

芳基环氧化合物与 CO₂ 的电羧化反应选择性合成 β -羟基酸

谢汶均 何良年*

(南开大学化学学院 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

Electrocarboxylation of Aryl Epoxides with CO₂ to Selectively Synthesize β -Hydroxy Acids

Xie, Wenjun He, Liangnian*

(State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

环氧化合物是自然界和有机合成中易获得的中间体, 由于其高达 114.1 kJ·mol⁻¹ 的张力能, 具有很高的反应性, 是易于官能化的结构单元. 对环氧化合物进行开环修饰的方法主要分为两类: 一是通过路易斯酸促进 C—O 键极化引起亲核进攻, 受位阻影响, 亲核进攻位点往往发生在取代基少的碳上, 选择性地生成相反的区域异构体, 具有挑战性^[1]. 另一类则是由低价金属促进的还原开环, 例如由 Ti^{IV/III} 介导的单电子转移, 导致 C—O 键的断裂并趋向形成更加稳定的碳自由基负离子中间体^[2]. 电化学法被认为是一种环境友好的氧化还原方法, 因为电替代有毒的氧化还原试剂, 反应条件温和, 过程由电位控制, 逐渐发展成为传统有机合成方法的替代方法^[3-4]. 例如武汉大学威孝天和陆庆全课题组通过电化学使用质子和电子替代了传统化学中需要高温和高压的还原剂 H₂, 对环氧化合物进行选择性电还原氢化合成醇^[5].

CO₂ 是一种温室气体, 也是一种丰富、廉价且可再生的原料, 近年来其高值化利用已经成为热点. 但是 CO₂ 的低反应性和稳定性使得 CO₂ 与有机化合物的反应需要高温、高压等苛刻的反应条件. 目前报道的 CO₂ 与环氧化合物的结合大多是以氧为中心, 亲核进攻 CO₂ 生成环状碳酸酯以及聚碳酸酯^[6]. 而电化学法更加温和且绿色高效, 电化学条件下可以通过得失电子来实现化学键的极性翻转, 底物能够通过阴极还原得到电子, 使碳成为亲核位点进攻 CO₂ 形成羧酸, 提供了一条 CO₂ 利用和固定的理想途径^[7]. 近年来, CO₂ 作为羧化试剂的电羧化, 已成功应用于烯烃、酮、环状化合物等不饱和化合物^[8], 然而环氧化合物是一种高活性的亲电试剂, 想要

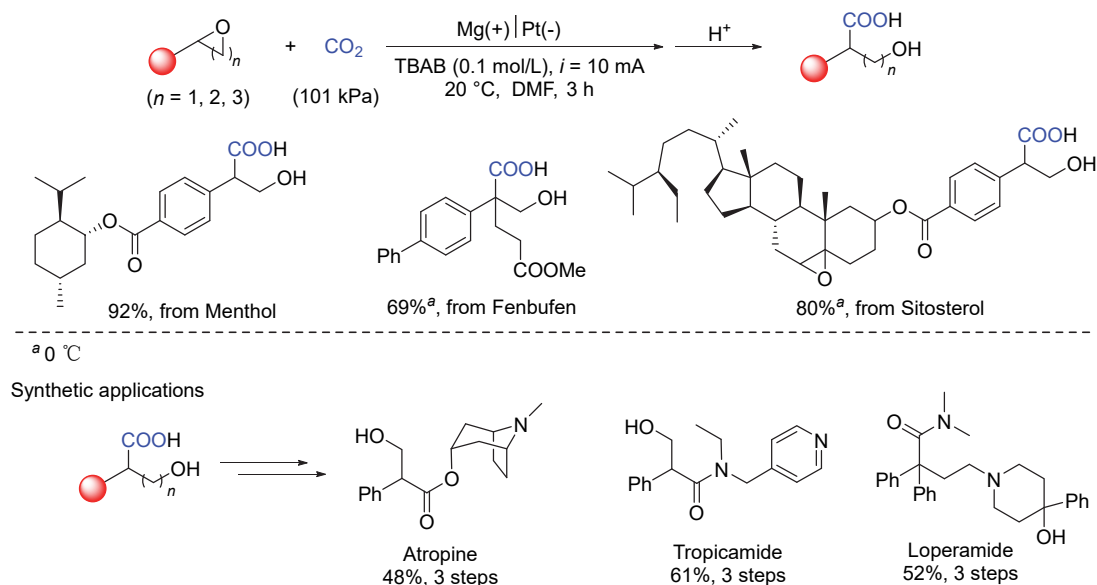
通过电化学还原实现极性翻转, 并结合 CO₂ 高选择性合成 β -羟基酸仍然面临挑战.

近期, 大连理工大学化工学院张文珍团队^[9]和南开大学化学学院仇友爱团队^[10]几乎同时报道了 CO₂ 参与的环境友好电还原羧化反应, 在不添加催化剂的条件下实现了环氧化合物区域选择性还原为 β -羟基酸产物. 该方法具有良好的普适性, 适用于各种芳基取代的环氧化合物. 尤其是天然产物、药物活性化合物薄荷醇(Menthol)、布洛芬(Fenbufen)和谷甾醇(Sitosterol)等衍生的复杂环氧化合物, 同样表现出很好的活性(Scheme 1). 该方法还适用于活性较低的四元、五元和六元环醚类底物, 分别选择性地形成 γ -、 δ -和 ε -羟基酸; 进一步反应可以制备商用药物, 如阿托品(Atropine)、托吡卡胺(Tropicamide)和洛哌丁胺(Loperamide) (Scheme 1). 此外, 研究结果表明, 低浓度也能取得较好结果, 产物收率与 CO₂ 浓度呈线性关系^[10].

循环伏安实验结果显示, 相比于饱和 CO₂ 条件, Ar 气氛下, 底物在还原电位下电流出现明显升高, 这是因为环氧化合物经电还原开环后形成的碳自由基负离子会产生烯烃、醇等复杂产物. 可喜的是, CO₂ 可能与自由基负离子快速反应形成碳酸盐中间体, 从而抑制竞争副反应^[9]. 另外, 对于还原电位比 CO₂ 更负的底物, CO₂ 的引入会导致其还原电位的正移, 可能是由于 CO₂ 先被还原, 并将电子转移给底物进行开环, 从而起引发作用. 进一步, 通过(R)-氧化苯乙烯反应得到外消旋化合物的结果, 可以证明苯基自由基中间体的生成.

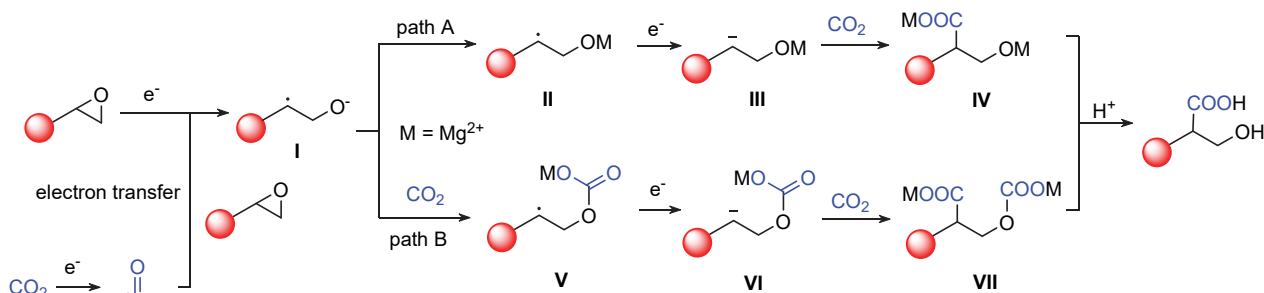
该反应可能经历两种反应机理(Scheme 2): 环氧化合物先从阴极获得电子发生开环形成 α -自由基负离子

* Corresponding author. E-mail: heln@nankai.edu.cn. Published online October 12, 2022.



图式 1 电羧化反应及羟基酸产物的合成应用

Scheme 1 Substrate scope of electrocarboxylation and synthetic application of hydroxy acid products



图式 2 可能的反应机理

Scheme 2 Possible reaction mechanism

中间体 **I**, 对于难以还原的底物, 电子可能源于被还原的 CO_2 自由基负离子, 来自阳极的 Mg^{2+} 作为抗衡离子, 形成自由基中间体 **II**, 第二个单电子转移过程会形成负离子中间体 **III**, 随后对 CO_2 进行亲核进攻形成羧基化中间体 **IV**, 并在酸化后得到 β -羟基酸(path A)^[10]. 另一种机理认为^[9]: CO_2 通过与自由基负离子反应形成碳酸盐中间体 **V**, 并促进单电子转移过程生成 β -碳酸盐负离子中间体 **VI**, 随后发生碳负离子位点的 CO_2 羧化, 再经酸化获得 β -羟基酸(path B).

综上所述, 在无需催化剂的温和条件下成功实现了芳基环氧化合物与 CO_2 的电还原羧化. 本策略具有优异的区域选择性和原子经济性, CO_2 不仅作为一种羧化试剂, 还起到促进剂的作用, 同时抑制了竞争副反应的发生, 以高收率、高选择性地获得 β -羟基酸. 本方法在药物分子合成中具有很高的应用价值, 也为 CO_2 的高值化

利用提供了一种新型清洁、高效的策略.

References

- [1] Hubbell, A. K.; Coates, G. W. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 13391.
- [2] McCallum, T.; Wu, X.; Lin, S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14369.
- [3] Francke, R.; Little, R. D. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2492.
- [4] Yang, Z.-W.; Chen, J.-M.; Qiu, L.-Q.; Xie, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202205301.
- [5] Huang, C.; Ma, W.; Zheng, X.; Xu, M.; Qi, X.; Lu, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 1389.
- [6] Rehman, R.; Saleem, F.; Javed, F.; Ikhlaiq, A.; Ahmad, S. W.; Harvey, A. J. *Environ. Chem. Eng.* **2021**, *9*, 105113.
- [7] Senboki, H. *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 2354.
- [8] Wang, S.; Feng, T.; Wang, Y.; Qiu, Y. *Chem. Asian J.* **2022**, *17*, e202200543.
- [9] Zhang, K.; Ren, B.-H.; Liu, X.-F.; Wang, L.-L.; Zhang, M.; Ren, W.-M.; Lu, X.-B.; Zhang, W.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202207660.
- [10] Wang, Y.; Tang, S.; Yang, G.; Wang, S.; Ma, D.; Qiu, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202207746.

(Lu, Y.)