得到  $\alpha$ -芳基羧酸; 当底物为烷基末端烯烃时, 产物为  $\beta$ -乙基取代的链状烷基羧酸. 根据已有的乙基格氏试剂在钪催化下对简单烯烃进行乙基镁化反应的机理<sup>[16-17]</sup>, 该反应的可能机理是乙基氯化镁在反应开始时还原二氯二茂钪得到乙烯钪络合物  $\text{A}_{\text{s6}}$ , 然后与底物烯烃配位并偶联形成钪杂环戊烷  $\text{B}_{\text{s6}}$ , 之后乙基格氏试剂与钪杂环戊烷转金属开环得到  $\text{C}_{\text{s6}}$ , 最后经过  $\beta$ -氢消除和还原反应得到  $\text{D}_{\text{s6}}$  并完成催化循环. 原位生成了新的格氏试剂  $\text{D}_{\text{s6}}$ , 之后与  $\text{CO}_2$  进行羧化并水解得到产物羧酸. 该反应不仅完成了碳羧



图式 6  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  催化烯烃与乙基格氏试剂及  $\text{CO}_2$  的乙基羧化反应

Scheme 6  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ -catalyzed ethylcarboxylation of alkene with ethyl-Grignard-reagent and  $\text{CO}_2$

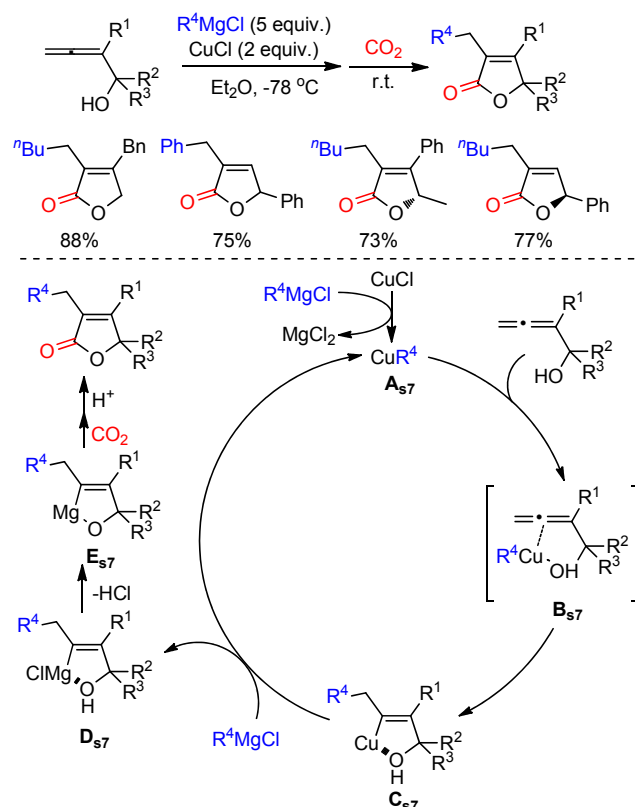
化, 而且只需催化量的钪试剂. 在反应中格氏试剂不再是简单的氢源, 更是产物中乙基的提供者, 反应通过钪杂环戊烷的过程进行, 减少了  $\beta$ -氢消除的氢羧化副产物的产生. 该反应通过一锅两步直接生成了两个碳碳键, 为  $\alpha$ -芳基戊酸和  $\beta$ -烷基戊酸的合成提供了高效简便的方法.

## 2 二烯的羧化反应

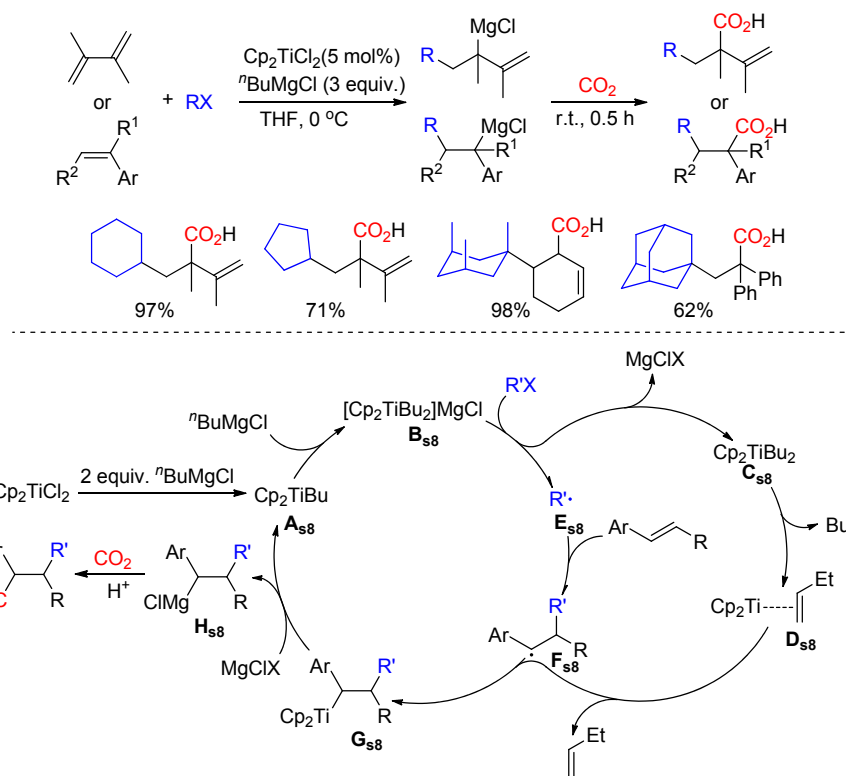
二烯是分子中含有两个碳碳双键的化合物如累积双烯与 1,3-丁二烯型化合物, 与烯烃有不同的反应活性. Iwasawa 课题组<sup>[18]</sup>于 2008 年和 2011 年先后报道了钪形甲硅烷钪络合物催化下有机金属试剂参与的累积双烯和 1,3-丁二烯型化合物与  $\text{CO}_2$  的催化羧化反应. 此后报道的二烯与  $\text{CO}_2$  的羧化反应大部分是催化羧化反应, 而串联羧化的相关报道较少.

在累积双烯中, 邻位含羟基的 2,3-累积双烯丙醇可以由羟基作为导向基团发生反应形成内酯, 因此具有不同的反应活性. 2013 年, 麻生明课题组<sup>[19]</sup>发展了使用铜催化剂在格氏试剂的存在下实现 2,3-累积双烯丙醇和  $\text{CO}_2$  的反应得到碳羧化产物, 紧接着发生环化反应得到 2,5-呋喃酮化合物的方法(Scheme 7). 在该反应中格氏试剂的烷基或芳基部分与  $\text{CO}_2$  共同对 2,3-累积双烯丙醇 3 位的碳碳双键进行碳羧化, 反应具有高度的区域选择性和立体选择性, 对正丁基格氏试剂、异丙基格氏试剂、环己基格氏试剂和苯基格氏试剂都适用. 该反应主要适用于带有苯基、苄基、烷基取代的 2,3-累积双烯丙醇底物, 当底物为具有光学活性的累积双烯丙醇时, 产物无明显的外消旋化, 仍具有光学活性. 其可能的反应机理如下<sup>[20]</sup>: 亚铜盐先与格氏试剂反应得到有机亚铜化合物  $\text{A}_{\text{s7}}$ , 然后与累积双烯形成络合物中间体  $\text{B}_{\text{s7}}$ , 接着进一步配位插入烯烃转化为烯基铜中间体  $\text{C}_{\text{s7}}$ , 再与格氏试剂进行转金属得到烯基镁化合物  $\text{D}_{\text{s7}}$  并重新生成有机亚铜  $\text{A}_{\text{s7}}$ . 镁杂环戊烷  $\text{E}_{\text{s7}}$  与  $\text{CO}_2$  反应并水解酯化生成呋喃酮产物. 值得注意的是在反应中, 来自格氏试剂的卤化物阴离子对反应有明显的影响, 当使用溴化镁格氏试剂并加入氯化锂时产率得到提升, 而使用氯化镁格氏试剂时产率得到进一步提升. 本反应合成的呋喃酮类化合物骨架广泛存在于生物活性分子中, 对于天然产物的合成有重要意义.

目前已经报道的碳羧化反应大部分是以有机金属试剂本身作为碳源或是分子内的碳羧化反应, 使用外加其它有机物作为碳源的报道很少. 受钪催化有机卤化物与烯烃或二烯形成新的有机镁物种报道的启发<sup>[21-22]</sup>, 我们课题组<sup>[23]</sup>发展了在正丁基格氏试剂的存在下  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  催化的 1,3-二烯或烯烃与有机卤化物和  $\text{CO}_2$  的



图式 7 铜催化 2,3-累积双烯丙醇与  $\text{CO}_2$  合成 2,5-呋喃酮  
Scheme 7 Copper-catalyzed synthesis of 2,5-furanone from 2,3-allenols with  $\text{CO}_2$



图式 8 钛催化烯烃与卤化物和  $\text{CO}_2$  的碳羧化反应  
Scheme 8  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ -catalyzed carbocycloxylation of alkene with halides and  $\text{CO}_2$

碳羧化反应(Scheme 8). 在该反应中, 若底物为 1,3-丁二烯类化合物时产物为卤代烃在末端加成的 1,2-加成产物, 若底物为 1,3-环己二烯类化合物时, 则还有部分 1,4-加成的产物, 当底物为 1,1-二取代乙烯时得到卤代烃在末端加成的季碳羧酸. 根据已有的报道,  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  催化的有机卤化物与烯烃或二烯形成新的有机镁物种的过程是自由基过程, 当反应中加入自由基捕获剂(TEMPO)时, 作者无法得到目标碳羧化产物也证明了这一点. 结合已知的事实和相应的控制实验, 作者推测了可能的反应机理, 正丁基溴化镁首先与  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  生成  $\text{Cp}_2\text{TiBu}$  化合物  $\text{A}_{s8}$ , 再进一步反应生成酸根型钛镁化合物  $\text{B}_{s8}$ . 当化合物  $\text{B}_{s8}$  与卤代烃反应时会发生电子转移使碳卤键断裂得到烷基自由基  $\text{E}_{s8}$  和  $\text{Cp}_2\text{TiBu}_2$  化合物  $\text{C}_{s8}$ , 化合物  $\text{C}_{s8}$  通过  $\beta$ -氢消除释放丁烷得到钛丁烯络合物  $\text{D}_{s8}$ , 而烷基自由基  $\text{E}_{s8}$  则与底物反应转化为苄基自由基  $\text{F}_{s8}$ , 同时钛丁烯络合物  $\text{D}_{s8}$  释放丁烯并与苄基自由基  $\text{F}_{s8}$  反应得到了苄基钛化合物  $\text{G}_{s8}$ , 化合物  $\text{G}_{s8}$  经过转金属生成新的苄基格氏试剂  $\text{H}_{s8}$  并重新生成  $\text{Cp}_2\text{TiBu}$   $\text{A}_{s8}$  完成催化循环, 最后新生成的格氏试剂  $\text{H}_{s8}$  与  $\text{CO}_2$  反应, 经过后处理水解转化为最终的羧酸产物. 该自由基过程也可以解释反应对不同烯烃的选择性. 卤代烃作为外加碳源使得反应更加灵活, 使碳羧化的碳端骨架具有更多种选择.

### 3 炔烃的羧化反应

#### 3.1 炔烃的氢羧化反应

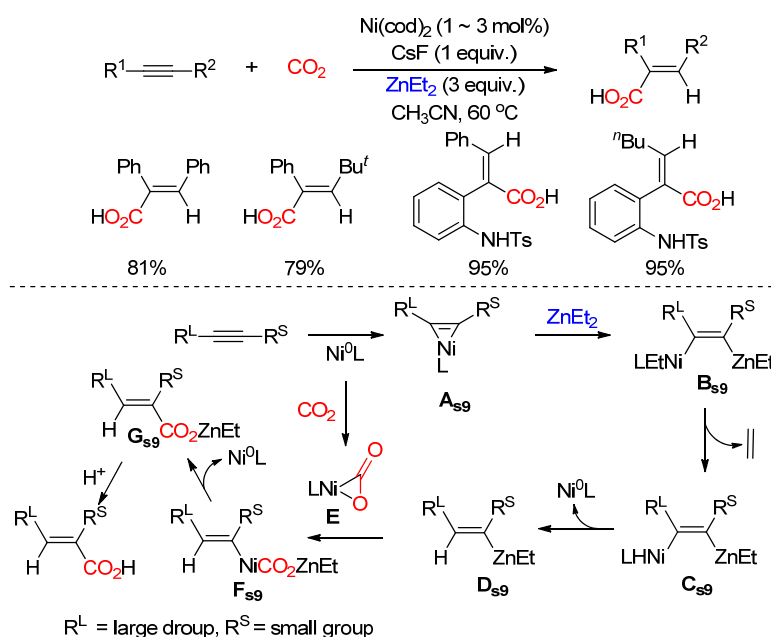
##### 3.1.1 有机锌试剂作为氢源的氢羧化反应

与格氏试剂相比,有机锌试剂活性较低,常见的烷基锌化合物与  $\text{CO}_2$  反应速度通常很慢<sup>[9]</sup>,使用有机锌试剂的反应往往是先催化羧化之后再由有机锌试剂还原羧酸盐释放出催化剂完成循环,无法按照原位生成新烷基锌试剂的过程反应,因此炔烃的串联羧化反应很少用到有机锌试剂.与炔烃不同的是,炔烃与有机锌试剂反应生成的烯基锌化合物可以与  $\text{CO}_2$  反应,因此可以按照串联羧化的策略进行反应.麻生明课题组为有机锌试剂参与的串联羧化反应探索做出了许多贡献,使用镍作为催化剂发展了一系列反应.

2011年,麻生明课题组<sup>[24]</sup>报道了镍催化  $\text{Et}_2\text{Zn}$  参与的炔烃与  $\text{CO}_2$  三组分的高选择性氢羧化反应(Scheme 9).反应使用双 1,5-环辛二烯镍作为催化剂,3 equiv.的  $\text{Et}_2\text{Zn}$  作为氢源,氟化铯作为添加剂,在  $60^\circ\text{C}$  与  $\text{CO}_2$  反应得到了羧化产物,反应时间仅需要 1.5 h.对于对称的炔烃底物,富电子芳基炔烃产率较高,如甲氧基、甲基取代的二苯乙炔,而普通二烷基取代的乙炔反应效果较差.当底物不对称时,若取代基  $\text{R}^1$  是芳基或 2-噻吩基,取代基  $\text{R}^2$  是叔丁基时反应具有区域选择性,X射线晶体结构分析证明了这一点.当扩大反应量级也能以更高的产率得到产物.为进一步提高反应底物选择性,将氨基引入底物,用 2-炔基苯胺型化合物作为底物进行反应,

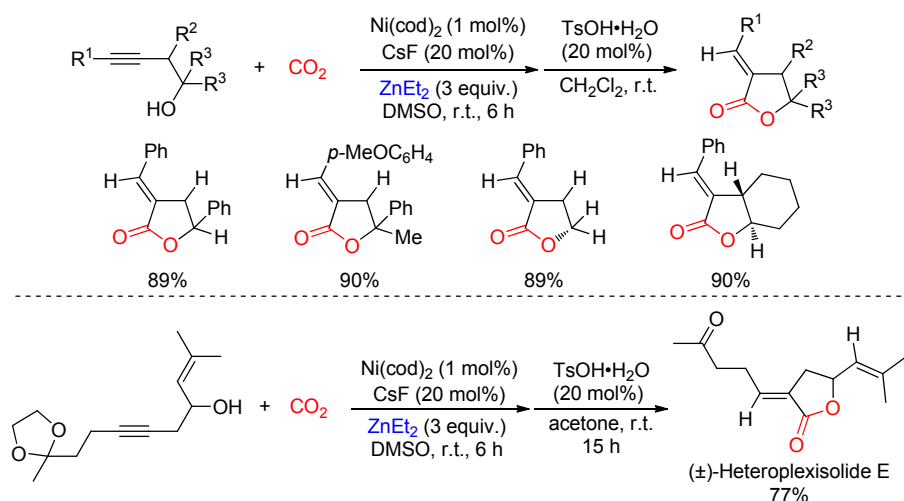
得到了高区域选择性和立体选择性的产物,羧基选择性地连接在苄位,并且烷基与羧基处于反式.为研究反应机理,作者在不存在  $\text{CO}_2$  的情况下,加入氘水淬灭反应,得到了部分氘加成的产物,对照实验表明氟化铯可以加速氢化反应和烯基锌中间体  $\text{D}_{\text{S}9}$  的反应活性.在相应控制实验结果的基础上,作者给出了可能的反应过程,镍(0)物种首先与炔烃反应形成三元环镍盐  $\text{A}_{\text{S}9}$ ,然后与  $\text{Et}_2\text{Zn}$  进行转金属得到双金属加成产物  $\text{B}_{\text{S}9}$ ,随后发生  $\beta$  氢消除得到双金属加成氢化物  $\text{C}_{\text{S}9}$ ,经进一步还原消除得到烯基锌化合物  $\text{D}_{\text{S}9}$  并重新生成零价镍物种,同时零价镍物种活化  $\text{CO}_2$  生成镍杂的三元环内酯  $\text{E}_{\text{S}9}$ ,之后烯基锌化合物  $\text{D}_{\text{S}9}$  与镍杂三元环内酯  $\text{E}_{\text{S}9}$  经转金属反应得到化合物  $\text{F}_{\text{S}9}$ ,最后通过还原消除得到羧酸锌盐  $\text{G}_{\text{S}9}$  和零价镍完成催化循环,羧酸锌盐  $\text{G}_{\text{S}9}$  经水解得到产物羧酸.该机理同样解释了不对称炔烃的高度区域选择性与取代基的空间位阻有关.这是首个金属催化的有机金属试剂与  $\text{CO}_2$  及炔烃进行的三组分羧化反应,由于含氨基的底物在羧化后得到氨基酸,且很容易转化为吡啶或丁内酰胺衍生物,因此该反应在合成中具有重要价值.

在炔烃底物含有羟基、氨基等导向基团时,反应可以合成内酯等特殊产物,如高炔丙醇与 2-炔基苯胺,在此类反应中反应活性独特.2012年,麻生明课题组<sup>[25]</sup>又报道了高炔丙醇与  $\text{CO}_2$  立体选择性地合成  $\alpha$ -亚烷基- $\gamma$ -丁内酯(Scheme 10).反应适用于炔烃末端为取代芳基或烷基的底物,且反应的官能团兼容性良好,含有酯基、羰基、氰基、酰胺基、羟基、甲氧基等具有强电子



图式 9 镍催化炔烃与  $\text{CO}_2$  的氢羧化反应

Scheme 9 Nickel-catalyzed hydrocarboxylation of alkynes with  $\text{CO}_2$



图式 10 镍催化高炔丙醇与  $\text{CO}_2$  立体选择性地合成  $\alpha$ -亚烷基- $\gamma$ -丁内酯

Scheme 10 Nickel-catalyzed stereoselective synthesis of  $\alpha$ -alkylidene- $\gamma$ -butyrolactone from homopropargylic alcohols and  $\text{CO}_2$

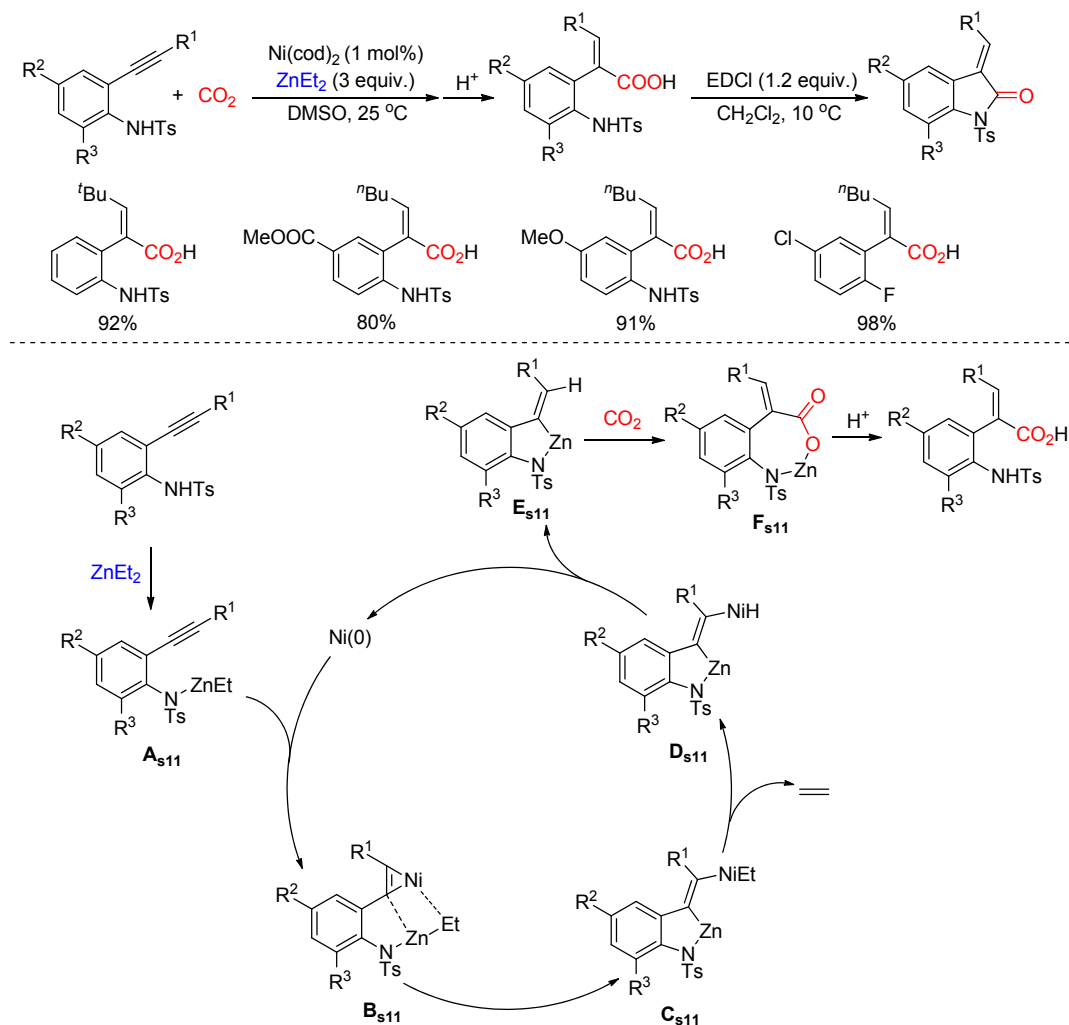
效应和反应活性基团的底物均可以发生反应。同样，对于醇羟基的普适性也很高，伯醇、仲醇和叔醇等各类底物均能以不错的收率得到产物。此外，反应还具有很高的立体选择性，叔醇底物选择性地得到 *E* 构型的产物，即炔炔末端取代基与酯基处于反式的产物。该反应的机理与之前的工作相同，只是在第二步增加了酯化成环的过程。值得一提的是，对于具有光学活性的高炔丙醇，经过本反应得到的  $\alpha$ -亚烷基- $\gamma$ -丁内酯能保持良好的光学活性。由于反应条件温和，底物为相对容易获得的高炔丙醇，具有高区域选择性和立体选择性，可以合成关键的  $\alpha$ -亚烷基- $\gamma$ -丁内酯结构，因此该反应在天然产物的合成中具有较高的应用价值。作者使用该反应高效地完成了(±)-杂多异内酯 E 的全合成，也证实了该反应可以高选择性、高效地完成天然内酯的合成。

麻生明课题组<sup>[26]</sup>于 2017 年又报道了 2-炔基苯胺在镍催化下与  $\text{CO}_2$  进行高立体选择性的氢羧化反应 (Scheme 11)，并且使用该反应立体选择性地合成了 (*E*)-3-亚烷基-2-吡啶酮。该反应在 2011 年的工作基础上进一步优化了反应条件，省去了添加剂氟化铯，同时进一步拓展了底物范围。炔炔末端带有芳基、杂芳基、烷基、环烷基的底物均能以较高的收率得到产物，芳环部分带有给电子基和吸电子基对反应收率也没有影响，反应对包括酯基、氰基、甲氧基等在内的各类基团均有良好的耐受性。研究发现反应的立体选择性与酰胺基团的导向作用有关，为了探究其机理，作者在氩气氛围中使用氘代二甲基亚砜作为溶剂进行反应，并使用氘代醋酸淬灭，得到了氘在苄位加成的产物。在此基础上，结合之前的研究工作，提出了酰胺基作为导向基团的机理， $\text{Et}_2\text{Zn}$  首先与底物炔基苯胺质子化形成化合物 **A**<sub>511</sub>，然后与镍(0)加成得到镍杂三元环中间体 **B**<sub>511</sub>，再进行分子

内的金属化反应生成镍杂五元环中间体 **C**<sub>511</sub>，之后发生  $\beta$ -氢消除得到化合物 **D**<sub>511</sub>，化合物 **D**<sub>511</sub> 通过还原消除反应释放镍(0)物种完成催化循环并得到有机镍物种 **E**<sub>511</sub>，再与  $\text{CO}_2$  反应得到镍杂的内酯化合物 **F**<sub>511</sub>，经水解后得到 *E* 构型的目标产物。由于此反应制备的(*E*)-(2-邻氨基苯基)丙烯酸在 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)作用下可以合成重要的(*E*)-3-亚烷基-2-吡啶酮，因此这为生物活性分子的立体选择性定向合成提供了非常方便的方法，在药物合成中具有重要意义。

不同于普通的炔炔，二炔可以发生独特的分子内环化氢羧化反应。2016 年麻生明课题组<sup>[27]</sup>发展了镍催化的  $\text{CO}_2$  对二炔的高立体区域选择性加氢羧化反应 (Scheme 12)。反应使用 1,6-二炔或 1,7-二炔作为原料，得到了分子内五元环化的氢羧化产物，同时产物都为 (*Z,E*) 构型。对于对称的二炔底物，反应以较高收率得到环戊烷、环己烷、四氢吡咯、四氢呋喃等环化产物，同时立体选择性极高。反应对于酯基、取代的甲硅烷基等对酸碱敏感的基团均具有兼容性，同时包含苄基、烷氧基的底物也适用于该转化。值得一提的是，反应还可以以克级规模进行。对于非对称的底物，作者主要研究了一个炔炔末端为芳基另一个炔炔末端为烷基的底物，反应选择性地得到芳基部分加氢而烷基部分羧化的产物。为了研究反应区域选择性和立体选择性的来源，作者进行了一系列机理实验，提出了可能的机理。由于芳基的吸电子性，芳基取代的炔炔对镍(0)的反应活性较小，因此反应第一步镍(0)选择性地在烷基炔炔端配位，之后形成镍杂三元环化合物 **A**<sub>512</sub>，然后与  $\text{Et}_2\text{Zn}$  加成开环得到双金属加成的化合物 **B**<sub>512</sub>，之后经过  $\beta$ -氢消除放出乙烯得到化合物 **C**<sub>512</sub>，镍氢键对另一个炔炔进行加成同时环化得到化合物 **D**<sub>512</sub>，接着化合物 **D**<sub>512</sub> 再通过还原消除释放



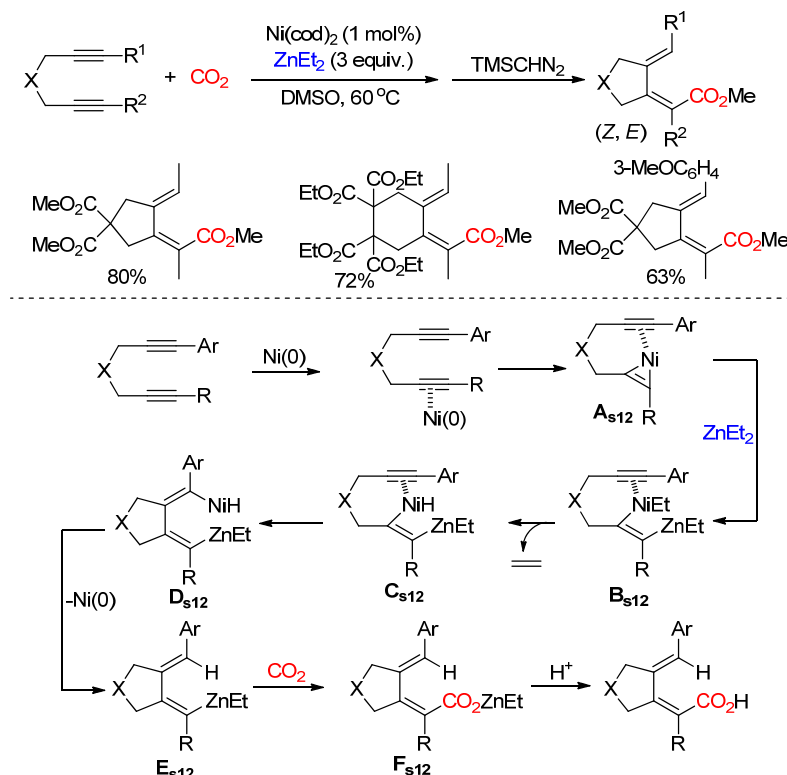
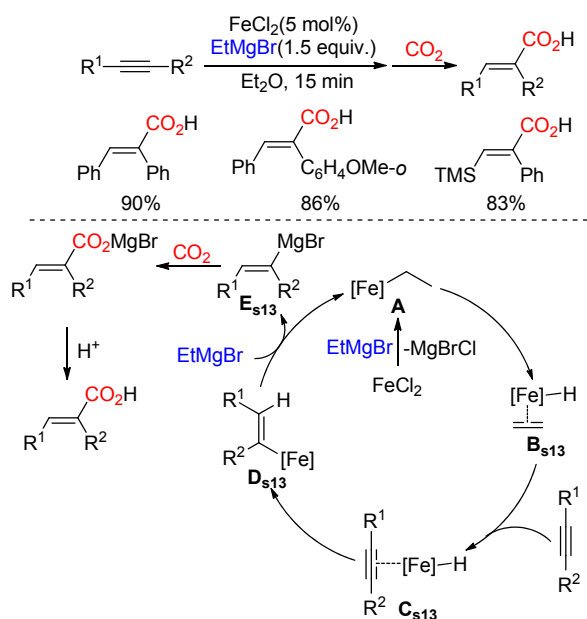
图式 11 镍催化 2-炔基苯胺与  $\text{CO}_2$  立体选择性地合成 (*E*)-3-亚烷基-2-吲哚酮Scheme 11 Nickel-catalyzed stereoselective synthesis of (*E*)-3-alkylidene-2-indolinones from 2-alkynylaniline and  $\text{CO}_2$ 

镍(0)物种同时形成有机锌化合物  $\text{E}_{s12}$ , 并与  $\text{CO}_2$  反应得到羧酸锌盐  $\text{F}_{s12}$ , 水解得到产物. 该反应高效地完成了分子内的环化羧化, 形成了具有独特结构的含五元环或六元环的丙烯酸化合物, 这为区域选择性地催化二炔制备羧酸提供了合理的方法.

### 3.1.2 格氏试剂作为氢源的羧化反应

与烯烃和二烯的反应一样, 格氏试剂也可以作为氢源通过原位生成有机金属试剂使炔烃与  $\text{CO}_2$  发生氢羧化反应. 2016 年郑健鸿课题组<sup>[28]</sup>报道了铁催化的  $\text{CO}_2$  与炔烃合成不饱和羧酸的反应 (Scheme 13). 反应中的氢源来自乙基格氏试剂, 催化剂为氯化亚铁, 仅用 15 min 就完成了第一步的氢化过程, 之后向反应中通入  $\text{CO}_2$  得到羧酸. 该反应对于部分底物的立体选择性较高, 可以得到单一的 *E* 构型产物. 对于底物, 反应主要适用于两端为芳基的炔烃, 官能团兼容性好, 包括烷基、烷氧基、三氟甲基等具有强电子效应基团的底物均能完成反应, 并且各种位置取代的芳环底物都能进行反应. 对于

对称的底物, 反应的产率和立体选择性均较高, 对于不对称的底物, 反应的区域选择性主要与取代基的位置相关, 邻位取代基更容易得到高选择性的产物, 而受取代基电子效应的影响较小. 此外, 一端为芳基另一端为烷基、环烷基或三甲基硅基的底物也可以完成反应. 根据 Hayashi<sup>[10]</sup>和 Thomas<sup>[11]</sup>的工作, 作者推测了反应的机理. 乙基格氏试剂先与铁形成乙基铁化合物  $\text{A}_{s13}$ , 之后发生  $\beta$ -氢消除得到氢化铁化合物  $\text{B}_{s13}$ , 然后与炔烃配位形成络合物  $\text{C}_{s13}$ , 接着通过加成得到烯基铁化合物  $\text{D}_{s13}$ , 之后化合物  $\text{D}_{s13}$  与格氏试剂转金属得到氢镁化的产物  $\text{E}_{s13}$  并重新生成乙基铁化合物  $\text{A}_{s13}$  完成催化循环, 最后形成的新格氏试剂  $\text{E}_{s13}$  与  $\text{CO}_2$  反应得到羧酸盐经水解得到产物. 该反应合成了  $\alpha,\beta$ -不饱和羧酸, 对于二芳基炔烃底物具有广泛的普适性, 其中邻甲氧基苯乙炔还可以通过后续的酯化反应得到苯并呋喃酮, 并进一步得到各类活性化合物.

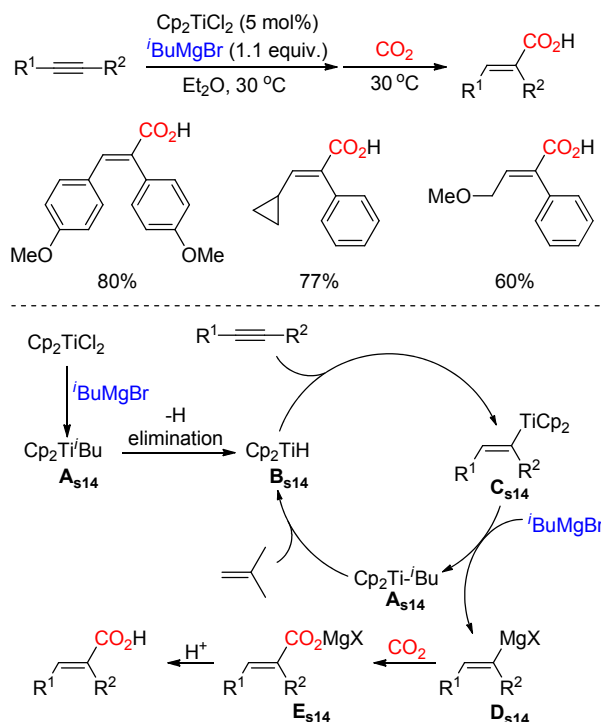
图式 12 镍催化二炔与 CO<sub>2</sub> 的立体区域选择性氢羧化反应Scheme 12 Nickel-catalyzed stereo- and regio-selective hydrocarboxylation with alkynes and CO<sub>2</sub>图式 13 铁催化炔烃与 CO<sub>2</sub> 的氢羧化反应Scheme 13 Iron-catalyzed hydrocarboxylation of alkynes with CO<sub>2</sub>

2017 年, 我们课题组<sup>[29]</sup>报道了钛催化的二取代炔烃与 CO<sub>2</sub> 的氢羧化反应(Scheme 14). 反应使用催化量的 Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> 以及等物质的量的异丁基格氏试剂, 当底物为对称炔烃时, 双芳基炔烃、双杂芳基炔烃和双烷基炔烃

均可以发生反应, 含有甲氧基、甲基、氟原子和氯原子的底物也可以顺利反应, 而当底物含有强吸电子基团如三氟甲基时则无法发生反应. 当底物为不对称炔烃时, 若炔烃一端为芳基而另一端为烷基、醚或三甲基甲硅烷基时, 反应的区域选择性较高, 主要生成羧基在芳基一端加成的烯烃, 若炔烃一端为芳基而另一端为烯基、杂芳基或另一个不同的芳基时, 反应的区域选择性大大降低, 得到羧基在两个位置加成的混合物. 此外, 当使用末端炔烃如苯乙炔或 1-辛炔进行反应时, 未能检测到氢羧化的产物. 反应可能的机理如图, 异丁基格氏试剂首先还原 Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> 得到异丁基钛化合物 A<sub>s14</sub>, 再经过 β-氢消除得到钛氢物种 B<sub>s14</sub>, 接着钛氢物种对底物进行配位插入得到烯基钛化合物 C<sub>s14</sub>, 化合物 C<sub>s14</sub> 与异丁基格氏试剂反应得到烯基镁化合物 D<sub>s14</sub> 并重新生成异丁基钛化合物 A<sub>s14</sub>, 经过 β-氢消除再生成钛氢物种 B<sub>s14</sub> 完成催化循环, 而烯基镁化合物 D<sub>s14</sub> 则与 CO<sub>2</sub> 反应生成羧酸镁盐 E<sub>s14</sub>, 酸化水解得到羧酸产物. 该反应对部分不对称底物具有较高区域选择性, 可以使用该方法高效地合成各类 α,β-不饱和羧酸.

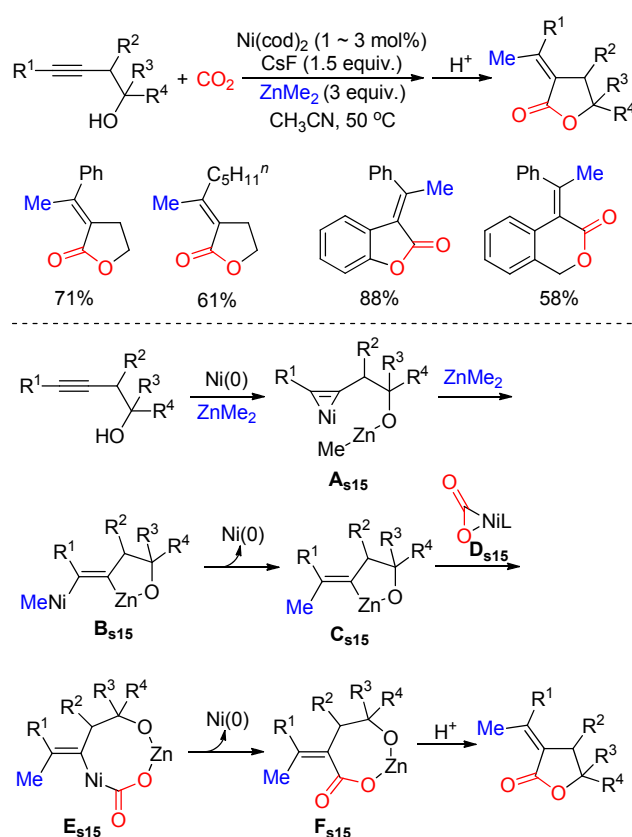
### 3.2 炔烃的碳羧化反应

高炔丙醇是在炔烃 β 位含有羟基的化合物, 相比普通炔烃, 羟基可以作为导向基团参与反应, 因此反应活性有所不同. 2011 年, 麻生明课题组<sup>[30]</sup>报道了镍催化的

图式 14 钛催化炔烃与 CO<sub>2</sub> 的氢羧化反应Scheme 14 Titanium-catalyzed hydrocarboxylation of alkynes with CO<sub>2</sub>

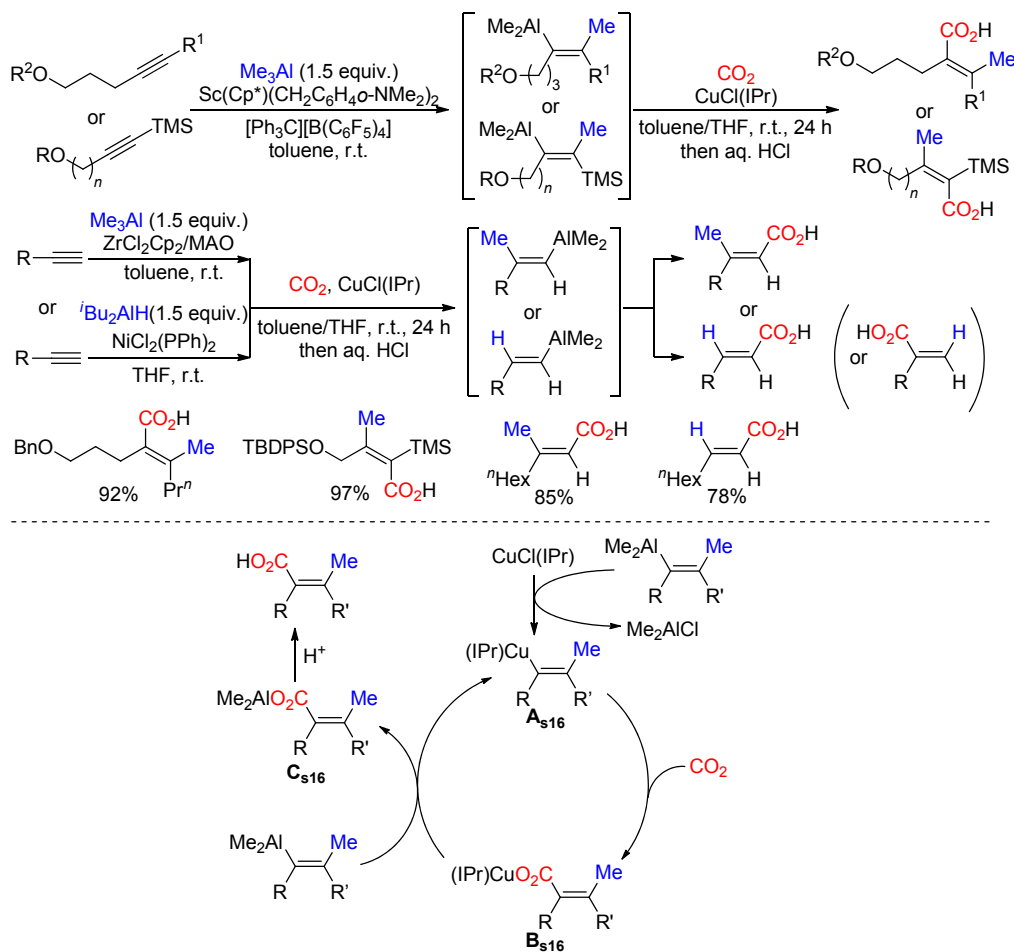
高炔丙醇与 CO<sub>2</sub> 及 Me<sub>2</sub>Zn 试剂合成 α-亚烷基-γ-丁内酯的碳羧化反应(Scheme 15)。反应条件与先前的工作类似, 当用 Me<sub>2</sub>Zn 代替 Et<sub>2</sub>Zn 时, 不能发生 β 氢消除反应而是直接发生还原消除反应生成碳碳键。对于炔烃末端为芳基、杂芳基、环烷基以及烯基等的底物, 反应收率较高, 同时反应对酯基、甲氧基等强电子效应的官能团具有良好的兼容性。反应除了对链状底物适用外, 带有芳环骨架的底物也同样可以发生反应, 合成稠环底物, 包括苯并呋喃酮、苯并吡喃酮等复杂结构。反应的机理与之前工作的三元环机理类似, 高炔丙醇的醇羟基可作为导向基团参与反应从而增加反应的区域选择性, 反应机理见 Scheme 15。该反应使用无法发生 β-氢消除的二甲基锌作为碳源参与反应, 避免了氢羧化副产物的生成, 可以合成 α-亚烷基-γ-丁内酯, 且反应的立体选择性和区域选择性高。并且该类产物的结构在天然产物中十分常见, 具有一定的实用价值。

使用有机铝试剂也可以以炔烃为底物原位生成有机金属试剂, 并与 CO<sub>2</sub> 完成羧化反应, 但是在羧化过程中需要加入催化剂。2013 年侯召民课题组<sup>[31]</sup>报道了多金属催化的 CO<sub>2</sub> 与炔烃的甲基羧化和氢羧化反应(Scheme 16)。第一步使用钪、钼或镍作为催化剂, 加入三甲基铝或二异丁基氢化铝, 使得炔烃高立体选择性和区域选择性地转化为烯基铝化合物, 第二步在催化量的铜络合物存在下通入 CO<sub>2</sub> 气体完成羧化, 反应虽然分两步进行但

图式 15 镍催化高炔丙醇与 CO<sub>2</sub> 及二甲基锌的碳羧化反应Scheme 15 Nickel-catalyzed carbocarbonylation of homopropargylic alcohols with CO<sub>2</sub> and dimethylzinc

是可以一锅完成。对于含醚链的炔烃, 反应使用钪作为第一步的催化剂, 选择性地得到羧基在醚一端加成而甲基在另一端且为顺式构型的产物, 而在相同条件下对一端为三甲基硅基的炔烃底物, 则得到羧基在三甲基硅基一端加成的产物, 但是构型为反式, 这也是首个炔烃反式选择性甲基羧化的例子。末端炔烃此前没有甲基羧化的报道, 当使用钼作为第一步催化剂完成末端炔烃的甲基羧化, 选择性地得到末端羧酸, 且产物大多为 E 构型。对于末端炔烃若使用镍催化剂以及二异丁基氢化铝, 则可以得到氢羧化产物, 同时反应为顺式加成。反应第一步生成的烯基铝化合物与 CO<sub>2</sub> 催化羧化的可能机理如 Scheme 16 所示, 首先由亚铜和烯基铝进行反应得到烯基铜化合物 As16, 然后与 CO<sub>2</sub> 羧化得到羧酸铜盐 Bs16, 羧酸铜盐 Bs16 与烯基铝转金属重新生成烯基铜 As16 并得到羧酸铝盐 Cs16, 酸化水解转化为产物。该反应对不同种类的炔烃使用不同的催化剂, 以高区域选择性和立体选择性实现了炔烃的羧化反应, 合成了各种不同类型的 α,β-不饱和羧酸, 同时也为原位合成有机铝试剂并实现与 CO<sub>2</sub> 的羧化反应提供了可行的方法。

格氏试剂参与的炔烃与 CO<sub>2</sub> 的碳羧化反应研究与其它的碳羧化反应类似, 均是将格氏试剂的有机部分作

图式 16 金属催化  $\text{CO}_2$  与炔烃的甲羧化和氢羧化反应Scheme 16 Metal-catalyzed methylcarboxylation and hydrocarboxylation of alkynes with  $\text{CO}_2$ 

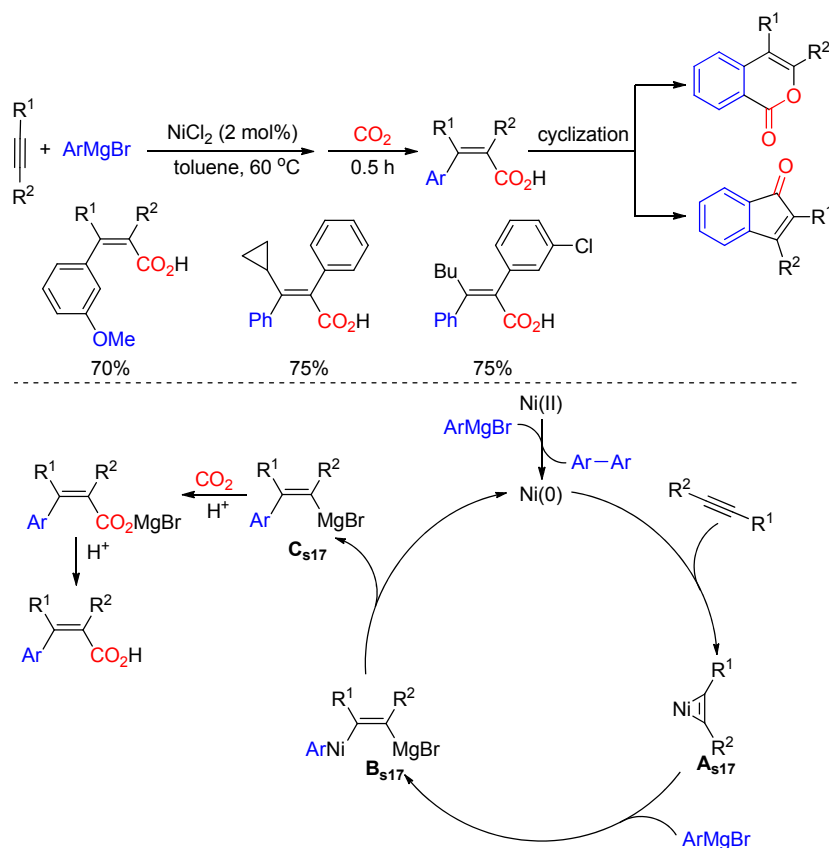
为碳源引入底物中, 我们课题组<sup>[32]</sup>在 2018 年报道了镍催化的炔烃与芳基格氏试剂和  $\text{CO}_2$  进行的碳羧化反应 (Scheme 17). 根据镍催化炔烃与格氏试剂反应已有相关报道<sup>[33-35]</sup>, 我们选择氯化镍作为催化剂, 加入过量的芳基格氏试剂, 与底物反应后原位生成了新的格氏试剂, 然后通入  $\text{CO}_2$ , 得到了芳基与羧基对炔烃进行加成的碳羧化产物. 反应的炔烃底物范围为对称的二芳基炔烃或一端为芳基另一端为烷基或环烷基的不对称炔烃, 对于含烷基、甲氧基和卤代芳基的底物, 反应均能以较高的收率得到目标产物, 而芳基带有三氟甲基的炔烃底物则无法进行反应. 值得注意的是, 对于不对称的芳基烷基炔烃底物, 反应区域选择性高, 主要产物为羧基在芳基一侧而芳基格氏试剂在烷基一侧加成的产物. 对于格氏试剂的种类, 甲基苯基格氏试剂、甲氧基苯基格氏试剂和氯代、氟代苯基格氏试剂均能完成该反应. 其反应机理是格氏试剂先将二价镍还原为零价镍, 之后零价镍与炔烃进行环加成得到镍杂三元环化合物 **A**<sub>s17</sub>, 并进一步与芳基格氏试剂开环得到双金属加成产物 **B**<sub>s17</sub>, 然后化合物 **B**<sub>s17</sub> 发生还原消除重新生成零价镍, 并原位制

备了对炔烃芳基镁化的新格氏试剂 **C**<sub>s17</sub>, 接着与  $\text{CO}_2$  反应经水解后得到目标碳羧化产物. 该反应同时完成了芳基的加成和  $\text{CO}_2$  的羧化, 高区域选择性地合成了  $\beta$ -芳基丙烯酸, 用该方法可以高效合成多取代的芳基丙烯酸, 且产物可以进一步环化转化为苯并吡喃酮等化合物, 具有重要的应用价值.

#### 4 烯炔的羧化反应

烯炔是指分子内同时含有碳碳双键和碳碳叁键的不饱和化合物, 具有独特的反应活性. 关于有机金属试剂参与的烯炔类化合物与  $\text{CO}_2$  的反应也有一定的研究, 并且主要通过分子内环化羧化的形式进行. 麻生明课题组<sup>[36]</sup>于 2017 年发展了镍催化的有机锌试剂参与的  $\text{CO}_2$  对烯炔的高选择性环化氢羧化反应 (Scheme 18). 该反应适用于末端双键的烯炔底物, 同时, 反应的官能团兼容性也良好, 对于烷基、芳基、甲氧基、氰基、酯基等基团均具有较高的兼容性, 都可以形成五元环化的四氢吡咯、四氢呋喃等产物, 且反应规模可以扩大至克级. 当炔烃端带有均丙基基或氨基时, 反应可以进一步形



图式 17 镍催化炔烃与芳基镁试剂及 CO<sub>2</sub> 的碳羧化反应Scheme 17 Nickel-catalyzed carbocarbonylation of alkynes with arylmagnesium reagents and CO<sub>2</sub>

成五元环内酯或内酰胺。机理实验研究表明反应可能有多种途径，其中碳碳双键导向的羧化机理可能占主导。首先，零价镍与底物炔烃形成镍杂三元环化合物 **A<sub>s18</sub>**，然后与 Et<sub>2</sub>Zn 开环得到双金属加成产物 **B<sub>s18</sub>**，再通过分子内环化得到化合物 **C<sub>s18</sub>**，接着化合物 **C<sub>s18</sub>** 发生 β-氢消除生成镍氢物种 **D<sub>s18</sub>**，之后镍氢物种 **D<sub>s18</sub>** 通过还原消除重新生成零价镍完成催化循环并得到烯基钯化合物 **E<sub>s18</sub>**。最后与 CO<sub>2</sub> 反应，经水解后得到目标羧化产物。另一种可能的途径是分子内环化产物 **C<sub>s18</sub>** 与 Et<sub>2</sub>Zn 转金属得到双有机锌化合物 **F<sub>s18</sub>**，然后化合物 **F<sub>s18</sub>** 再与 CO<sub>2</sub> 羧化，经水解后得到目标产物。反应以高区域选择性和立体选择性实现了含末端双键烯炔的环化氢羧化反应，通过一步反应改变了分子的骨架结构，这为简化合成步骤提供了可行的方法。同年刁天宁课题组<sup>[37]</sup>报道了含末端炔烃的烯炔与 CO<sub>2</sub> 的羧化反应，该反应同样是在镍催化下由二乙基锌试剂参与进行的，反应可能按催化羧化或串联羧化两种不同的机理进行。

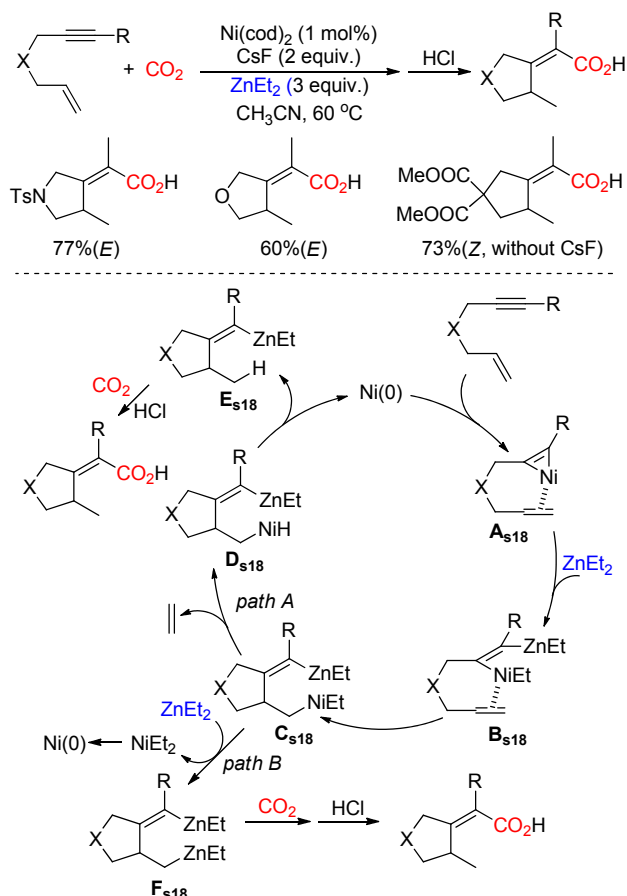
## 5 总结与展望

时至今日，不饱和烃在金属催化下由有机金属试剂作为还原剂和转金属试剂与 CO<sub>2</sub> 发生的串联羧化反应

已经有了长足的发展，包含各种不饱和烃底物的反应，其中又分为氢羧化反应和碳羧化反应。使用串联羧化的策略利用 CO<sub>2</sub> 制备羧酸有许多优势，比如反应第一步形成的新有机金属试剂活性高，除了进行羧化反应之外还可以进行其它亲核反应，应用价值高。

然而反应目前还存在着一些问题。比如，与氢羧化反应相比，碳羧化反应中碳的来源限制较大，使用外加碳源的反应较少，这类碳羧化反应仍有较大的发展空间。金属催化反应的成本普遍较高，金属试剂可能具有毒性和污染性，这类羧化反应在合成中的应用仍旧面临挑战。此外，如何进一步提高反应选择性，尤其是对于光学活性分子底物，如何提高反应的对映选择性也是值得思考的问题。

目前，化学家们正在探索以更加绿色的反应方式利用 CO<sub>2</sub> 实现羧化反应，例如发展低毒廉价的金属催化剂或者寻找新颖的反应模式如电化学反应和光化学反应。虽然金属催化的不饱和烃与有机金属试剂及 CO<sub>2</sub> 的串联羧化反应投入实际应用仍旧有一定的距离，但是我们相信随着新型催化剂和新反应体系的开发，以及反应条件的不断优化，将 CO<sub>2</sub> 的串联羧化反应投入工业化生产的愿望一定能实现。



图式 18 镍催化烯炔与 CO<sub>2</sub> 的高度选择性氢羧化反应

Scheme 18 Nickel-catalyzed high-selective hydrocarboxylation of enynes with CO<sub>2</sub>

## References

- [1] Wuebbles, D. J.; Easterling, D. R.; Hayhoe, K.; Knutson, T.; Kopp, R. E.; Kossin, J. P.; Kunkel, K. E.; LeGrande, A. N.; Mears, C.; Sweet, W. V.; Taylor, P. C.; Vose, R. S.; Wehner, M. F. In *Climate Science Special Report: Fourth National Climate Assessment*, Vol. I, 2017, pp. 35~72.
- [2] (a) Tortajada, A.; Juliá-Hernández, F.; Börjesson, M.; Moragas, T.; Martin, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 15948.  
(b) Wang, S.; Xi, C. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 382.  
(c) Wang, Q.; Sun, J. *Chem. Bull.* **2018**, *81*, 312 (in Chinese).  
(王强, 孙京, 化学通报, **2018**, *81*, 312.)  
(d) Zhang, Y.; Cen, J.; Xiong, W.; Qi, Z.; Jiang, H. *Prog. Chem.* **2018**, *30*, 547 (in Chinese).  
(张宇, 岑竞鹤, 熊文芳, 戚朝荣, 江焕峰, 化学进展, **2018**, *30*, 547.)  
(e) Zhang, Z.; Gong, L.; Zhou, X.-Y.; Yan, S.-S.; Li, J.; Yu, D.-G. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 783 (in Chinese).

- (张振, 龚莉, 周晓渝, 颜思顺, 李静, 余达刚, 化学学报, **2019**, *77*, 783.)
- (f) Chen, K.-H.; Li, H.-R.; He, L.-N. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 2195 (in Chinese).  
(陈凯宏, 李红茹, 何良年, 有机化学, **2020**, *40*, 2195.)
- (g) Zhou, C.; Li, M.; Yu, J.-T.; Sun, S.; Cheng, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 2221 (in Chinese).  
(周聪, 李渺, 于金涛, 孙松, 成江, 有机化学, **2020**, *40*, 2221.)
- [3] (a) Yan, S.-S.; Fu, Q.; Liao, L.-L.; Sun, G.-Q.; Ye, J.-H.; Gong, L.; Bo-Xue, Y.-Z.; Yu, D.-G. *Coord. Chem. Rev.* **2018**, *374*, 439.  
(b) Zhang, L.; Hou, Z. *Curr. Opin. Green Sust. Chem.* **2017**, *3*, 17.
- [4] Lapidus, A. L.; Pirozhkov, S. D.; Koryakin, A. A. *Russ. Chem. Bull.* **1978**, *27*, 2513.
- [5] Cohen, S. A.; Bercaw, J. E. *Organometallics* **1985**, *4*, 1006.
- [6] Alt, H. G.; Denner, C. E. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *390*, 53.
- [7] Hoberg, H.; Schaefer, D. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *236*, C28.
- [8] Hoberg, H.; Schaefer, D. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *251*, C51.
- [9] Williams, C. M.; Johnson, J. B.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14936.
- [10] Shirakawa, E.; Ikeda, D.; Masui, S.; Yoshida, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 272.
- [11] Greenhalgh, M. D.; Thomas, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11900.
- [12] Shao, P.; Wang, S.; Chen, C.; Xi, C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2050.
- [13] Finkbeiner, H. L.; Cooper, G. D. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3395.
- [14] Sato, F. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 53.
- [15] Shao, P.; Wang, S.; Chen, C.; Xi, C. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6640.
- [16] Hoveyda, A. H.; Xu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5079.
- [17] Takahashi, T.; Seki, T.; Nitto, Y.; Saburi, M.; Roussel, C. J.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6266.
- [18] (a) Takaya, J.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15254.  
(b) Tayaka, J.; Sasano, K.; Iwasawa, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1698.
- [19] Li, S.; Miao, B.; Yuan, W.; Ma, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 977.
- [20] Gholap, S. S.; Takimoto, M.; Hou, Z. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 8547.
- [21] Nii, S.; Terao, J.; Kambe, N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5291.
- [22] Nii, S.; Terao, J.; Kambe, N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 573.
- [23] Hang, W.; Zou, S.; Xi, C. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 3814.
- [24] Li, S.; Yuan, W.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2578.
- [25] Li, S.; Ma, S. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2411.
- [26] Miao, B.; Zheng, Y.; Wu, P.; Li, S.; Ma, S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1691.
- [27] Cao, T.; Ma, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1510.
- [28] Santhoshkumar, R.; Hong, Y.-C.; Luo, C.-Z.; Wu, Y.-C.; Hung, C.-H.; Hwang, K.-Y.; Tu, A.-P.; Cheng, C.-H. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 2210.
- [29] Shao, P.; Wang, S.; Du, G.; Xi, C. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 3534.
- [30] Li, S.; Ma, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6046.
- [31] Takimoto, M.; Hou, Z. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 11439.
- [32] Wang, S.; Xi, C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4131.
- [33] Xue, F.; Zhao, J.; Hor, T. S. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10121.
- [34] Xue, F.; Zhao, J.; Hor, T. S.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3189.
- [35] Wu, B.; Chopra, R.; Yoshikai, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5666.
- [36] Cao, T.; Yang, Z.; Ma, S. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4504.
- [37] Diccianni, J. B.; Heitmann, T.; Diao, T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6895.

(Cheng, F.)