

二氧化碳参与的三组分偶联反应进展

夏 坤^a 张开发^a Sher Wali Khan^b 阿布力米提·阿布都卡德尔^{*,a}^(a) 新疆大学化学学院 碳基能源化学与利用国家重点实验室 乌鲁木齐 830017)^(b) 拉瓦尔品第女子大学化学系 拉瓦尔品第卫星镇 巴基斯坦 43600)

摘要 二氧化碳(CO₂)是一种有吸引力的绿色可再生 C1 资源, 将其作为反应原料或者促进剂直接参与有机合成反应, 是绿色化学所倡导的研究方向. 另一方面, 三组分偶联反应被认为是合成化学中最具吸引力的策略之一, 它能够以简单易得的原料直接合成复杂分子. 基于此, 综述了将 CO₂ 作为原料或促进剂, 参与的三组分偶联的反应体系, 以反应生成的产物类型进行分类: 羧基、酯基、羰基、烷基和氰基等一系列化合物以及 CO₂ 作为促进剂的反应体系, 并对此类反应的发展做出展望.

关键词 二氧化碳; 绿色化学; 三组分偶联; 促进剂

Advances in Three-Component Coupling Reactions Involving CO₂Xia, Kun^a Zhang, Kaifa^a Khan, Sher Wali^b Ablimit, Abdukader^{*,a}^(a) Key Laboratory of College of Chemistry, Xinjiang University, Urumqi 830000)^(b) Department of Chemistry, Rawalpindi Women University, Satellite Town of Rawalpindi, Pakistan 43600)

Abstract Carbon dioxide (CO₂) is the attractive green and renewable C1 resource, and its direct participation in organic synthesis reactions as a reaction feedstock or promoter, which is a research direction advocated by green chemistry. On the other hand, the three-component coupling reaction is considered to be one of the most attractive strategies in synthetic chemistry, which is capable of synthesizing complex molecules directly from simple and readily available raw materials. Based on this, this paper reviews the three-component coupling reaction systems involving CO₂ as a raw material or promoter, categorizes them according to the types of products generated: carboxyl, ester, carbonyl, haloalkyl, and cyano compounds as well as CO₂ as a promoter. An outlook on the development of such reactions is also given.

Keywords carbon dioxide; green chemistry; three-component coupling; promoter

众所周知, 二氧化碳(CO₂)是主要的温室气体之一, 全球 CO₂ 的排放量巨大并且呈现逐年激增的态势^[1]. 同时, CO₂ 也是地球上储量最丰富、廉价、无毒的气体^[2-4]. 从有机化学合成的角度来看, CO₂ 可以作为合成有机化合物的可再生 C1 来源, 从环保、经济和可持续发展的角度看, 这种 CO₂ 的应用策略相比传统的捕获和存储 CO₂ 模式更具吸引力^[5-6]. 利用 CO₂ 参与有机合成反应, 通过形成 C—C 和 C—O 等化学键, 能够高效构筑一系列具有良好生物活性的分子骨架和具有高附加价值的功能材料等, 且这些有价值的有机化合物具有工业生产的潜力^[7]. 因此, 基于 CO₂ 这一 C1 源的化学转化一直备受关注, 目前为止也取得了很多研究成果: 例如,

通过 CO₂ 与光催化^[8]、电催化^[9]和连续流^[10]等反应方式的结合, 实现多种羧基化、羰基化等产物的合成; 通过对 CO₂ 的还原, 实现化合物烷基化、氰基化的转化^[11-12].

另一方面, 多组分反应(MCR)是三种或多种反应物反应生成单一产物的反应体系. MCR 为生成具有结构多样性和分子复杂性的复杂分子提供了一种便捷的合成途径. 这些类型的反应具有原子效率高, 反应快速简单, 省时省能等主要优点, 并且通常对环境友好. 因此, MCR 在生物医学、有机合成和工业化学等各个研究领域发挥着重要作用^[13]. 在多组分反应中, 众所周知的人名反应, Mannich 反应^[14]、Strecker 反应^[15]和 Ugi 反应^[16]

* Corresponding author. E-mail: ablimit1970@126.com

Received September 13, 2023; revised December 19, 2023; published online February 7, 2024.

Project Supported by the Xinjiang Natural Science Foundation (Nos. 2022E01069, 2020D01C024) and the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22061040, 21562039).

新疆省自然科学基金(Nos. 2022E01069, 2020D01C024)和国家自然科学基金(Nos. 22061040, 21562039)资助项目.

等已经被广泛应用于工业生产中, 这些著名的反应能够快速反应生成具有生物学活性的各种支架. 理想的多组分反应包含反应物、溶剂和催化剂, 它们在相同的反应条件下以独特的方式反应. CO_2 参与的三组分偶联反应, CO_2 最终转化为羧基、酯基、羰基和烷基等基团, 可以同时构建多个化学键, 形成结构多样、高度官能团化的有机化合物, 具有更高的价值. 但是, 三组分反应发生的条件较为苛刻, 副反应发生的概率非常高, 如何设计出高效的反应体系是一个有挑战性的难题^[17].

除此之外, 相比于作为原料而言, CO_2 作为促进剂参与的三组分反应报道相对较少, 此方面的研究具有较大的挑战性^[18-19]. 首先, 由于 CO_2 本身为气体, 一般的反应体系为溶液体系, 非均相反应的发生较为困难. 且由于其热力学稳定性和动力学惰性, 使得 CO_2 作为优质促进剂的条件比较苛刻^[20]. 在现有的 CO_2 作为三组分促进剂的文献中, 有相当一部分文献并没有将其具体的作用机制阐述得清楚了. 总而言之, CO_2 作为促进剂参与的三组分反应的研究是艰难但意义深远的. 本文将重点围绕近几年 CO_2 参与的三组分反应(图 1), 以 CO_2 作为反应中的原料或促进剂, 再从产物的不同进行分类阐述, 内容包括对反应体系的概括和机理叙述, 最后对该研究领域的发展进行展望.

1 合成羧酸类化合物

羧酸类化合物在有机合成和工业生产中具有重要的地位. 由于该官能团的特殊物理化特性(酸性、极性、易形成氢键等), 羧酸类化合物在材料、药品、农药、染料、食品工业、化妆品、消毒产品和其他人造化学品方面等有许多应用. 除了以上这些实际用途, 羧酸类化合物还能作为制备羧酸盐如羧酸酐、酯、腈和酰胺等的原料^[21].

1.1 利用 CO_2 与 H_2 合成高级羧酸

由于 CO_2 和 H_2 都属于廉价、易得的气体, 利用 CO_2 和 H_2 合成高级羧酸是非常有意义的研究课题. 2019 年, 韩布兴课题组^[22]报道了一种通过醚类化合物与 CO_2 和 H_2 反应生成高级羧酸的反应体系(Scheme 1). 此反应以碘化锂为启动子, 在 $170\text{ }^\circ\text{C}$ 特定压力的反应条件下, 碘化铱(IrI_4)催化剂可以有效地催化该反应. 该反应体系适用于各种醚基底物, 原料廉价、易得、反应效率高, 反应体系具有很大的工业生产应用潜力. 经过机理验证实验, 作者给出了可能的反应机理: 首先, 醚类原料 **1** 快速选择性地转化为烯烃, 这一步是该反应的关键步骤. 烯烃进一步转化为烷基碘化物和醋酸酯, 二者之间很容易相互转化. 烷基碘化物参与 C—C 键的生成, 随后

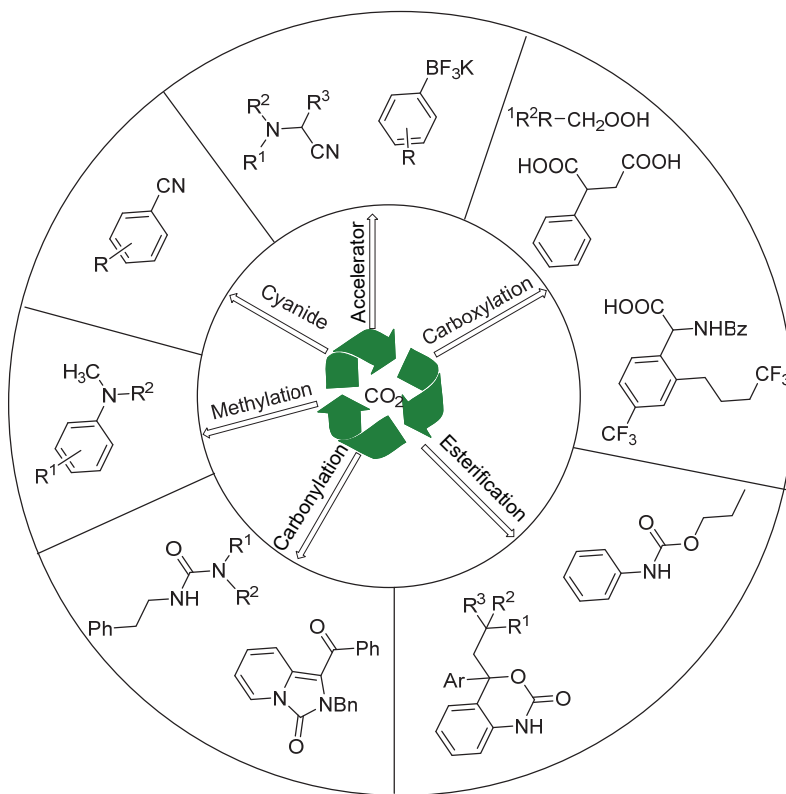
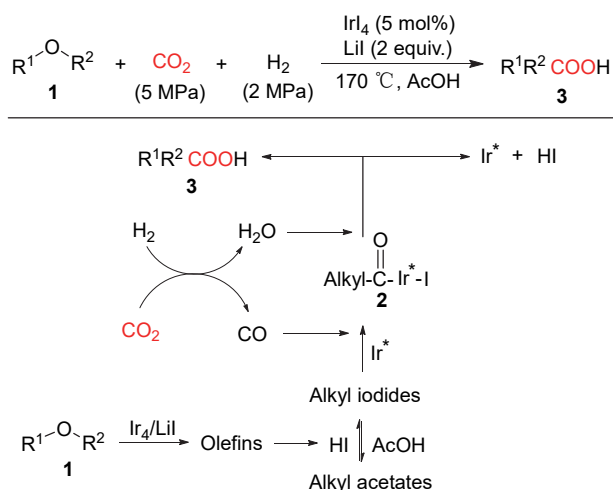


图 1 CO_2 参与的三组分偶联反应

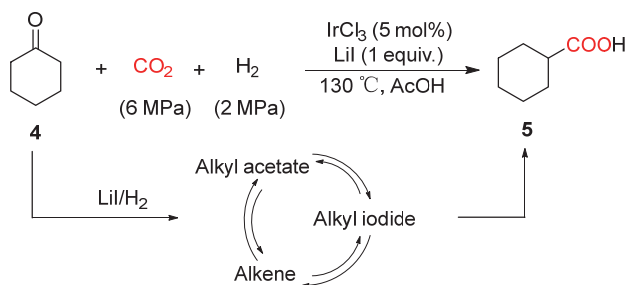
Figure 1 Heterocyclic compounds from new cyclization reactions using CO_2

图式 1 醚与 CO₂ 和 H₂ 合成高级羧酸

Scheme 1 Synthesis of higher carboxylic acids from ethers with CO₂ and H₂

碘化物氧化加成到 Ir 催化剂中生成中间体 **2**, 继续与 CO₂ 和 H₂ 反应生成的 CO 反应. 下一步是在原位生成的水的存在下, 中间体 **2** 经过还原消除, 最终生成了 C 骨架延长的产物羧酸 **3**.

2023 年, 通过酮或醛与 CO₂ 和 H₂ 反应合成不同羧酸的方案(Scheme 2)也被韩布兴课题组^[23]报道. 该催化体系由氯化铱(IrCl₃)作催化剂, 碘化锂作启动子. 以可天然提取的环己酮 **4** 作为原料, 生成的羧基产物 **5** 产量可达到 52.9%. 各种酮和醛可以作为反应的底物, 得到相应的 C_{n+1} 羧酸. 此反应体系的机理: 由酮生成烯烃、乙酸烷基和烷基碘化物. 烷基碘化物与 Ir 发生氧化加成, 再经过还原消除最终生成高级羧酸 **5**.

图式 2 酮或醛与 CO₂ 和 H₂ 合成高级羧酸

Scheme 2 Synthesis of higher carboxylic acids from ketone or aldehyde with CO₂ and H₂

1.2 CO₂ 与不饱和烯烃的还原羧化反应

在苯乙烯中, α -和 β -位置位点选择性氢羧化很难实现. Nam 等^[24]在 2020 年开发出了一种新的苯乙烯电化学羧化方法: 通过水诱导苯乙烯质子化, 控制反应产物的二羧化和 β -氢化羧化之间的位点选择性(Scheme 3). 本研究体系利用 CO₂ 和水对苯乙烯进行电化学 β 位选择性氢化羧化, 在没有均相催化剂的参与下, 可以精确控

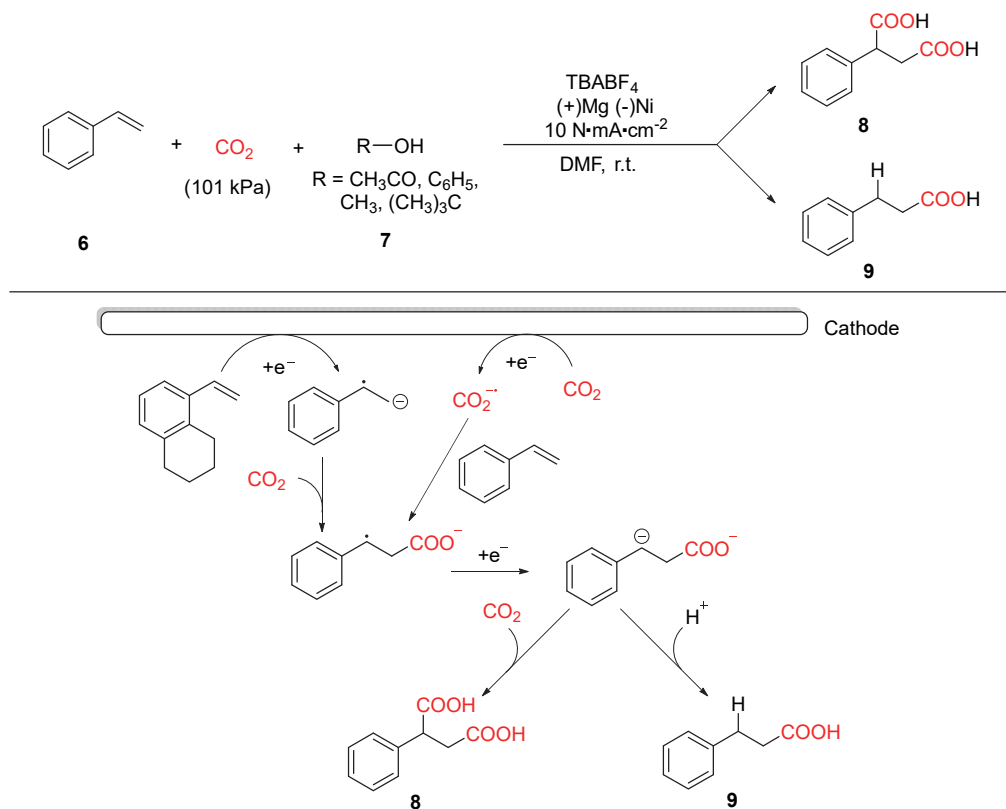
制 β -氢羧化和二羧化之间的位点选择性.

首先, 苯乙烯 **6** 和 CO₂ 通过接受一个电子形成 β -羧酸酯自由基中间体. 电化学还原步骤被确定为反应的决速步. 通过向反应体系中逐渐加入原料, 还原电流逐渐增加的结果表明苯乙烯和 CO₂ 可能同时在施加电压作用下发生还原反应. 随后, β -羧酸酯自由基中间体可能被还原为 β -羧酸酯阴离子, 再通过使用质子在苯基位置进行质子化, 经由 β -羧化途径产生化合物 **9**, 这一点由氘代标记实验证实. 生成二羧基化产物 **8** 是因为 CO₂ 进入 β -羧酸酯阴离子中的苯基位置. 因此, 在苯基位置上质子化和 CO₂ 进入之间的竞争决定了这种电化学羧化的最终选择性.

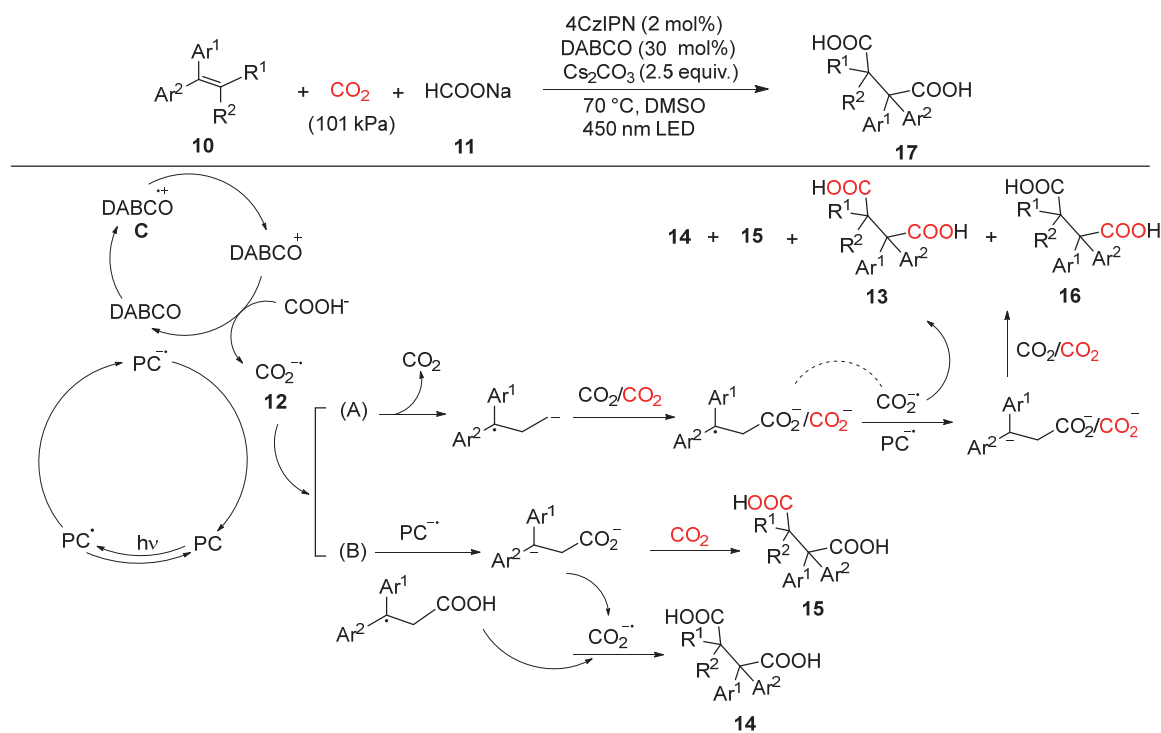
烯烃的二羧基化是建立热力学和动力学稳定的 C—C 键生成琥珀酸衍生物的方法之一. 近期, 朱旭课题组^[25]开发了一种以 CO₂ 和甲酸盐 **11** 为协同碳源二羧化合成琥珀酸的光催化策略(Scheme 4). 甲酸盐与 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)作为氢原子转移试剂反应, 同时还分别作为 C1 源和还原剂. 各种单取代烯烃、二取代烯烃和三取代烯烃, 丙烯酸酯、丙烯酰胺和二烯酸衍生物 **10** 可以转化为相应的二酸, 在药物化学和聚合物工业中提供了潜在的应用价值.

首先, 通过光激发, PC(4CzIPN)形成激发态, 氧化 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)并生成自由基阳离子. 在无机碱存在的情况下, DABCO 自由基阳离子可从甲酸盐中抽取氢, 从而生成中间体 **12**, 同时重新生成 DABCO. 因此, 催化量的 DABCO 就足以使反应进行. 随后, 有两种反应途径, 路径 A: 还原烯烃底物 **10** 生成 **12** 并释放出少量 CO₂. **12** 首先与 CO₂/11CO₂(原料 **11** 中的 CO₂ 分子)反应, 然后被 4CzIPN 还原. 随后再捕获 1 分子 CO₂/11CO₂ 生成 **13**, **14**, **15** 和 **16** 的混合物. 路径 B: **10** 与 **12** 生成自由基中间体, 通过 4CzIPN-或 11CO₂ 进一步还原成碳阴离子, 最后通过亲核进攻 CO₂/11CO₂, 生成产物 **14** 或 **15**. 路径 A 是还原电位大于 -2.2 V 的原料的反应路线. 而原料的还原电位小于 -2.2 V, 路径 B 可能是生成二元酸的更有利途径. 最终的产物 **17** 则是所有的产物的混合物.

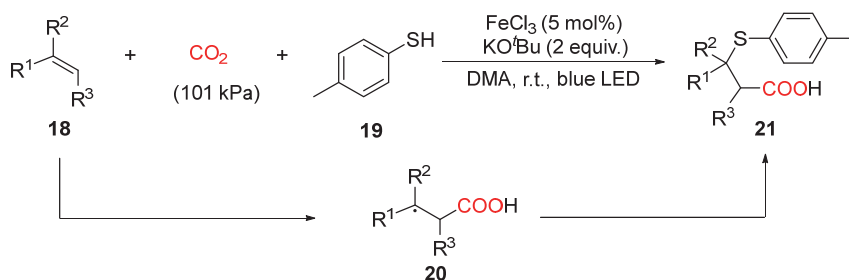
相较于以上的氢羧化和双羧化反应体系, 烯烃与 CO₂ 的羧基双功能化具有更高的挑战性. 2017 年, 余达刚课题组^[26]又报道了可见光驱动铁促进苯乙烯和丙烯酸酯的硫羧化反应(Scheme 5), 这种策略是绿色可持续的. 此体系在温和的光照反应条件下, 以原子和氧化还原的反应方式进行, 生成了一系列的 β -硫基羧酸化合物, 底物范围广. 值得注意的是, 观察到反应体系具有较高的区域选择性、化学选择性. 通过相关机理的研究, 作者认为形成稳定的苄基自由基能够解释反应体系中



图式3 电催化下利用 CO_2 和水进行苯乙烯的 β -选择性羧化反应
Scheme 3 Electrochemical β -selective hydrocarboxylation of styrene using CO_2 and water



图式4 光催化下烯烃与 CO_2 和甲酸盐的二羧化反应
Scheme 4 Photocatalytic dicarboxylation of olefins with CO_2 and formates

图式 5 可见光驱动的铁促进烯烃和 CO_2 的硫代羧化反应Scheme 5 Visible light-driven iron-promoted thiocarboxylation of olefins with CO_2

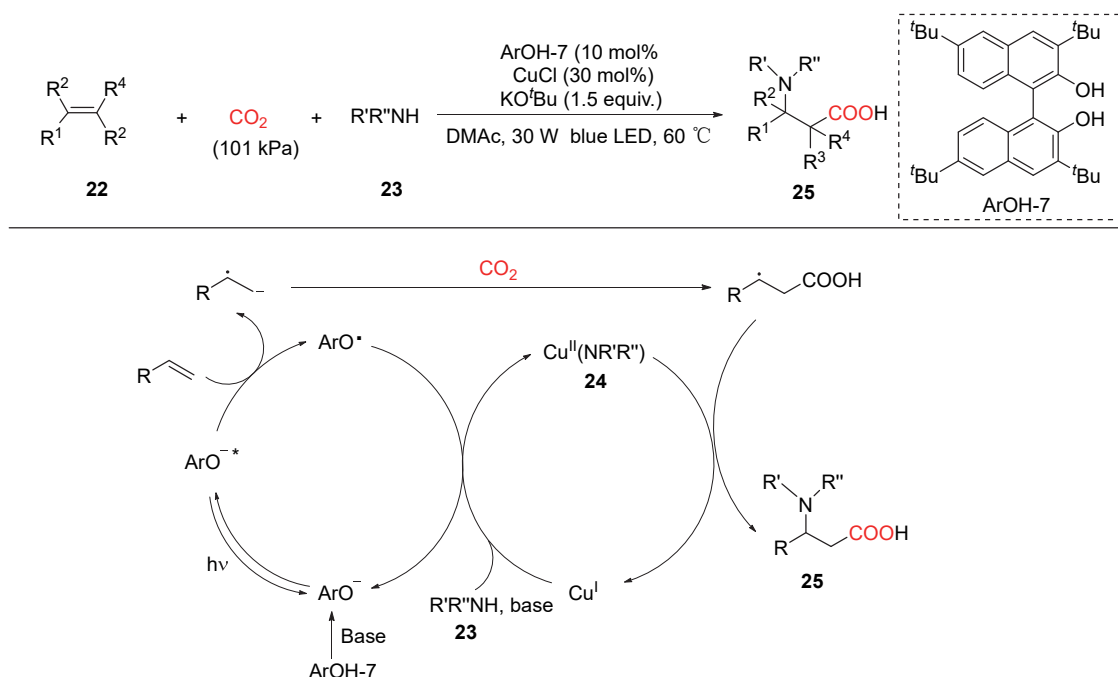
的高区域和化学选择性。作者推测反应机理如下,光照条件下, **18** 与 CO_2 生成自由基阴离子中间体 **20**, 随后 **20** 被硫醇自由基捕获, 经过单电子转移生成 **21**。

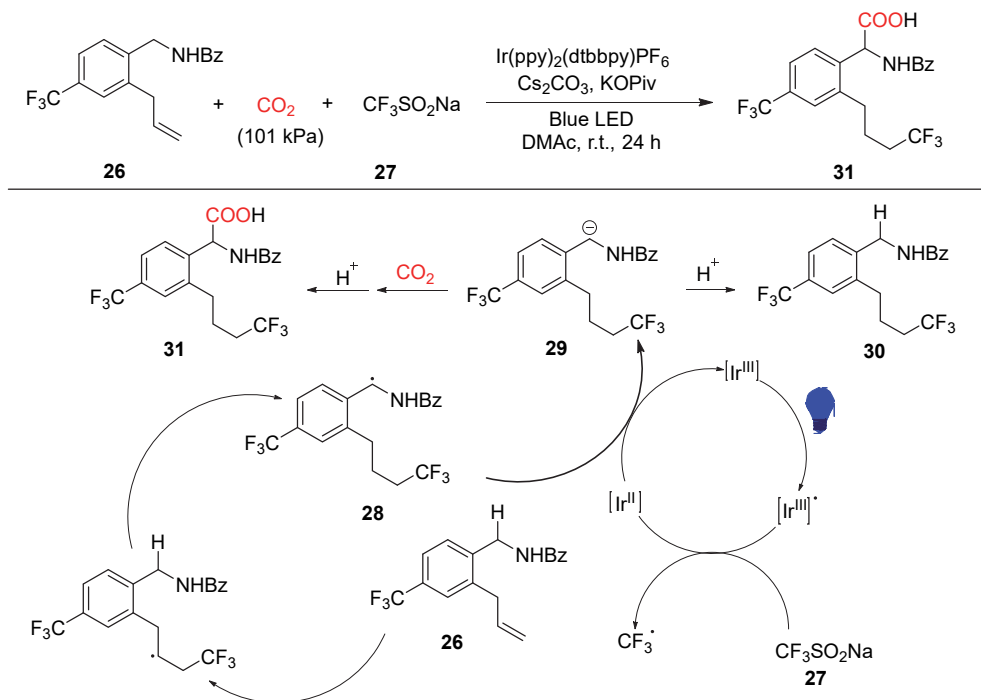
近期,余达刚课题组^[27]又发表了一种协同策略来实现烯烃与 CO_2 的氨基羧化,为获得有价值的 β -氨基酸提供了高效简便的合成路径(Scheme 6)。双萘酚(ArOH-7)作为光催化剂在光氧化还原催化中起到关键作用:使烯烃的单电子活化,从而生成自由基阴离子中间体。这一反应体系的优势在于光催化和铜催化的有效结合,使烯烃自由基阴离子在氧化还原中性条件下发生双官能团化。此外,该策略具有条件温和、选择性高、官能团耐受性好以及产物衍生化广泛等特点。

根据一系列机理验证实验,作者概述了可能的反应机理:ArOH-7 在光照条件下脱质子产生酚氧阴离子 ArO^- ,在可见光照射下可达到其激发态 ArO^{*-} 。然后,在 ArO^{*-} 和原料烯烃 **22** 之间发生一个单电子转移(SET)

过程,产生自由基阴离子和苯氧基自由基。接下来,自由基阴离子的烯烃与 CO_2 以高度选择性的方式反应,生成苄基自由基中间体。同时,苯氧基自由基被碘化亚铜捕获,并与胺取代形成配体 **24**,并再生 ArO^- 。最后, **24** 可以与苄基自由基形成 C—N 键,生成所需的产物 **25** 并再生碘化亚铜催化剂。

值得注意的是,非活化烯烃的远程双官能团化也是具有很高难度的研究方向,同时也是一种极具吸引力的研究方向。余达刚课题组^[28]在 2020 年开发了一个可见光催化的非活性烯烃与 CO_2 的远端双官能团化反应体系(Scheme 7)。该反应体系提供了一种简便的方法来合成一系列羧酸,如非天然的 α -氨基酸以及有价值的含氟或含磷官能团的羧酸等。同时,此反应体系具有反应条件温和、底物范围广,官能团耐受性好等优点。此外,反应原料 **26** 可以扩展到不同的亲电试剂,包括醛、酮和苯基溴化物,因此能构建多功能团的氨基酸。

图式 6 可见光驱动烯烃与 CO_2 发生的氨基羧化Scheme 6 Aminocarboxylation of visible light-driven olefins with CO_2

图式 7 可见光氧化催化未活化烯烃与 CO₂ 的远程双官能化羧化反应Scheme 7 Visible photooxidation-catalyzed remote difunctionalized carboxylation of unactivated olefins with CO₂

作者提出了一种合理的反应机理：首先，光激发的 Ir 光敏剂被 CF₃SO₂Na 还原淬灭，得到一个 CF₃ 自由基和一个 Ir^{II} 的中间体。随后，CF₃ 自由基在 C=C 键上进行自由基加成，生成新的碳中心自由基。接着，以远程和位置选择性的方式进行速率决定的 1,5-氢原子转移过程，产生更稳定的苄基自由基 **28**，该自由基可以被 Ir^{II} 物种还原产生 α-氨基苯基阴离子 **29**，并再生所需的 Ir^{III} 光催化剂。对 CO₂ 的亲核进攻和随后的质子化可以产生所观察到的羧酸 **31**。同时，**29** 直接质子化生成副产物 **30**。

相比于芳烃或烯烃中 sp² 碳氢键和烷烃中 sp³ 碳氢键的 CO₂ 羧化，炔烃中 sp 碳氢键的 CO₂ 羧化反应条件较为严苛^[29]。2018 年，席婵娟课题组^[30]报道了芳基镁试剂和 CO₂ 在镍催化下炔烃的芳基羧化反应。在相对温和的反应条件下，高效地制备了 β-位芳基内的各种三取代丙烯酸，且所得到的产物可以进一步转化为苯并氮杂环(Scheme 8)。作者对此提出了一个可能的机制：首先，Ni(II)被芳基镁试剂还原得到 Ni(0)，再与炔烃环加成得到 Ni(II)配合物。然后发生转化得到新的 Ni(II)配合物 **34**。最后，通过还原消除生成芳基镁取代烯烃，加入 CO₂ 并水解后得到丙烯酸 **35**。

2 合成酯类化合物

酯基是有机合成和天然有机化合物中包含的最丰富的官能团之一，酯化反应也是现代有机合成中最重要

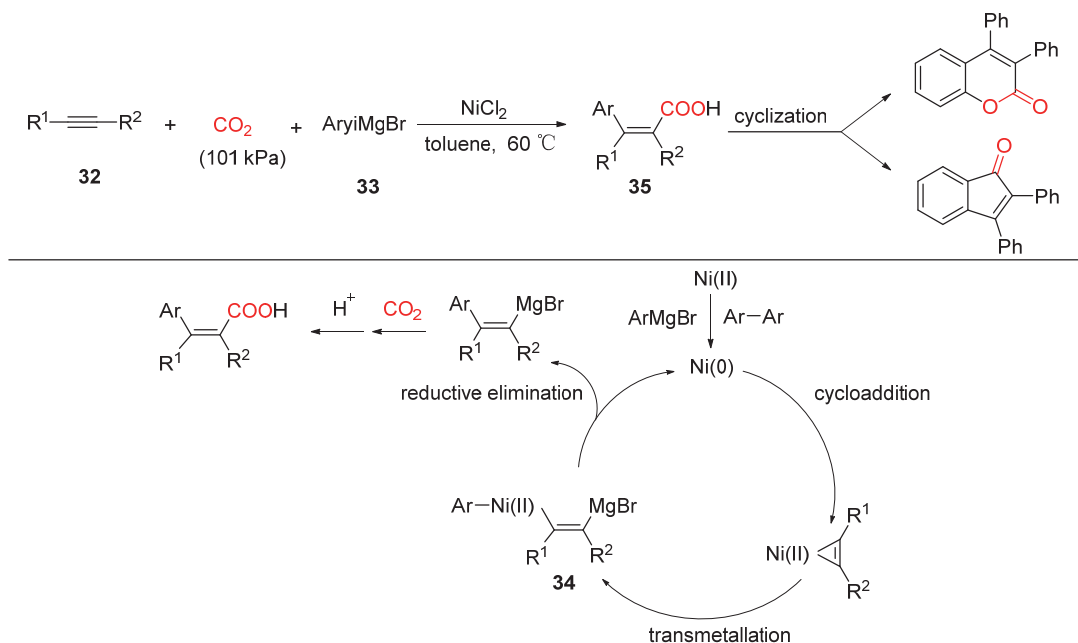
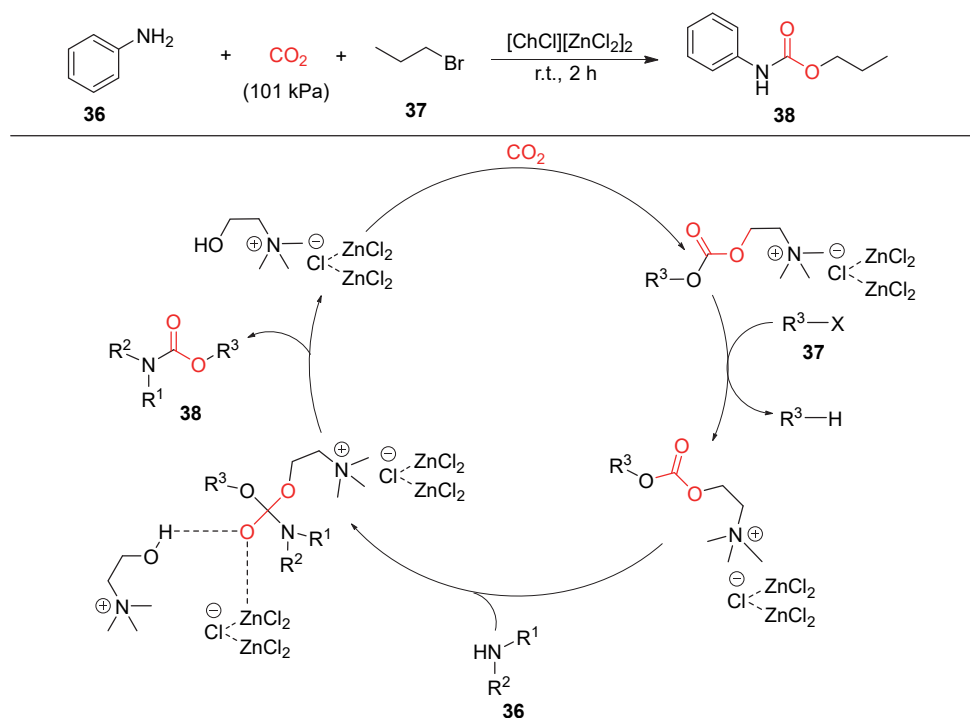
的反应之一。众所周知，酯类化合物及其衍生物广泛存在于天然产物、药品和精细化学品中^[31]。此外，酯基作为保护基团，连接其他官能团的构件和催化剂在有机合成中有着广泛的应用^[32]。利用 CO₂ 合成酯类化合物能够避免传统方法对环境的危害，符合绿色化学的理念。

2.1 CO₂ 参与的链状酯类化合物的合成

目前，以 CO₂ 为碳源将胺转化为氨基甲酸盐是目前研究中最合适的反应途径之一。2019 年，Inaloo 课题组^[33]开发了一种以低共熔溶剂(DES)作为介导的绿色环保溶剂/催化剂体系，通过胺、烷基卤化物和 CO₂ 三组分偶联合成氨基甲酸酯(Scheme 9)。实验结果表明，氯化胆碱:氯化锌([ChCl][ZnCl₂]₂)对氨基甲酸酯生成反应中 CO₂ 的活化作用明显。特别是芳香胺和脂肪胺，都有效地生成了产物且收率较高。此外，催化剂[ChCl][ZnCl₂]₂ 表现出非常高的稳定性，可以连续回收重复使用 5 个周期，且没有明显的活性损失。此研究的成功探索了这种绿色方案来促进氨基甲酸酯类化合物的合成，并可用于生物学研究和新药物的设计。

推测可能的反应机理为：氯化胆碱的羟基在标准环境条件下能够与 CO₂ 反应形成烷基碳酸盐。随后烷基碳酸盐与卤代烃 **37** 反应得到二烷基碳酸酯。最后，二烷基碳酸酯的碳基被[ChCl][ZnCl₂]₂ 激活，胺或苯胺 **36** 进攻，生成氨基甲酸酯衍生物 **38** 作为最终产物。同时，[ChCl][ZnCl₂]₂ 被再生，完成反应循环。

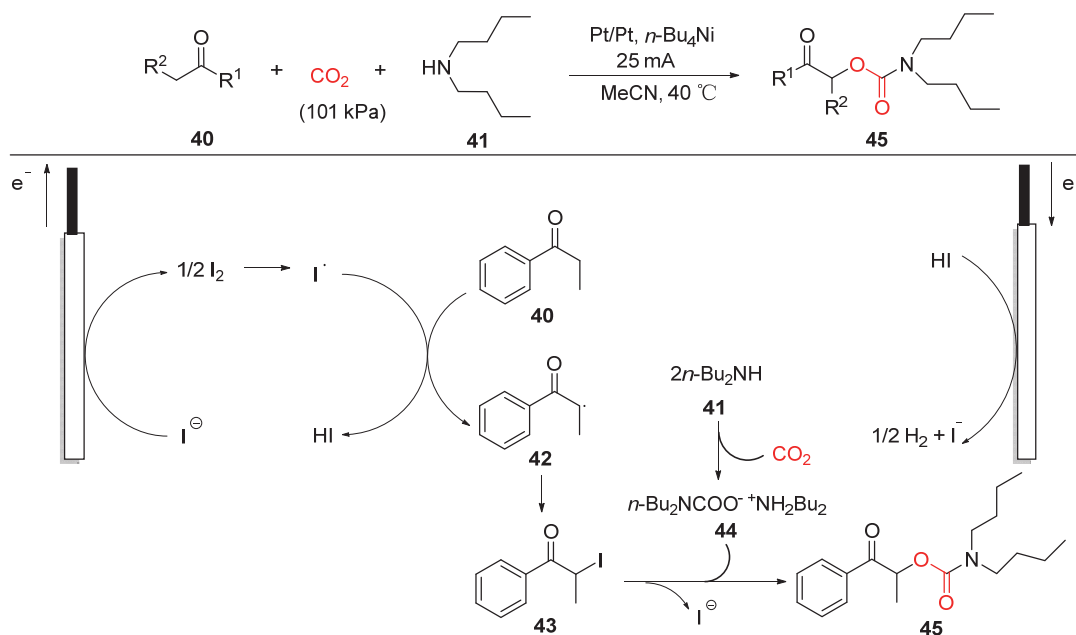
相较于传统的反应合成氨基甲酸盐，电催化或光催

图式 8 芳基镁试剂、CO₂ 和炔烃反应生成三取代丙烯酸Scheme 8 Arylmagnesium reagent, reaction of CO₂ with alkynes to form trisubstituted acrylic acid图式 9 CO₂ 在 DES 溶剂中合成氨基甲酸酯Scheme 9 Synthesis of carbamate from CO₂ in DES solvent

化的反应模式近年来被重点关注。2020 年,汪志勇课题组^[34]通过在温和、无金属催化的条件下,利用简单的电化学氧化,开发了 CO₂ 与胺和芳基酮的高效交叉偶联反应,得到了各种良好产率的 β-烷氧基氨基甲酸酯 (Scheme 10)。该方法为 CO₂ 的固定提供了一种无金属催

化的方法,在常压下进行,操作简便。

基于机理验证实验的结果,作者提出了可能的反应机理:原位生成的碘自由基提取了苯丙酮的一个氢原子,使 40 转化为含自由基的 42。然后 42 与原位生成的碘反应生成亲电中间体 43。另一方面,CO₂ 被 41 捕获并

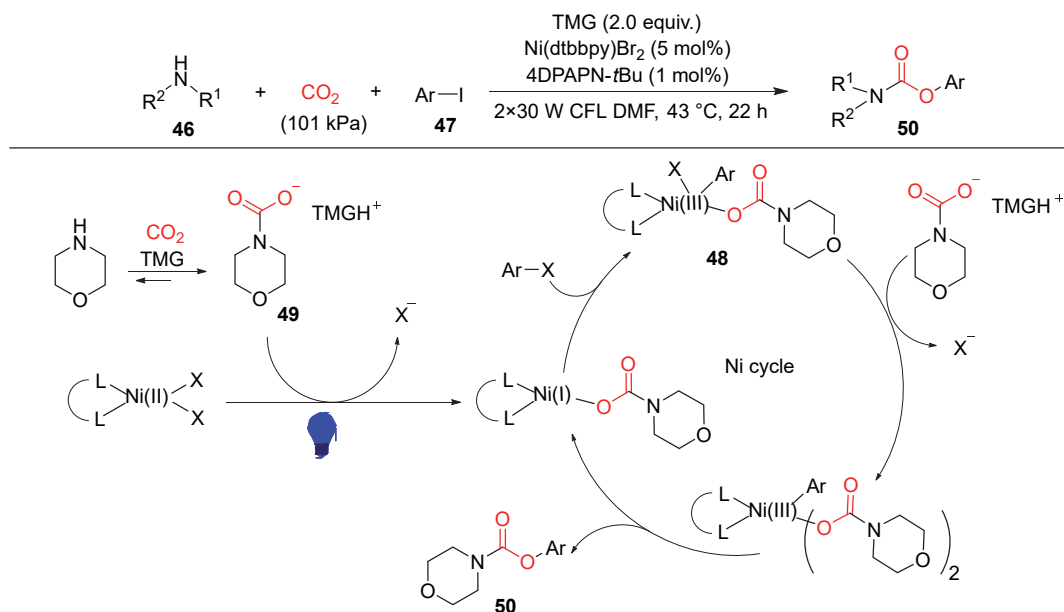
图式 10 亚胺和芳基酮对 CO₂ 的电催化固定Scheme 10 Electrocatalytic immobilization of CO₂ by imines and aryl ketones

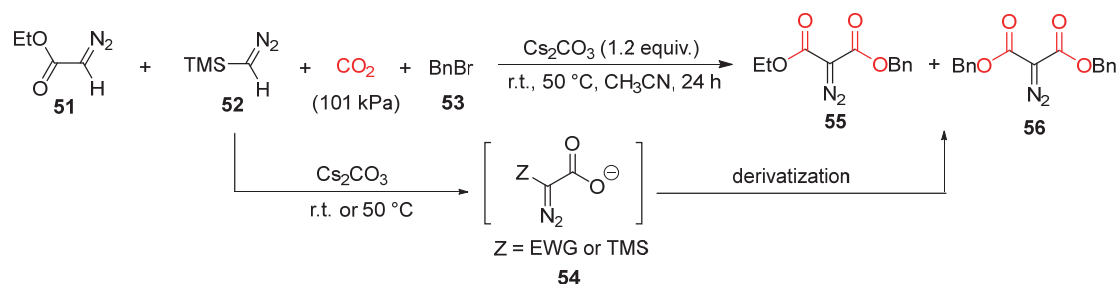
固定在氨基甲酸酯离子对 **44** 中, 形成该反应的亲核中间体. 最后, **43** 和 **44** 通过亲核取代得到所需的产物 **45**.

近期, Repo 课题组^[35]报道了镍作催化剂, 光催化胺 **46**、芳基碘化物或溴化物 **47** 和 CO₂ 反应合成氧-芳基氨基甲酸酯的反应体系(Scheme 11). 限速步骤是光催化的 Ni(II)还原为 Ni(I)和芳基卤化物的氧化加成, 光敏剂是促进氧-芳基氨基甲酸酯形成的关键. 根据机理研究, 光敏剂将 Ni(II)还原成 Ni(I)之后, 芳基卤化物被氧化加

生成 Ni(III)复合物 **48**. 同时, 胺在四甲基胍(TMG)的作用下与 CO₂ 生成过量的氨基甲酸酯离子 **49**, **48** 与 **49** 经过络合、还原消除, 最终生成了产物 **50**.

距离最早报道的重氮化合物与各种亲电试剂的亲核加成反应, 已经有一个多世纪了. 纵观这一方向的研究, 作为常见的亲电试剂 CO₂ 却鲜被应用. 莫凡洋课题组^[36]在 2017 年发表 CO₂ 参与的二偶氮加成反应(Scheme 12). 该反应利用了重氮基团特有的亲核性, 反应体系

图式 11 镍和光催化 CO₂ 合成芳基氨基甲酸酯Scheme 11 Nickel and photocatalytic CO₂ synthesis of aryl carbamates



图式 12 重氮化合物与 CO_2 发生 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ 键直接酯基化反应
Scheme 12 Direct $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ bond esterification of diazo couples with CO_2

中没有强碱, 没有过渡金属, 只需要温和的反应条件便可以进行. 羧化反应表现出较高的反应活性, 且反应产物多样化. 在此反应体系下得到了一系列不对称的 1,3-二酯/酮/酰胺重氮化合物, 产率较高, 且具有良好的官能团相容性. 反应过程中所生成的中间体 α -重氮羧酸盐 **54** 可以很容易地转化为 **56** 和 **55**.

提高产物的位点选择性一直都是有机合成研究中的难点. 2021 年, 江焕峰课题组^[37]报道了光催化高价碘化合物 **57**、胺 **58** 和 CO_2 的三组分偶联反应, 高效地合成一系列 β -碘代的氨基甲酸酯化合物 (Scheme 13). 值得注意的是, 该反应的产物可以通过光催化剂进行调控: 当使用曙红 Y (eosin Y) 作为光催化剂时, 得到的是顺式 β -碘代的氨基甲酸酯 **62**, 而当使用三(2-苯基吡啶)合铱 [fac-Ir(ppy)₃] 时, 得到的是产物主要是反式 β -碘代的氨基甲酸酯 **63**. 该反应条件温和, 官能团容忍性好, 底物范围广, 并且可以对一些生物活性分子和药物分子进行后修饰. 通过控制实验, 推测该反应的可能机理如下: 首先, CO_2 和胺生成的氨基甲酸阴离子 **59** 和高价碘化合物 **57** 反应生成烯基阴离子, 接着质子化得到中间体 **60**, **60** 和 DBU 之间通过氢键作用形成电荷转移配合物 **61**. 在绿光的照射下, **61** 和激发态光催化剂间发生三线态能量转移得到激发态的电荷转移配合物 **61**, 再通过单电子转移得到顺式 β -碘代的氨基甲酸酯. 当使用 eosin Y 作为催化剂时, 由于催化剂的电子转移能力低, 顺式产物不能通过光催化进行异构化得到反式产物. 然而, 当使用 fac-Ir(ppy)₃ 作为催化剂时, 可以通过光催化能量转移的方式将产物异构化成反式产物.

2.2 CO_2 参与的环状酯类化合物的合成

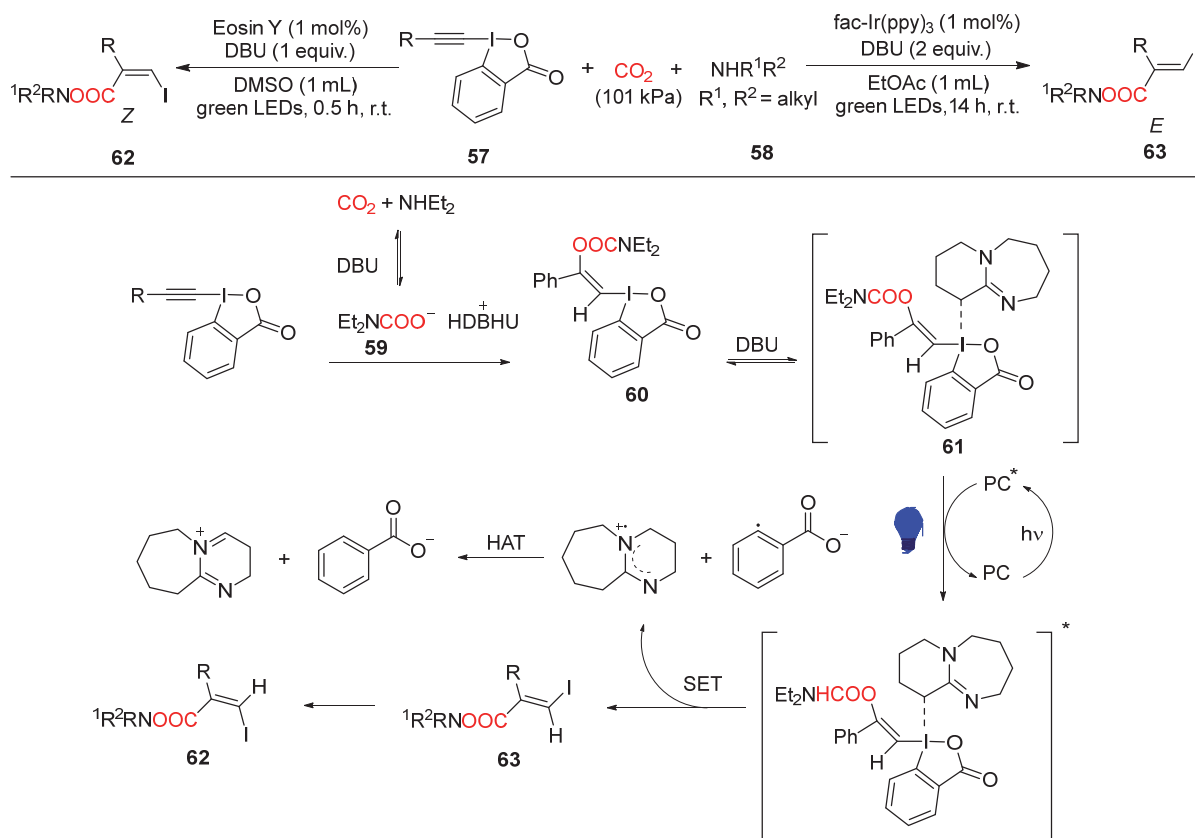
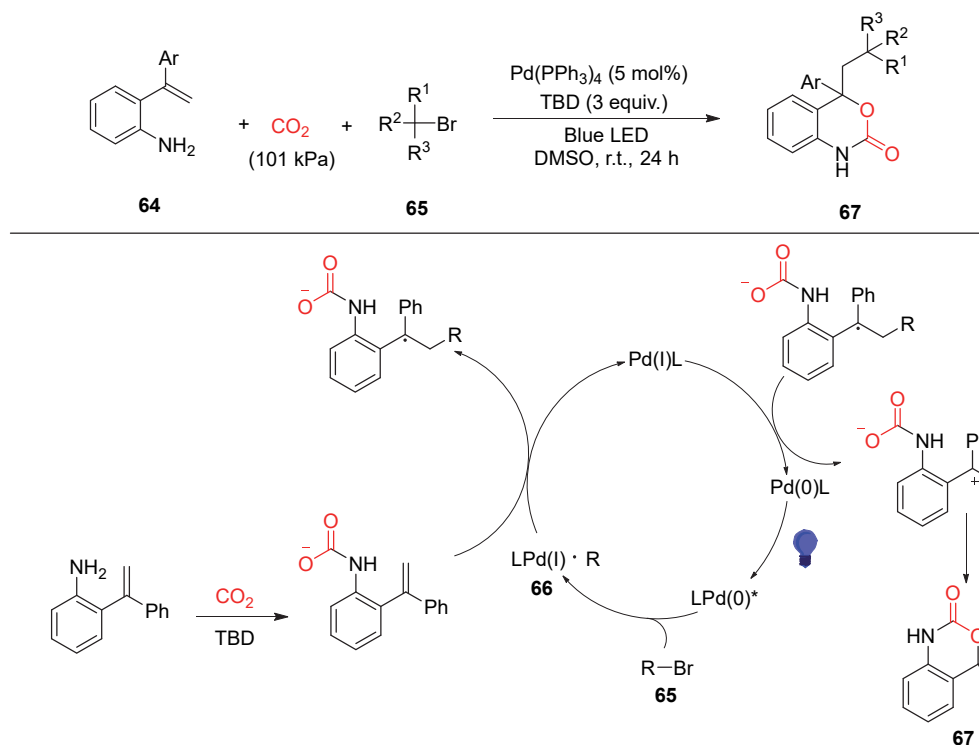
近年来, 利用 CO_2 作为 C 源合成杂环化合物, 受到了相当大的关注. 其中, 由 CO_2 与亲核试剂反应引发的羧基环化: 如烯丙胺、丙炔胺和邻炔苯胺等非常具有吸引力, 这些研究提供了具有潜在不同生物活性的含氮杂环. 2019 年, 成江课题组^[38]探究了以可见光驱动钼催化的 2-(1-芳基乙烯基)苯胺与未活化的溴化烷基和 CO_2 的自由基烷氧基化反应, 得到苯并噁嗪-2-酮类化合物

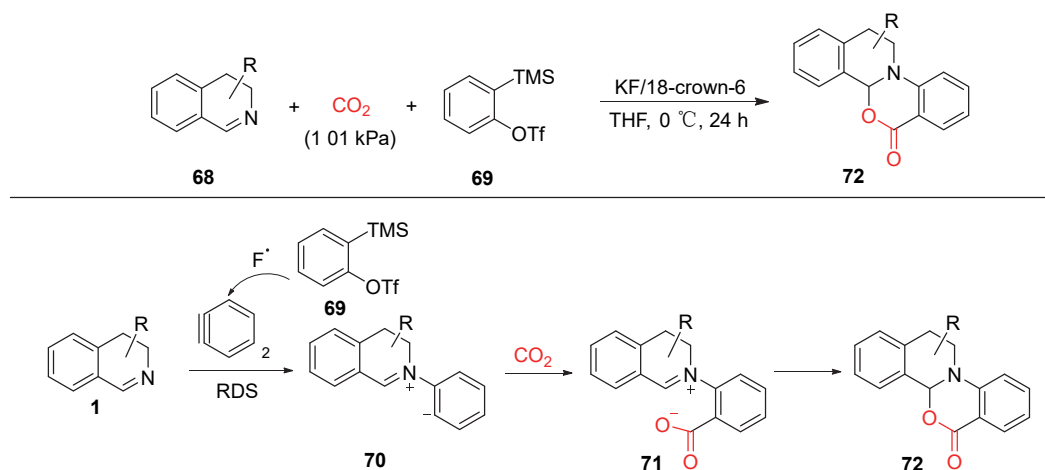
(Scheme 14). 该反应是一种将 CO_2 并入杂环的有效方法, 且收率较高. 作者提出了可能的反应机理: 在光照下形成激发态的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4^*$ 被烷基溴化物 **65** 氧化, 生成活性 $\text{Pd}(\text{I})$ 中间体 **66** 和烷基自由基. 同时, 在 1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯(TBD)的催化下, 邻炔基苯胺 **64** 与 CO_2 快速反应生成氨基甲酸盐. 烷基自由基加成到在氨基甲盐中产生了更稳定的苄基自由基. 然后, **66** 和苄基自由基之间发生单电子转移 (SET) 再生 $\text{Pd}(0)$ 催化剂, 并传递稳定的碳阳离子. 最后, 发生分子内亲核进攻生成 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮(**67**).

陈宁课题组^[39]在近期报道了一种高效的、聚合式的合成方法: 通过三组分形式的 [2+2+2] 环化过程, 将 3,4-二氢异喹啉、 CO_2 和苯相结合来构建四氢异喹啉融合杂环 (Scheme 15). 值得注意的是, 富电子的 3,4-二氢异喹啉和缺电子的苯在这个环化过程中表现出很高的反应活性. 此外, 该方法利用聚合式合成以及对 CO_2 的利用, 为四氢异喹啉融合多杂环的简便合成提供了一种有价值的策略, 在新型有机分子的发现和开发方面具有潜在的应用价值. 作者所提出的反应机理如 Scheme 15 所示: 其中包括从芳烃中原位生成苯炔, 苯炔经过 3,4-二氢异喹啉 **69** 的进攻形成两性离子中间体 **70**. 值得注意的是, 缺电子的芳烃表现出明显更好的反应性, 表明这一步可能是决速步. 随后, **70** 中的芳基阴离子与 CO_2 迅速反应, 生成相邻的氨基羧酸两性离子中间体 **71**, 再经历快速的闭环反应, 最终形成 [2+2+2] 环化产物 **72**.

3 CO_2 参与的含羰基类化合物的合成

羰基化合物不仅是基本有机合成的重要中间体, 也是化学和生命科学工业中许多产品的重要中间体. 因为羰基化合物能够转化成多种官能团, 继续被用于制备生物活性化合物, 包括药物、材料分子前体、香料, 以及生物学上或光学上的重要活性分子^[40]. 近年来, 催化羰基化反应的研究得到迅速的发展. 在羰基化反应的过程中, 通常使用最简单和容易获得的碳源, 即有毒的一氧化碳 CO ^[41]. 所以, 使用无毒且环保的 CO_2 作为羰基化反应的碳源, 是非常有必要且意义重大的研究方向.

图式 13 光催化高价碘化合物、 CO_2 和胺的偶联反应Scheme 13 Photocatalytic coupling of ethynylbenziodoxolones, CO_2 and amines图式 14 可见光驱动未活化烷基溴和 CO_2 催化苯胺的氧烷基化Scheme 14 Visible light driven reactive alkyl bromide and CO_2 catalyzed oxygen alkylation of aniline

图式 15 芳烃和 CO₂ 的[2+2+2]环化Scheme 15 [2+2+2] cyclization of aromatic hydrocarbons and CO₂

3.1 酮类化合物的合成

CO₂ 与 CO 相比,表现出较高的动力学和热力学稳定性. 找出合适的催化方法将 CO₂ 转化为 CO, 再参与有机合成反应是一种值得探索的方向. 而 CO 通常能够转化为羰基, 作为桥梁将反应底物偶联. 2016 年, Skrydstrup 课题组^[42]报道了 CO₂ 与二芳基二硅烷的反应体系: 通过协同氧化还原活化产生的 CO 和二芳基二硅氧烷反应, 随后参与钯催化的 Hiyama-Denmark 偶联, 合成了一系列有药理活性的二芳基酮(Scheme 16). 在此反应体系中, 二硅烷试剂不仅作为 CO₂ 的氧提取剂, 而且通过在 Si—Si 键中插入氧原子形成含硅络合物, 作为羰基化偶联试剂继续参与反应. 综上, 这种协同氧化还原活化的反应策略为 CO₂ 转化开辟了新的研究途径. 作者预测, 这一合成策略将在有机合成中找到更广泛的应用方向, 并且含有价值基团的副产物也能通过研究得到应用.

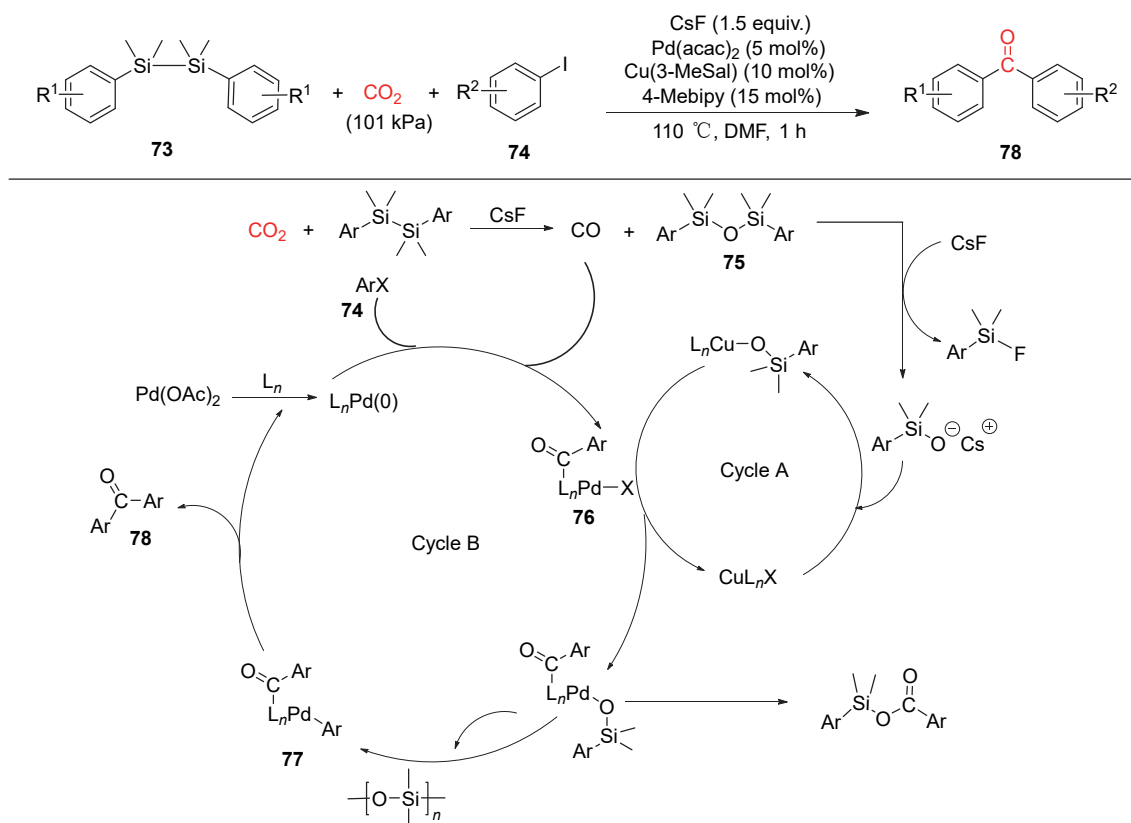
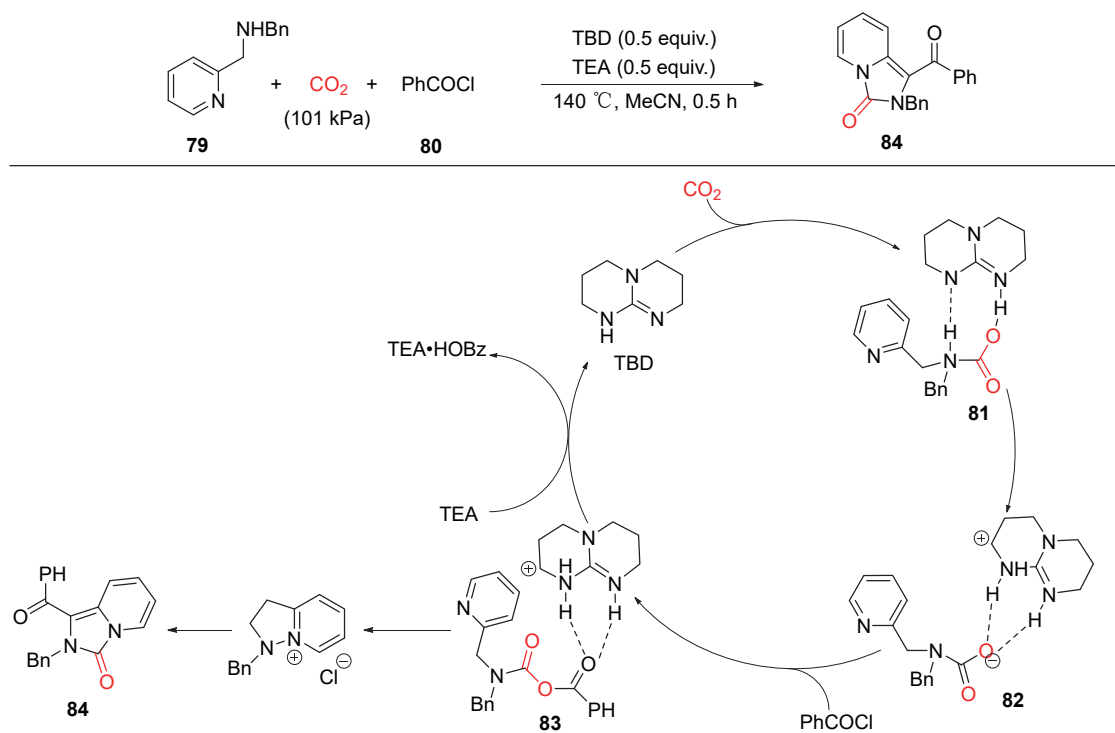
作者提出了反应机理: 首先, 氟化铯催化 CO₂ 还原为 CO, 并将二芳基二硅烷 **73** 氧化为相应的二芳基二硅氧烷 **75**. 随后过量的氟化铯将 **75** 裂解生成硅醇盐, 通过与 Cu(I)配合物的配体交换进入循环 A. 在催化循环 B 路径方面, 首先 Pd(0)中间体氧化加成到芳卤键 **74** 中, 生成一个 Pd(II)-芳基中间体 **76**, 随后 **76** 与 CO 迁移插入形成酰基 Pd(II)中间体. 硅醇铜的转金属作用和硅醇基的活化促进了二芳基 Pd(II)配合物 **77** 的产生, **77** 进而还原消除产生了 Pd(0)催化剂和二芳基酮 **78**.

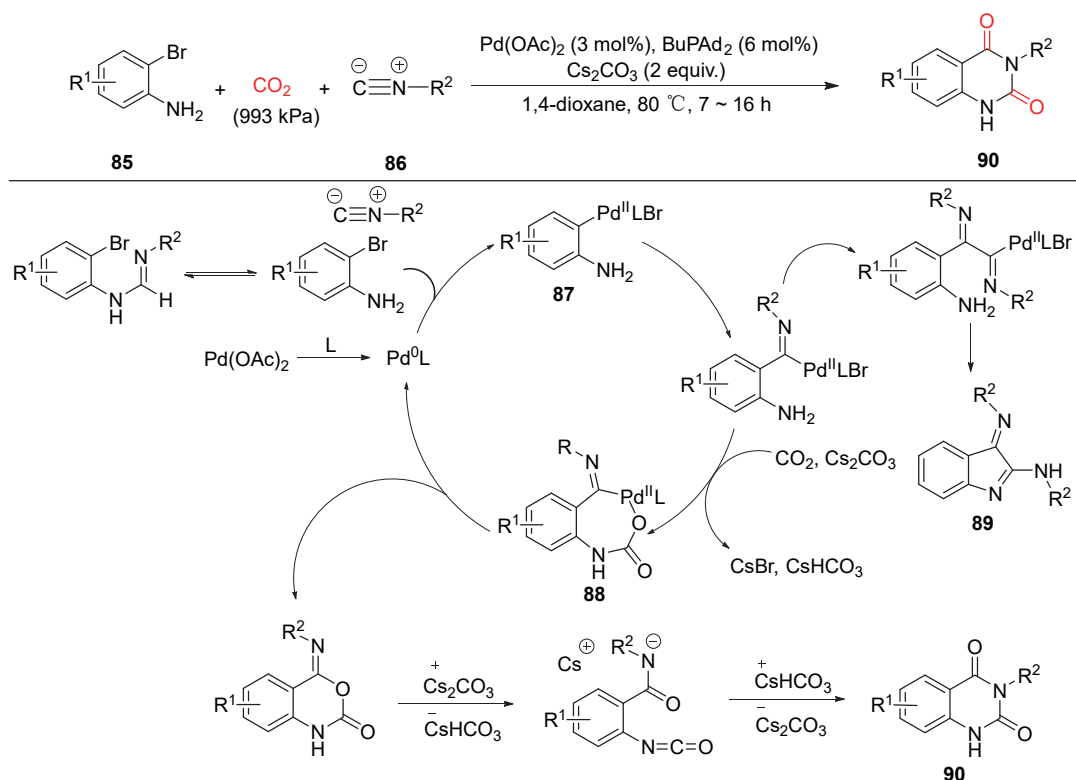
在之后的 2019 年, Bandini 课题组^[43]报道了无金属催化条件下吡啶衍生物与 CO₂ 的氧化还原去芳构化羰基化反应(Scheme 17). 该三组分一锅法能够以优异的产率和化学区域选择性实现多官能团化咪唑吡啶酮和噁唑吡啶酮的合成. 通过一系列相关实验和计算, 揭示

了 TBD 作为启动子, 酰氯化合物 **80** 同时作为 CO₂ 活化剂和酰化剂的双重作用. 作者提出了以下机理: 首先, 游离的 TBD 作为双功能活化剂, 为与 CO₂ 进行反应提供必要环境, 然后迅速去质子化, 通过与氨基甲酸部分的氢键结合生成稳定的加合物 **81**. 此外, 还需要强调的是, **80** 在形成氨基甲酸的高亲电性混合酸酐的过程中起到基本激活作用, 并且促进最终的脱芳构化反应. TBD 在随后的 **80** 催化环化形成环状两性离子中间体 **82** 过程中也起着至关重要的作用. 在此过程中, TBD 作为 Brønsted 碱使苯甲酸单元成为一个更好的离去基团, 从而使得吡啶上的氮原子进行亲核进攻, 形成的 **82** 经历去质子化步骤得到中间产物 **83**, 最后 **83** 与过量的 **80** 进行傅克酰基化反应, 形成三组分产物 **84**.

相比较以上研究, 将 CO₂ 转化为产物中的 2 个羰基则更具有开创性. Beller 课题组^[44]在 2020 年开发了一种三组分反应: 利用 2-溴苯胺、氰化物和 CO₂ 作原料, 一锅法生成取代的喹唑啉二酮(Scheme 18). 该方法可以很容易地使芳基部分和 N 的 3 号位发生变化, 从而避免产生传统方法涉及的毒性大的中间体、副产物. 除叔烷基异氰外, 该反应还能耐受仲烷基异氰和伯烷基异氰等, 得到的 N 的 3 位取代的产物喹唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)二酮很容易继续官能团化, 说明该反应体系有很大的合成潜力. 同时该反应体系也具备良好的区域选择性和化学选择性.

作者提出了一种合理的反应机理: 2-溴苯胺(**85**)氧化加成到 Pd⁰L 得到络合物 **87**. 原料氰化物 **86** 插入到 Ar—Pd^{II} 键中, 随后与 CO₂ 反应形成七元钯环 **88**, **88** 经过还原消除后自发地重排成目标产物 **90**, 并再生活性 Pd⁰L 配合物. 值得注意的是, 化学选择性是在 **86** 插入到 Ar—Pd^{II} 键后确定的, 其中第二个 **86** 分子的插入和

图式 16 协同氧化还原活化的 CO_2 转化Scheme 16 CO_2 conversion through synergistic redox activation图式 17 CO_2 与吡啶衍生物的三组分反应Scheme 17 Three component reaction between CO_2 and pyridine derivatives

图式 18 钯催化 CO₂ 与异氰化物生成酮杂环Scheme 18 Palladium catalyzed formation of ketone heterocycles from CO₂ and isocyanides

86 与 CO₂ 的反应形成竞争。作为对照反应, 在氩气 Ar 存在的条件下, 只能发生 Ar—Pd^{II} 键连续插入两个 **86** 分子的反应, 最终生成咪唑类产物 **89**。然而, 在 CO₂ 存在的情况下, 配合物中的 Lewis 酸性 Pd^{II} 中心激活 CO₂ 受氮的亲核进攻, 有利于 **88** 的形成, 最终生成 N³-取代的噻唑啉-2,4- (1*H*,3*H*)二酮 **90**。

通过查阅文献, 硫化物与 CO₂ 在多组分反应中产生有价值的杂环化合物的研究, 相对于含氮化合物较少。2020 年, 余达刚课题组^[45]报道了在多组分反应中, 利用单质硫和 CO₂ 作为原料, 生成有价值的噻唑烷胺类产物 (Scheme 19)。在无过渡金属催化的反应条件下, 各种廉价易得的芳胺与单质硫和 CO₂ 反应, 通过 C—H 键官能团化, 以良好的产率得到功能化噻唑烷胺。该方法具有一锅法生成多个化学键、官能团耐受性良好的特点。

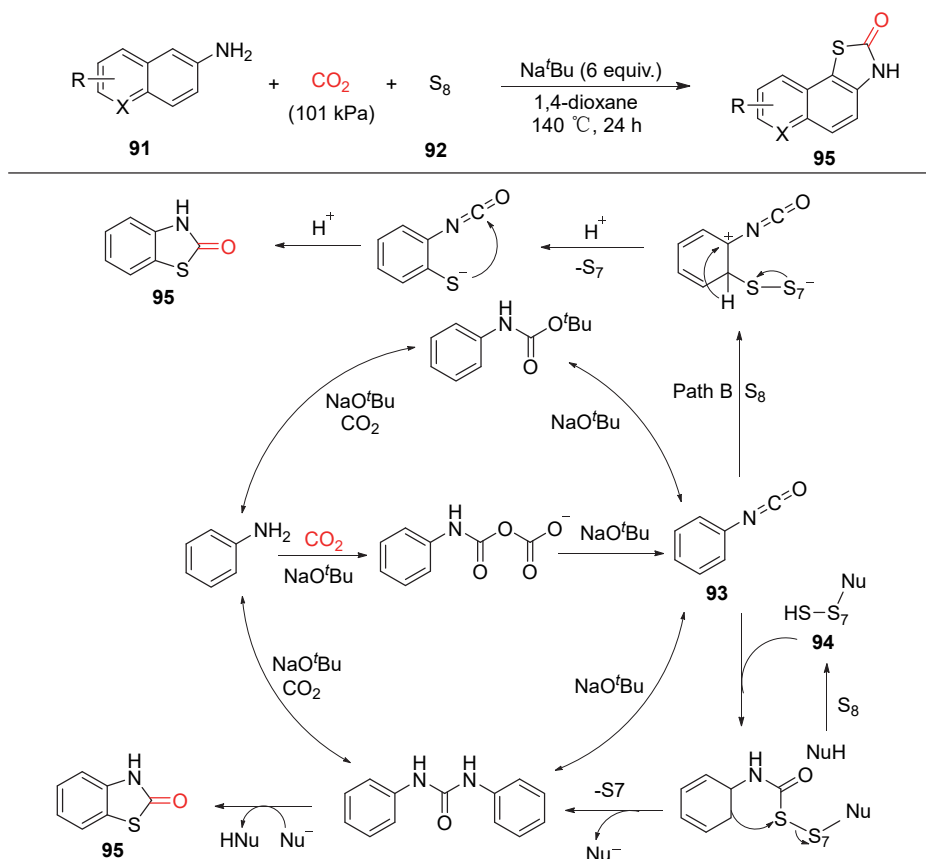
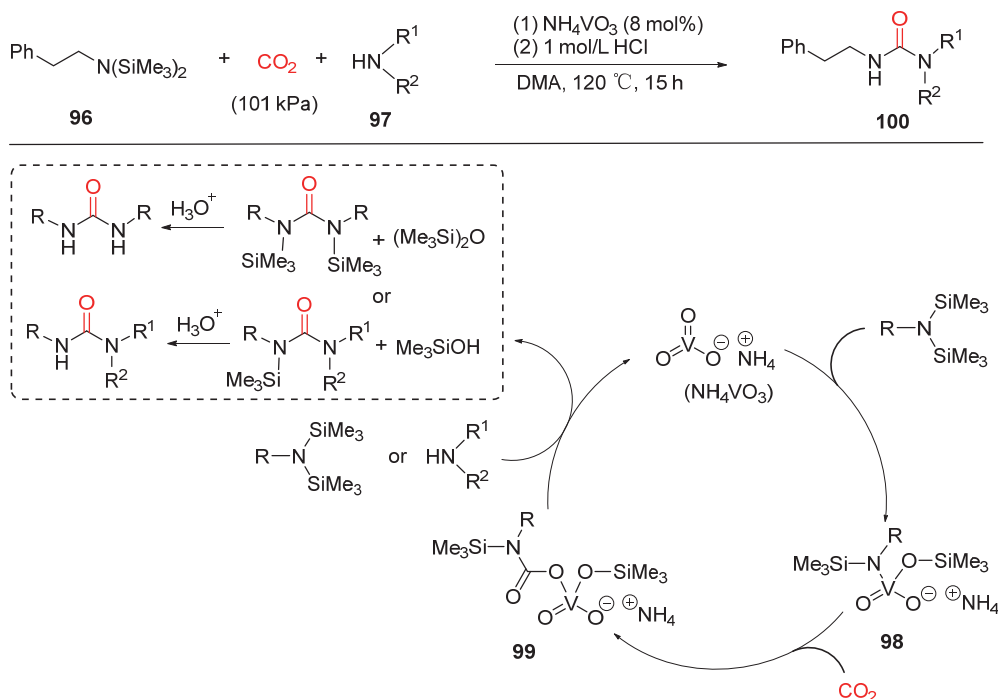
作者提出了一种可能的机理: 芳胺 **91** 可能在 NaO—^tBu 存在下与两分子 CO₂ 反应生成异氰酸酯 **93**, 同时生成副产物 NaHCO₃ 和 HO^tBu。亲核试剂对单质硫 **92** 的亲核进攻使其开环生成 S₇ 化合物 **94**, 随后 **94** 对 **93** 进行亲核进攻, 进一步进行分子内硫化, 最后去质子化和芳构化得到目标产物 **95**。除此之外, 也可能存在 Path B, 单质硫可能直接与异氰酸酯反应生成芳基硫醇盐, 随后发生分子内环化反应生成目标产物 **95**。

3.2 脲类化合物的合成

CO₂ 参与合成的对称脲类的报道较多, 而三组分合成不对称脲类的报道很少。这是因为难以控制副反应的发生, 所以此方向的研究是亟需的。2022 年, Moriuchi 课题组^[46]使用易于后处理的偏钒酸铵(NH₄VO₃)作为催化剂, 在常压的条件下活化 CO₂ 作为碳源, 实现了二苯胺催化合成不对称脲的反应体系 (Scheme 20)。该反应体系具备广泛的底物适用性, 且不使用任何脱水试剂和碱。作者成功地进行了克级催化反应, 验证了在环境 CO₂ 压力下催化合成不对称脲的工业生产潜力。且该反应体系在生成产物的同时并不改变原有的构型。作者推测出了钒(V)催化合成脲的合理反应机理: NH₄VO₃ 与二硅胺 **96** 反应生成钒-硅酰中间体 **98**, 随后 CO₂ 插入到 V—N 键, 最后与二硅胺或仲胺 **97** 反应得到相应的硅脲 **99**, 经过水解得到最终产物 **100**。此反应体系收率中等, 有继续开发优化的必要。

4 CO₂ 参与的含烷基类化合物的合成

有机化合物的烷基化是一个研究宽广且深远的课题。通常, 在衡量一种新化合物反应活性时, 烷基化研究已成为一种常规的研究项目。同时, 有机分子中的烷基具备多种性质: 电子诱导、电子提供、阻碍、超

图式 19 CO₂ 与芳胺、硫合成噻唑烷胺Scheme 19 Synthesis of thiazolidine amine from CO₂, aromatic amine, and sulfur图式 20 CO₂ 在钒催化作用下合成不对称脲Scheme 20 Synthesis of asymmetric urea with CO₂ catalyzed by vanadium

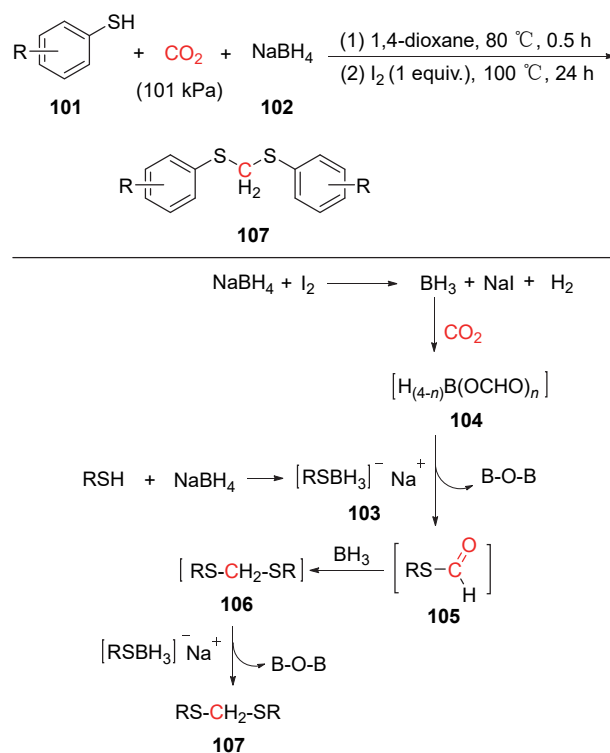
偶联和疏水性等各种性质。烷基的另一个作用是保护一些敏感的官能团，如酚类物质^[47]。此外，甲基化反应能

够合成多种药物的重要前体。然而,使用常规的甲基化试剂,通常会遇到甲基化反应选择性较低,反应条件恶劣等问题。因此,利用更环保、更高效的甲基化试剂来开发一种新的甲基化反应模式是非常必要的。 CO_2 作为一种含量丰富、可再生以及低毒性的 C1 化学原料具有巨大的潜力^[48]。

CO_2 选择性还原为亚甲基后,再同时形成 C—C、C—N 和 C—S 键等是 CO_2 烷基化的基本思路。2018 年,席婵娟课题组^[49]使用硼氢化钠和碘单质体系(NaBH_4/I_2)选择性地还原 CO_2 与硫酚进行四电子还原,以获得二硫缩醛(Scheme 21)。该反应是具有高选择性的四电子还原的官能化反应,且能够在此反应的基础上与 C—S 键的构建相结合。在该反应体系中,多种硫酚能以良好的收率转化为所需的二硫缩醛产物。同时该反应也能应用于克级反应,具有工业生产潜力。

作者提出的可能的反应机理如下:首先,硫醇 **101** 与 NaBH_4 (**102**) 反应生成氢气和化合物 **103**, **103** 能够抑制硫醇被 I_2 氧化。另一方面, **102** 分子与 I_2 反应释放硼烷和氢气。硼烷与 CO_2 反应生成 **104**。中间体 **103** 与 **104** 发生甲酰化反应生成化合物 **105** 和硼氧烷。**105** 继续与硼烷反应生成中间体 **106**,最后与 **101** 反应生成二硫缩醛 **107** 和硼氧烷。

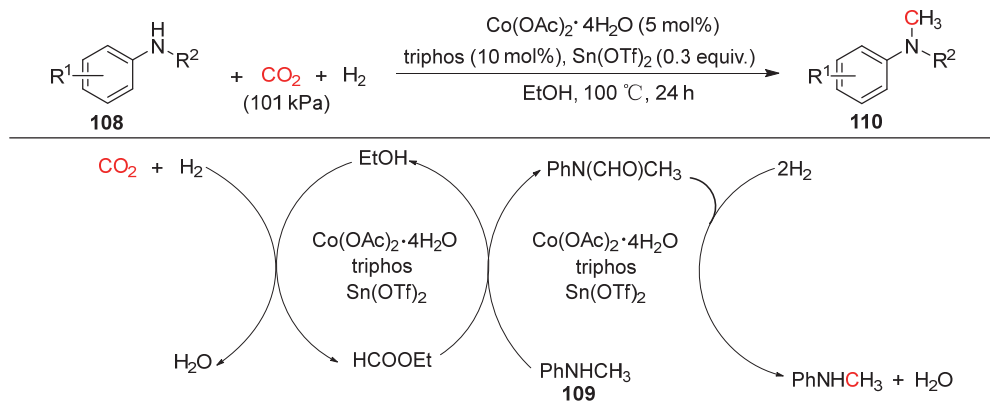
在传统还原的方法中,利用 H_2 作为还原剂是相对绿色环保的。2020 年,刘志敏课题组^[50]在使用非贵金属催化剂钴的反应条件下,利用 CO_2/H_2 体系使氨基 *N*-甲基化(Scheme 22)。作者使用乙醇促进苯胺与 CO_2/H_2 的 *N*-甲基化的策略。该反应体系的底物范围广,对多种苯胺和 *N*-甲基苯胺具有较强的耐受性,并以较高的收率得到了一系列 *N,N*-二甲基苯胺产物。作者提出了可能的反应机理:反应开始时,钴(Co)催化 CO_2 发生还原,在乙醇溶剂中乙醇转化为 HCOOEt 。随后, **108** 与 HCOOEt 进行 *N*-甲酰化,实现了 C—N 键偶联,从而生成 *N*-甲酰胺。最后,Co 催化 *N*-甲酰胺发生还原脱氧,转化为 *N*-甲



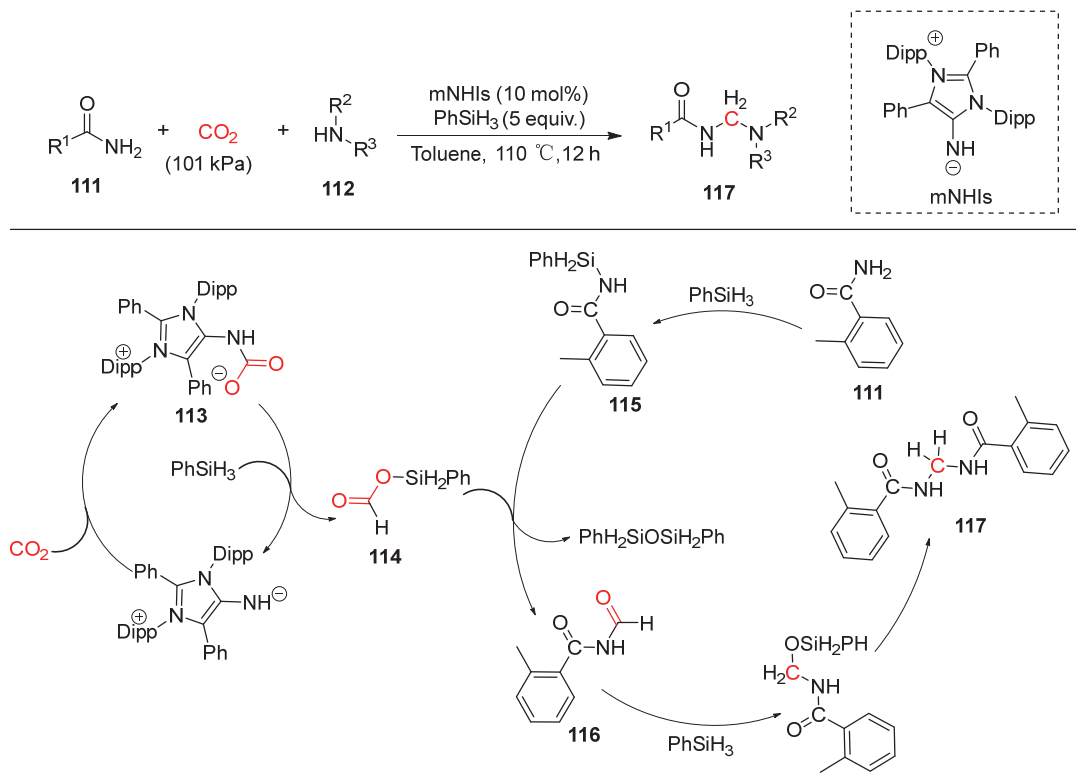
图式 21 将 CO_2 还原为亚甲基再生成二硫缩醛化合物
Scheme 21 Reducing CO_2 to methylene and regenerating it into disulfide acetal compounds

胺。同时, *N*-甲酰胺还原的副产物 **109** 可以被循环利用,并继续参与 HCOOEt 的 *N*-甲酰化反应,继续生成 *N*-甲酰胺 **110**。

以绿色环保的方向继续进行探索,在反应体系中使用碱催化剂代替金属催化剂更有意义。Mandal 课题组^[51]在 2021 年合成了一类稳定的介导离子非杂环亚胺(mNHIs),其中包含一个高度极化的外环亚胺部分(Scheme 23)。通过相关的计算表明,合成的 mNHIs 具有相当高的碱性和供体能力,因为 mNHIs 具有很强的亲核性。接下来,作者设计了一种将 CO_2 作为桥接单元,



图式 22 温和的条件下 CO_2 与苯胺的 *N*-甲基化反应
Scheme 22 *N*-Methylation reaction of CO_2 with aniline under mild conditions

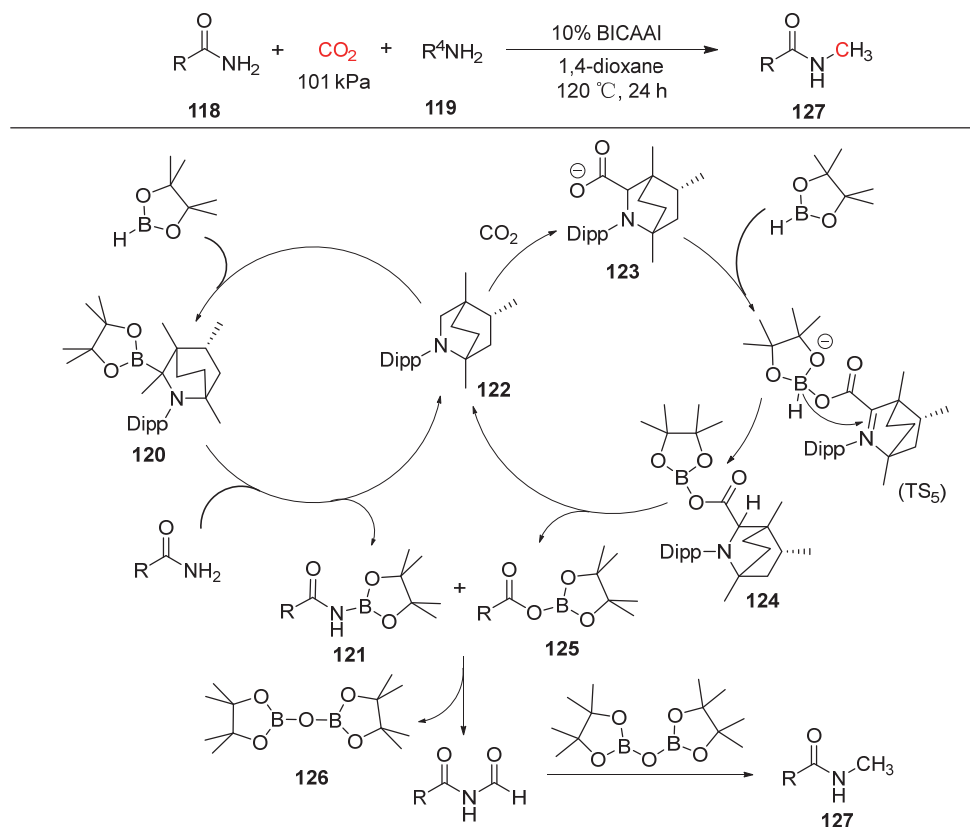
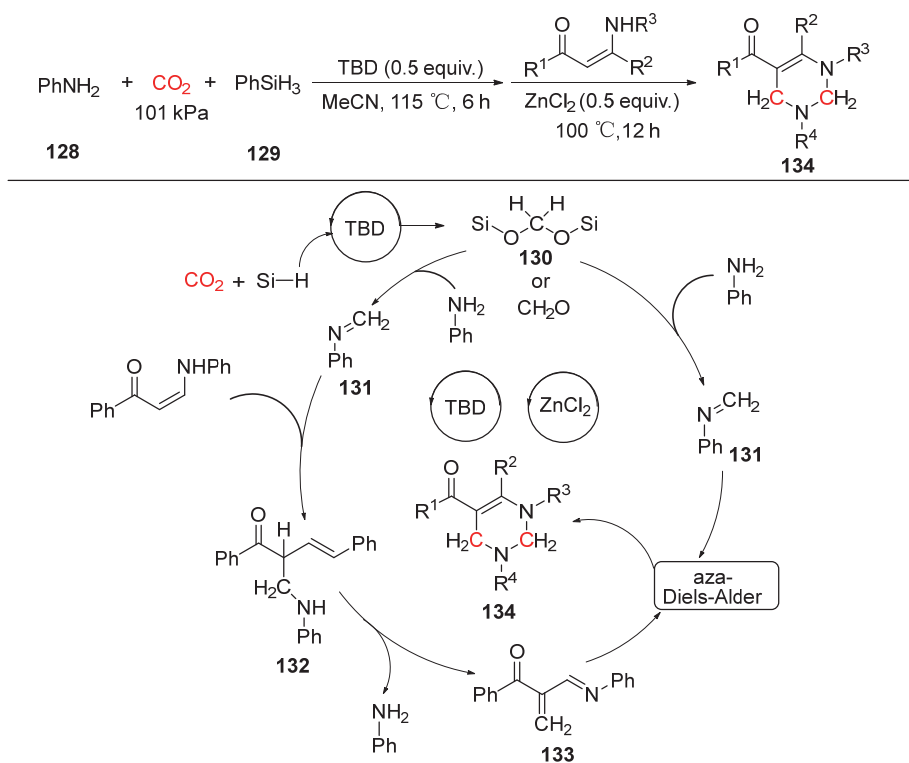
图式 23 *N*-杂环亚胺作为亲核试剂催化胺与 CO₂ 的偶联反应Scheme 23 *N*-heterocyclic imines as nucleophilic reagents catalyze the coupling reaction of amines with CO₂

在还原条件下与惰性伯胺发生偶联反应的策略。在此策略的基础上进一步扩展到使用 CO₂ 的酰胺和胺之间的三组分偶联。作者相信该研究将为未来利用 mNHIs 代替金属催化剂开辟一个多元化的研究领域。反应机理如下：第一步，mNHI 捕获 CO₂ 形成 mNHI 与 CO₂ 络合物 **113**，**113** 与一分子苯硅烷反应生成甲酸硅烷 **114**，伴随着催化剂 mNHIs 的再生，可以继续捕获另一分子 CO₂。同时，底物酰胺 **111** 与 PhSiH₃ 发生反应释放出氢气，形成 *N*-硅基酰胺 **115**。接下来，**114** 与 **115** 反应生成 **116**，同时释放 PhH₂SiOSiH₂Ph。在催化剂的存在下，**116** 进一步与苯硅烷反应，受到一分子硅基化酰胺的亲核进攻，最终生成产物 **117**。

以不使用传统金属催化剂作为 CO₂ 烷基化的研究方向，去年，Mandal 课题组^[52]又报道了使用 CO₂ 作为 C1 源与伯酰胺发生的催化甲基化反应(Scheme 24)。双环(烷基)(氨基)卡宾(BICAAC)表现出双重催化作用，通过激活初级酰胺和 CO₂ 来进行反应体系的催化转化，从而在频哪醇硼烷的存在下形成一个新的 C—N 键。该反应体系底物范围广泛：包括芳香族、杂芳香族和脂肪族酰胺等。之后，作者又成功地将此反应体系应用于药物中间体和生物活性分子的合成。作者提出了相应的机理：第一步，BICAAC 激活频哪醇硼烷 **119** 的 B—H 键，生成 BICAAC 的 B—H 插入产物 **120**。随后 **120** 与酰胺

118 的一个 N—H 键发生硼酰化反应，激活酰胺产生中间体 **121**，同时释放氢气并产生中间体 **122**，此中间体可以与 CO₂ 反应生成 BICAAC-CO₂ 两性离子加合物 **123**，随后与频哪醇硼烷反应，通过过渡态氢化物转移到碳宾中心，生成中间体 **124**，后者在 CO₂ 作用下产生甲酸硼 **125** 和再生催化剂 **122**。当甲酰转移反应发生时，*N*-硼化酰胺 **121** 与 **125** 发生反应，生成 *N*-甲酰化产物和副产物 (Bpin)₂O (**126**)。最后羰基中心经历连续的硼氢化生成 *N*-甲基酰胺产物 **127**。因此，反应总共需要 4 equiv. 的 HBpin 作为还原剂，酰胺和 CO₂ 的活化需要 2 equiv.，其余 2 equiv. 是将 NCHO 还原为 NCH₃ 所需要的。

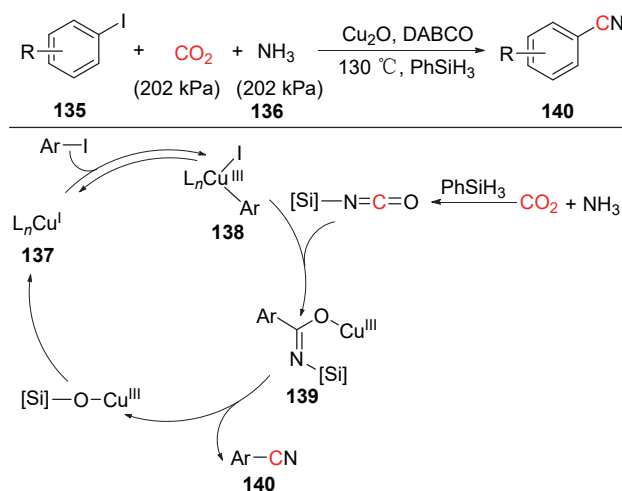
相较于以上的研究，CO₂ 烷基化再成环的反应体系更加具有挑战性。尤其是三组分一锅法的反应体系更是较少被报道。最近，Mandal 课题组^[53]实现了利用两分子 CO₂ 与烯胺酮、芳香胺作原料的一锅法甲基化-环化反应，最终获得 *N*-甲基化杂环产物(Scheme 25)。此反应体系的特点是在多组分环化反应中，选择性地将两分子 CO₂ 转化为亚甲基。通过计算研究和控制实验，推测该反应是通过生成的双(硅基)缩醛和芳胺进行 Diels-Alder (DA) 缩合进行的。最初，TBD 催化 CO₂ 还原生成 **130**。甲醛可能是通过消除 **130** 而形成的。随后，苯胺 **129** 与 **130** 或甲醛缩合生成亚胺 **131**。烯胺酮进攻中间体 **131** 发生亲核取代反应，生成中间体 **132**。经过消除后脱去苯胺，

图式 24 BICAAC 催化 CO_2 参与酰胺的 *N*-甲基化反应Scheme 24 BICAAC catalyzed CO_2 participation in *N*-methylation of amides图式 25 CO_2 与芳胺和烯胺酮的一锅法 *N*-甲基化-环化反应Figure 25 One pot *N*-methylation cyclization reaction of CO_2 with aromatic amines and ketene

生成氮杂二烯中间体 **133**. 最后, 在 **133** 和过量的 **131** 之间的氮杂-DA 缩合反应生成产物. 这一机理表明, 在该反应中使用了两分子亚胺, 合理地解释了使用 2.0 equiv. 以上的胺是有利于反应进行的.

5 合成氰基类化合物

腈基不仅被认为是许多药物和生物活性化合物的关键组成部分, 也是一个重要的多功能基团, 可以很容易地转化为各种衍生物, 如含氮杂环、酰胺和胺等. 同时, 腈类存在于大量天然产物中, 是酰胺、胺、酯、羧酸、酮、醛和醇的重要前体, 是制备药物、农药和有机材料的多功能中间体^[54]. 现阶段 CO₂ 合成氰基类化合物多为与 NH₃ 进行反应. 李跃辉课题组^[55]在 2018 年以 CO₂ 和氨作为碳源和氮源, 芳烃卤化物选择性氰化. 在低压(304 kPa)下 Cu 催化剂的存在下, 各种芳香族碘化物转化为所需的丁腈产物(Scheme 26). 值得注意的是, 烯炔、酯、酰胺、醇和氨基作为底物都是耐受的. 首先, 将 Cu(I) 中间体 **137** 氧化添加到芳基碘化物中, 得到活性 Cu(III) 物种 **138**, 与硅基异氰酸酯作用, 同时插入铜碳生成亚胺中间体 **139**, 通过合理的 1,3-硅基 N—O 迁移产生氰基产物. 同时生成的 Cu(III) 中间体释放电子, 并被硅烷迅速还原为 **137**.

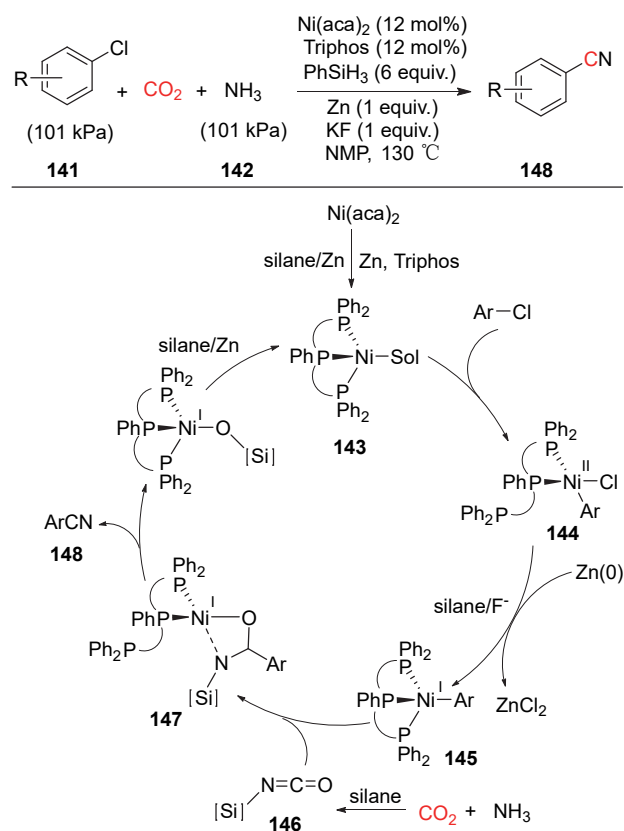


图式 26 CO₂ 与 NH₃ 参与的芳基卤化物的选择性氰化

Scheme 26 Selective cyanidation of aryl halides involving CO₂ and NH₃

在之后的 2019 年, 李跃辉课题组^[56]又报道了以 CO₂/NH₃ 为亲电 CN 源的有机氯化物还原氧化反应. 使用三酸磷配体可以使镍催化的大量芳基和脂肪族氯化物发生氧化, 产生所需的丁腈产物, 并具有良好的官能团耐受性. 此反应体系通过 Triphos-Ni(I) 催化还原 C—C 偶联是形成异氰酸酯中间体的一种方法(Scheme 27). 该方法扩大了还原氧化法在无氰化物条件下合成

功能化丁腈化合物中的应用潜力, 具有一定的工业生产价值. Triphos-Ni(I) 催化还原 C—C 偶联是形成异氰酸酯中间体的一种方法. 反应机理如下: 在硅烷和锌的作用下, Ni(II) 前体被还原成 Ni(0) **143**. 随后, 芳基氯与 **143** 发生氧化反应生成 Ni(II) 卤化物 **144**. 随后 **144** 被硅烷和 Zn 还原生成高亲核性 Ni(I) 中间体 **145**. 同时, CO₂ 和 NH₃ 生成硅基异氰酸酯形成 **146**, 与 **145** 通过镍碳插入的方式生成可能是瞬时的亚胺中间体 **147**. 再进一步转化, 通过 1,3-硅烷基 N 至 O 的迁移过程, 产生氰基化产物 **148**.



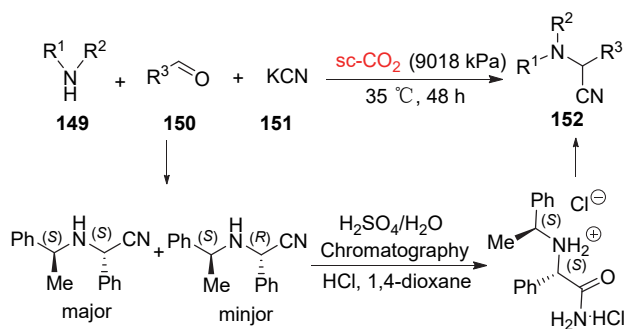
图式 27 CO₂ 与 NH₃ 参与的芳基卤化物的选择性氰化

Scheme 27 Selective cyanidation of aryl halides involving CO₂ and NH₃

6 CO₂ 作为促进剂参与的有机合成反应

与之前所介绍的文献不同, CO₂ 也有潜力在不作为原料参与有机合成反应情况下, 促进反应体系发生变化. 即 CO₂ 作为反应的溶剂/促进剂, 有可能取代用常规反应中的试剂或催化剂. 此外, CO₂ 是无害的, 并且可以轻松地从反应体系中分离出来, 从而使其适用于工业生产. 因此, 这一部分的文献旨在阐述 CO₂ 作为促进剂参与的反应, 以实现重要有机中间体的合成^[57]. 这种策略避免了使用有毒的 C1 化学物质, 如 CO、光气 COCl₂ 等^[58].

2021 年, Zlotin 课题组^[59]报道了在超临界 CO₂ 中进行了醛、胺和氰化钾的三组分 Strecker 反应(Scheme 28). 在该反应中, 绿色经济的 CO₂ 不仅作为一种对环境有利的反应溶剂, 而且通过原位形成碳酸, 从而使可用的氰化钾逐渐释放氰化剂(氢氰酸). 通过优化反应条件(压力、温度和试剂浓度), 将各种芳香族胺、脂肪族胺和醛转化为有价值的 α -氨基腈等一系列具有潜在药理性质的产物. 反应在温和的条件下进行, 且此反应体系的可扩展性和安全性使其具有工业应用的前景. 反应机理方面, 作者认为 CO₂ 作为一种 Lewis 酸可以催化胺与醛的发生缩合反应, 从而形成亚胺. 在压缩的超临界 CO₂ 溶剂中, 产生的 H₂O 很容易形成碳酸. 后者比氢氰酸的酸性强, 可使钾盐排出. 产生的氢氰酸再与亚胺反应, 得到所需的产物 α -氨基腈. 因此, 在醛、芳基或烷基胺和作为氰化物源的氰化钾的 Strecker 反应中, CO₂ 不仅作为一种环境友好的溶剂, 而且作为一种促进剂, 提高产物的立体选择性.



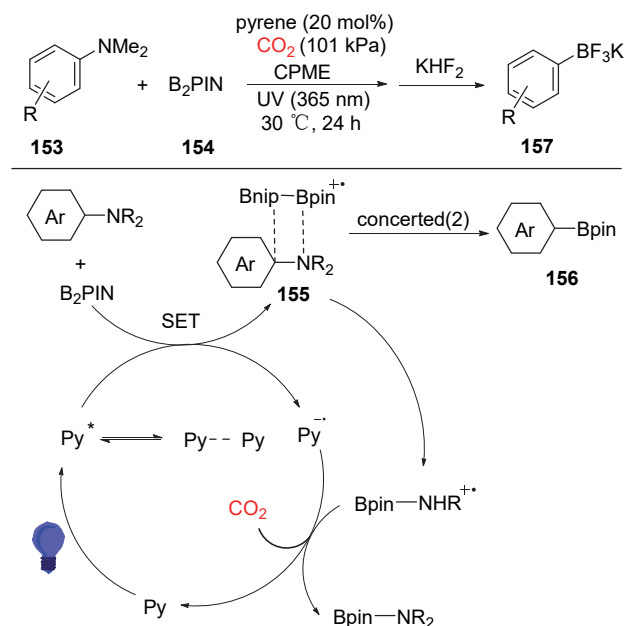
图式 28 CO₂ 促进的三组分斯特里克反应

Scheme 28 Three component streak reaction promoted by CO₂

同年, Kuninobu 课题组^[60]利用光催化条件对芳胺进行 C—N 键硼化反应(Scheme 29). 在光照条件下, 利用光敏剂苝催化与双(频哪醇)二硼(B₂pin₂)进行 C—N 键硼化, 得到所需的硼化产物和副产物氨基硼烷. 在 CO₂ 催化下, 硼化产物的产率有所提高, 可能是因为 CO₂ 降低了氨基硼烷的抑制作用. 该反应体系适用于多种芳香胺作为原料, 可高效地制备相应的硼化产物. 作者提出的 C—N 硼化反应机理: 受紫外光激发的 B₂pin₂ 在激发态下诱导单电子转移, 从而形成芳基氨基自由基阳离子与 B₂pin₂ 的配合物 155. 在此过程中自由基阳离子的 C—N 键断裂和 C—B 键通过协同反应形成, 随后生成副产物氨基硼烷自由基阳离子. 电子从苝自由基阴离子转移到氨基硼烷自由基阳离子, 最终生成苝和氨基硼烷 156, 作者推测二者可能都与 CO₂ 相互作用.

7 总结与展望

综上所述, 近年来, CO₂ 参与的三组分偶联反应反



图式 29 光和 CO₂ 催化非活性芳香胺的硼基化

Scheme 29 Boronization of non active aromatic amines catalyzed by light and CO₂

向的研究发展非常迅速. CO₂ 不仅可以作为原料参与生成羧酸类、酯类、酮类、脲类和烷基类等一系列产物的有机合成反应中, 而且也起到提高产物收率以及立体选择性等作用. 同时, CO₂ 参与的三组分偶联反应应用于光催化反应、电催化反应和连续流等绿色高效的反应模式, 为此类方向的研究开辟了更加广阔的道路. 从实际角度看, CO₂ 参与的三组分偶联反应的产物也能够应用于药物化学、材料化学和农业化学等生活中的各个领域.

尽管 CO₂ 参与的三组分偶联反应取得了长足的研究进展, 但是这一领域仍然存在一些亟待解决的挑战性问题: (1)虽然此研究方向较为深入, 但在某些反应类型的研究方面还需要探索: 如电催化下 CO₂ 参与的三组分偶联反应的相关研究甚少, 利用 CO₂ 合成不对称脲类的相关研究较少, CO₂ 作为促进剂时, 具体的催化机理不够明确等. (2)目前, CO₂ 参与的三组分偶联反应中使用到的催化剂: 苯硅烷、贵金属和 TBD 催化剂等, 通常价格昂贵且大多数不可回收循环利用, 此外在多数反应中, 反应条件需要高温、高压条件. 以上一系列反应条件都可以继续优化. (3)目前虽然相关文献较多, 但实际生产应用中, CO₂ 参与的反应很难代替传统的各个有机化合物的生产. 这一结果是多种原因造成的: 高压条件在生产中的危险性, 光/电催化与 CO₂ 结合的生产可行性, SC-CO₂ 作为溶剂/促进剂的生产可行性等. 相信通过化学工作者的不断努力, 一定能够发展新的策略去解决这些挑战性问题, 推动 CO₂ 参与的三组分偶联反应的方向发展到更高的水平.

References

- [1] Ngo, L. H.; Mishra, K. M.; Mishra, V.; Chien, T. C. *Chem. Eng. Sci.* **2021**, 229, 116142.
- [2] Ran, C. K.; Liao, L. L.; Gao, T. Y.; Gui, Y. Y.; Yu, D. G. *Curr. Opin. Green Sustainable Chem.* **2021**, 32, 100525.
- [3] Guo, Y. H.; Li, W.; Wen, Z. L.; Qi, C. R.; Jiang, H. F. *Acta Phys. Chim. Sin.* **2023**, 40, 2307004 (in Chinese).
(郭艳辉, 魏丽, 温中林, 戚朝荣, 江焕峰, 物理化学学报, **2023**, 40, 2307004.)
- [4] Huang, W.; Lin, J. Y.; Deng, F.; Zhong, H. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, 11, e202200220.
- [5] Mao, B.; Wei, J. S.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 9312.
- [6] Ye, J. H.; Ju, T.; Huang, H.; Liao, L. L.; Yu, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54, 2518.
- [7] 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.)
- [8] Zhang, Z.; Ye, J. H.; Ju, T.; Liao, L. L.; Huang, H.; Gui, Y. Y.; Yu, D. G. *ACS Catal.* **2020**, 10, 10871.
- [9] Liao, L. L.; Wang, Z. H.; Cao, K. G.; Sun, G. Q.; Zhang, W.; Ran, C. K.; Yu, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 2062.
- [10] Seo, H.; Nguyen, L. V.; Jamison, T. F. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 247.
- [11] Zhou, Z. H.; Xia, S. M.; He, L. N. *Acta Phys., Chim. Sin.* **2018**, 34, 838 (in Chinese).
(周智华, 夏书梅, 何良年, 物理化学学报, **2018**, 34, 838.)
- [12] Qiu, L. Q.; Li, H. R.; He, L. N. *Acc. Chem. Res.* **2023**, 56, 2225.
- [13] Saranya, S.; Rohit, K.; Radhika, S.; Anilkumar, G. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 8048.
- [14] Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647.
- [15] Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, 91, 349.
- [16] Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386.
- [17] Wu, P.; Givskov, M.; Nielsen, T. E. *Chem. Rev.* **2019**, 119, 11245.
- [18] Tian, Y. M.; Wang, H.; König, B. *Chem. Sci.* **2022**, 13, 241.
- [19] Okumura, S.; Takahashi, T.; Torii, K.; Uozumi, Y. *Chem.-Eur. J.* **2023**, e202300840.
- [20] Chatterjee, R.; Bhaumik, A. *Curr. Org. Chem.* **2022**, 26, 60.
- [21] Sang, R.; Kucmierzcyk, P.; Dühren, R.; Razzaq, R.; Dong, K. W.; Liu, J.; Franke, R.; Jackstell, R.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 14365.
- [22] Wang, Y.; Qian, Q. L.; Zhang, J. J.; Bediako, B. A.; Wang, Z. P.; Liu, H. Z.; Han, B. X. *Nat. Commun.* **2019**, 10, 5395.
- [23] Zhang, Y.; Zhang, J.; Wang, Y.; Li, Y.; He, J.; Wang, Y.; Han, B. X. *Organometallics* **2023**, 42, 2312.
- [24] Kim, Y.; Park, G. D.; Balamurugan, M.; Seo, J.; Min, B. K.; Nam, K. T. *Adv. Sci.* **2020**, 7, 1900137.
- [25] Xu, P.; Wang, S.; Xu, H.; Liu, Y. Q.; Li, R. B.; Liu, W. W.; Zhu, X. *ACS Catal.* **2023**, 13, 2149.
- [26] Ye, J. H.; Miao, M.; Huang, H.; Yan, S. S.; Yin, Z. B.; Zhou, W. J.; Yu, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 15416.
- [27] Yue, J. P.; Xu, J. C.; Luo, H. T.; Chen, X. W.; Song, H. X.; Deng, Y.; Yu, D. G. *Nat. Catal.* **2023**, 6, 959.
- [28] Song, L.; Fu, D. M.; Chen, L.; Jiang, Y. X.; Ye, J. H.; Zhu, L.; Lan, Y.; Fu, Q.; Yu, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 21121.
- [29] Zhang, W. Z.; Zhang, N.; Guo, X. C.; Lü, X. B. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 1309 (in Chinese).
(张文珍, 张宁, 郭春晓, 吕小兵, 有机化学, **2017**, 37, 1309.)
- [30] Wang, S.; Xi, C. J. *Org. Lett.* **2018**, 20, 4131.
- [31] Deng, Y. Q.; Yang, T. B.; Wang, H.; Yang, C.; Cheng, L. H.; Yin, S. F.; Kambe, N.; Qiu, R. H. *Top. Curr. Chem.* **2021**, 379, 42.
- [32] Sun, L.; Ye, J. H.; Zhou, W. J.; Zeng, X.; Yu, D. G. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3049.
- [33] Inaloo, I. D.; Majnooni, S. *New J. Chem.* **2019**, 43, 11275.
- [34] Wang, J. W.; Qian, P.; Hu, K. F.; Zha, Z. G.; Wang, Z. Y. *ChemElectroChem* **2019**, 6, 4292.
- [35] Sahari, A.; Puumi, J.; Mannisto, J. K.; Repo, T. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 3822.
- [36] Liu, Q. Y.; Li, M.; Xiong, R.; Mo, F. Y. *Org. Lett.* **2017**, 19, 6756.
- [37] Wang, L.; Shi, F. X.; Qi, C. R.; Xu, W. J.; Xiong, W. F.; Kang, B. X.; Jiang, H. F. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 11821.
- [38] Sun, S.; Zhou, C.; Yu, J. T.; Cheng, J. *Org. Lett.* **2019**, 21, 6579.
- [39] Liu, S. Q.; Zhang, K.; Meng, Y. T.; Xu, J. X.; Chen, N. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, 21, 6892.
- [40] Zhang, S. K.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 3187.
- [41] Mancuso, R. *Catalysts* **2021**, 11, 470.
- [42] Lian, Z.; Nielsen, D. U.; Lindhardt, A. T.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *Nat. Commun.* **2016**, 7, 13782.
- [43] Cervieri, A.; Pace, S.; Monari, M.; Lombardo, M.; Bandini, M. *Chem.-Eur. J.* **2019**, 25, 15272.
- [44] Mampuy, P.; Neumann, H.; Sergeyev, S.; Orru, R. V. A.; Jiao, H.; Spännenberg, A.; Maes, B. U. W.; Beller, M. *ACS Catal.* **2017**, 7, 5549.
- [45] Ran, C. K.; Song, L.; Niu, Y. N.; Wei, M. K.; Zhang, Z.; Zhou, X. Y.; Yu, D. G. *Green Chem.* **2021**, 23, 274.
- [46] Matsutani, T.; Aoyama, K.; Moriuchi, T. *Organometallics* **2023**, 42, 1310.
- [47] Moulay, S. *Curr. Org. Chem.* **2018**, 22, 1986.
- [48] Zhang, X. W.; Wang, S.; Xi, C. J. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 9744.
- [49] Guo, Z. Q.; Zhang, B.; Wei, X. H.; Xi, C. J. *Org. Lett.* **2018**, 20, 6678.
- [50] Ke, Z. G.; Zhao, Y. F.; Li, R. P.; Wang, H.; Zeng, W.; Tang, M. H.; Han, B. X.; Liu, Z. M. *Green Chem.* **2021**, 23, 9147.
- [51] Das, A.; Sarkar, P.; Maji, S.; Pati, S. K.; Mandal, S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202213614.
- [52] Gautam, N.; Logdi, R.; Sreejyothi, P.; Roy, A.; Tiwari, A. K.; Mandal, S. K. *Chem. Sci.* **2023**, 14, 5079.
- [53] Zhao, Y. L.; Liu, X.; Zheng, L. J.; Du, Y. L.; Shi, X. R.; Liu, Y. L.; Yan, Z. Q.; You, J. M.; Jiang, Y. Y. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 912.
- [54] Peng, L. F.; Hu, Z. F.; Wang, H.; Wu, L.; Jiao, Y. C.; Tang, Z. L.; Xu, X. H. *RSC Adv.* **2020**, 10, 10232.
- [55] Wang, H.; Dong, Y. N.; Zheng, C. N.; Sandoval, C. A.; Wang, X.; Makha, M.; Li, Y. H. *Chem* **2018**, 4, 2883.
- [56] Dong, Y. N.; Yang, P. J.; Zhao, S. Z.; Li, Y. H. *Nat. Commun.* **2020**, 11, 4096.
- [57] Sahoo, P. K.; Zhang, Y.; Das, S. *ACS Catal.* **2021**, 11, 3414.
- [58] Schilling, W.; Das, S. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 3821.
- [59] Fauziev, R. V.; Ivanov, R. E.; Kuchurov, I. V.; Zlotin, S. G. *Green Chem.* **2021**, 23, 10137.
- [60] Shiozuka, A.; Sekine, K.; Kuninobu, Y. *Org. Lett.* **2021**, 23, 4774.

(Lu, Y.)