

若干羰基化反应研究新进展

刘建华, 陈 静, 孙 伟, 夏春谷

中国科学院兰州化学物理研究所羰基合成与选择氧化国家重点实验室, 甘肃兰州 730000

摘要: 直接在化合物分子内引入羰基的羰基化反应是当前绿色化学化工研究的前沿领域之一, 也是实现 C_1 资源高值化利用的重要途径。综述了胺/氨基醇类化合物氧化羰基化、环氧化合物氢酯基化、碘代芳烃的羰基 Suzuki 偶联、羰基 Sonogashira 以及双羰基化等重要羰基化反应的研究状况, 特别是结合本课题组近年来在该领域中的工作, 并对羰基化反应的发展及应用前景进行了展望。

关键词: 胺类化合物; β -氨基醇; 氧化羰基化; 环氧化合物; 氢酯基化; 碘代芳烃; 羰基偶联; 双羰基化

中图分类号: O643 **文献标识码:** A

Recent Progress in Research of Some Carbonylation Reactions

LIU Jianhua*, CHEN Jing, SUN Wei, XIA Chungu*

State Key Laboratory for Oxo Synthesis and Selective Oxidation, Lanzhou Institute of Chemical Physics,
Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, Gansu, China

Abstract: Carbonylation, the direct incorporation of carbonyl functionality into organic molecules, is one of the frontiers of green chemistry and one of the important transformation pathways of utilization of C_1 resources. The recent research progress of oxidation carbonylation of amines/ β -amino alcohols, alkoxycarbonylation of epoxides, carbonylative Suzuki coupling, carbonylative Sonogashira, and double carbonylation of aryl iodides has been presented, focusing on the carbonylation reactions studied by us in the past few years, with 81 references. The development and application prospects for carbonylation have been also discussed.

Key words: amine; β -amino alcohol; oxidation carbonylation; epoxide; alkoxycarbonylation; aryl iodide; carbonylative coupling; double carbonylation

羰基化反应是通过催化的方法在化合物分子中引入羰基和其他基团而成为含氧化合物的一类重要反应^[1]。自 1938 年德国科学家 Roelen^[2]首次报道羰基化反应以来, 有关该类反应的研究成果一直层出不穷^[3]。经过几十年的发展, 反应底物已由最初的烃类化合物拓展到醇、酚、硝基化合物、胺类化合物、有机卤化合物和醛类化合物等, 所得到的官能团化产物遍及大宗化学品、精细化学品、特殊化学品以及聚酮、聚酯、聚碳酸酯和聚酰胺等聚合材料。其中丙烯氢甲酰化制丁醛、甲醇羰基化制乙酸、乙酸甲酯羰基化制乙酸酐和苯基氯羰基化制苯乙酸等过程已经成功实现工业化。

近年来, 随着能源和资源的匮乏以及社会公众对环境保护和人类可持续发展的日益关注, 催生了绿色化学的蓬勃发展。绿色化学追求的目标是高效和高选择性的反应、极少的副产物, 以实现“零排放”, 继而达到“原子经济性”反应。羰基化反应因具有“原子经济性”反应的高选择性和对环境的友好性, 可充分利用资源和保护环境, 符合绿色化学发展趋势, 备受学术界及工业界青睐, 现已发展成为 C_1 化学化工与石油化工紧密结合的桥梁, 也是当前 C_1 资源高值化利用的重要研究方向之一。然而, 目前现有的羰基化反应普遍存在催化剂体系成本高、催化活性和选择性较低、反应条件较苛刻、产物与

收稿日期: 2009-05-19.

联系人: 刘建华. Tel: (0931)4968058; Fax: (0931)4968129; E-mail: jhliu@licp.cas.cn

夏春谷. Tel: (0931)4968089; Fax: (0931)4968129; E-mail: cgxia@licp.cas.cn

基金来源: 国家杰出青年基金 (20625308); 国家自然科学基金 (20533080).

催化剂分离困难等不足以及对反应机理缺乏深入理解.

针对聚酯类工程塑料和精细化学品的关键中间体脲、氨基甲酸酯、2-噁唑烷酮、 β -羟基羧酸酯、二芳基酮、 α,β -不饱和炔酮和 α -酮酰胺等的清洁合成,我们重点开展了胺/氨基醇类化合物氧化羰基化、环氧化合物氢酯基化和碘代芳烃羰基化偶联等若干重要羰基化反应研究,发展和建立了一系列高活性和高选择性的催化剂新体系.

本文简要综述了近年来在胺类化合物、环氧化合物和碘代芳烃羰基化反应中具有代表性的研究成果,着重介绍了本课题组在该领域中所取得的进展,并对羰基化反应的应用前景进行了展望.

1 胺类化合物的氧化羰基化反应

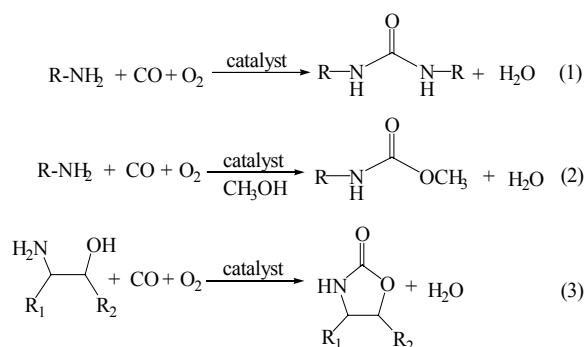
脲、氨基甲酸酯和2-噁唑烷酮等是新型聚氨酯材料的合成原料和重要的精细化工、医药中间体,通常采用胺类化合物与剧毒光气(或衍生物)反应制备,该方法存在严重的安全、设备腐蚀和环境污染问题.近年来,非光气路线研究得到了广泛的重视,其中胺类化合物的氧化羰基化反应(图式1),具有反应原料廉价易得、原子利用率高和环境友好(副产物为水)等特点,成为最具竞争力的替代光气路线,备受研究者青睐^[4].迄今为止,已经发展了包括各种贵金属、过渡金属和非贵金属在内的多种催化体系.例如:用于合成对称及不对称脲类化合物的 $\text{Rh(III)}_2\text{L}$ (L =联吡啶、邻啡罗啉和2,9-二甲基邻啡罗啉)^[5], Rh/C ^[6], $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{I}_3]\text{NBu}_4$ ^[7], Co-Schiff 碱^[8-11], MnBr_2 ^[12], $\text{W}(\text{CO})_6$ ^[13], 纳米 Au ^[14], PdI_2/KI ^[15,16], $\text{S}^{[17-20]}$ 和 $\text{Se}^{[21]}$ 等催化体系;合成氨基甲酸酯化合物的

$\text{PdCl}_2/\text{CuCl}_2$ ^[22,23], Pd/C-NaI ^[24], PVP (聚乙烯吡咯烷酮)/ $\text{PdCl}_2\text{-MnCl}_2$ ^[25], SeO_2 ^[26]和 $[\text{KSeO}_2(\text{OCH}_3)]$ ^[27]等催化体系;合成2-噁唑烷酮化合物的 $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2/\text{CuI}$ ^[28,29], PdI_2/KI ^[30,31]和 $\text{Se}^{[32]}$ 等催化体系.然而,这些催化体系或多或少的存在催化剂成本高、反应条件苛刻和催化效率不高等不足.虽然已报道的 PdI_2/KI 体系具有较高的催化活性和选择性,但是需要添加10~100倍于 Pd 催化剂的 KI ,且反应只有在乙二醇二甲醚(DME)中才能够有效进行,此外还存在均相体系难以重复使用的缺陷.

为了实现贵金属 Pd 催化剂的重复使用,我们利用商品化 Pd/C 催化剂,发展了催化 β -氨基醇和2-氨基苯酚氧化环羰基化反应的 Pd/C-I_2 催化体系^[33],该体系不仅具有高催化活性(底物转化频率(TOF)高达 $1\,000\text{ h}^{-1}$,是当时已报道结果的15倍)和高选择性(高于98%),同时助催化剂 I_2 的用量仅为3.6当量.此外,该体系还显示了良好的重复使用性能,在催化乙醇胺的氧化羰基化反应中循环使用5次基本保持催化活性不下降.

在研究 Pd/C-I_2 催化体系的基础之上,鉴于离子液体特殊的性质,我们设计了离子液体既作为催化剂载体又作为助剂的 $\text{Pd}(\text{Phen})\text{Cl}_2/[\text{bmim}]\text{I}$ ($[\text{bmim}]\text{I}$ =1-丁基-3-甲基咪唑碘盐)催化体系^[34],在催化 β -氨基醇和2-氨基苯酚氧化环羰基化反应(图式1(3))中不仅表现出与均相反应体系^[35]相同的催化活性与选择性,而且离子液作为催化剂相可实现循环使用(表1).

尽管均相催化剂通过多相化可实现贵金属催化剂的重复使用,但对反应底物的普适性还不十分令人满意.在金属盐/离子液体复合体系催化反应研究的基础上,为了进一步降低助催化剂的用量,我们开发了一类适宜于不同胺类化合物氧化羰基化的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /咪唑碘盐复合离子液型催化体系^[36],不仅实现了氧化羰基化苯胺合成 N -苯基氨基甲酸酯反应(选择性高于95%, TOF可达 $4\,730\text{ h}^{-1}$)和芳香胺或脂肪胺合成对称脲反应(苯胺选择性98%, TOF可达 $9\,671\text{ h}^{-1}$),而且可实现氧化羰基化 β -氨基醇合成2-噁唑烷酮反应(氨基苯酚选择性98%, TOF可达 $4\,114\text{ h}^{-1}$).为了弄清 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /咪唑碘盐复合催化剂体系的活性物种,我们以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 $[\text{bmim}]\text{I}$ 为起始原料,合成、分离出4种氮杂环卡宾钯金属配合物



图式 1 胺类化合物的氧化羰基化反应

Scheme 1. Oxidation carbonylation of amines to ureas, carbamates, and 2-oxazolidinones.

表 1 不同 Pd 负载型催化剂在氨基醇(酚)氧化羰基化反应中的活性

Table 1 Catalytic activity of different supported Pd catalysts for oxidative cyclocarbonylation of β -aminoalcohol and 2-amino-phenol (Reaction (3) in Scheme 1)

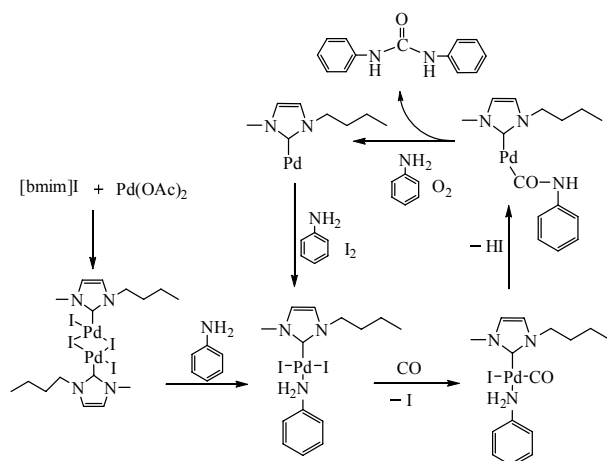
R ₁	R ₂	TOF (h ⁻¹)		
		I	II	III
H	H	990	3986	3288
H	CH ₃	1000	2983	3250
CH ₃	H	980	3006	3220
CH ₃ CH ₂	H	970	2506	3390
(CH ₃) ₂ CH	H	960	2077	3120
2-NH ₂ -C ₆ H ₄ OH		1000	3333	3020

Reaction conditions: (I) Pd/C 0.01 mmol, I₂ 0.036 mmol, substrate: catalyst = 1000:1, DME 8 ml, $p(\text{CO}) = 1.0$ MPa, $p(\text{O}_2) = 0.25$ MPa, 100 °C, 1 h; (II) Pd(OAc)₂ 0.008 mmol, substrate:catalyst 4150:1, [bmim]I 600 mg, DME 6 ml, $p(\text{CO}) = 1.0$ MPa, $p(\text{O}_2) = 0.2$ MPa, 100 °C, 1 h; (III) Pd(PPh₃)₂Cl₂ 0.0028 mmol, substrate:catalyst 3570:1, [bmim]I 1 ml, $p(\text{CO}) = 5.0$ MPa, $p(\text{O}_2) = 0.2$ MPa, 110 °C, 1 h.

TOF: turnover frequency; DME: 1,2-Dimethoxyethane.

(图式 2). 活性实验结果表明, Pd(OAc)₂ 与 [bmim]I 原位生成的钯卡宾配合物对苯胺氧化羰基化合成脲反应是一类高效的催化剂^[37,38], 而真正的活性物种前驱物为苯胺配位的钯卡宾化合物 D. 借助于红外光谱和电喷雾质谱等手段, 推测出 Pd(OAc)₂/[bmim]I 催化苯胺氧化羰基化合成脲的反应机理示于图式 3.

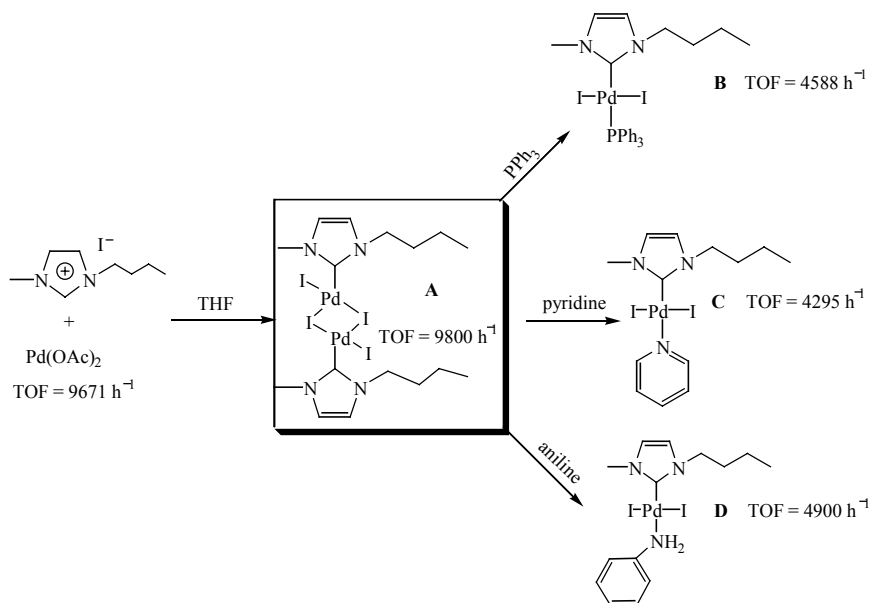
氮杂环卡宾作为一种强的给 σ -电子配体, 其性质类似于富电子的膦配体, 而且很多氮杂环卡宾金



图式 3 Pd(OAc)₂/[bmim]I 催化苯胺氧化羰基化合成脲反应的可能机理

Scheme 3. Possible reaction mechanism for oxidative carbonylation of aniline to 1,3-diphenylurea catalyzed by Pd(OAc)₂/[bmim]I.

属配合物催化剂有更高的水热稳定性和耐氧化性. 因此, 在一系列钯卡宾配合物催化氧化羰基化反应研究的基础上, 我们发展了非贵金属铜卡宾配合物 IPrCuI (图式 4) 催化胺类化合物氧化羰基化合成脲、噁唑烷酮和氨基甲酸酯反应新体系^[39], 结果列于表 2. 该体系不仅具有高的催化活性、选择性以及对反应底物的普适性, 而且 CO/O₂ 在爆炸极限之外, 特别是对于手性的 β -氨基醇得到保持构型的目标产物, 从而拓展了金属卡宾配合物在羰基化反应中的应用, 为



图式 2 氮杂环卡宾钯配合物的合成及其对苯胺氧化羰基化合成 1, 3-二苯脲反应的催化活性

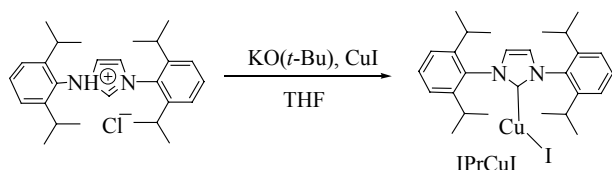
Scheme 2. Synthesis of *N*-heterocyclic carbene-palladium complexes and their catalytic activity for oxidative carbonylation of aniline to 1,3-diphenylurea.

表 2 卡宾铜催化胺类化合物氧化羰基化合成脲、胺基甲酸酯和噁唑烷酮
Table 2 IPrCuI-catalyzed oxidative carbonylation of amines to ureas, carbamates, and 2-oxazolidinones

No	Substrate	Product	Yield (%)	No	Substrate	Product	Yield (%)
1			86 ^a	10			<10 ^b
2			96 ^a	11			86 ^c
3			93 ^a	12			96 ^c
4			19 ^a	13			91 ^c
5			<5 ^a	14			93 ^c
6			98 ^b	15			86 ^c
7			98 ^b	16			90 ^c
8			93 ^b	17			90 ^c
9			89 ^b				

Reaction conditions: 0.01 mmol of IPrCuI, ^a, ^b 1 mmol amine, ^c 1 mmol aminoalcohol, ^a, ^c 4 ml dioxane, ^b 4 ml CH₃OH, 4.8 MPa CO, 0.2 MPa O₂, 100 °C, 3 h.

新型高效、多功能的氧化羰基化催化剂体系研究及其工业应用提供了一条有效的途径; 但该催化剂对于芳香胺的氧化羰基化合成脲和胺基甲酸酯活性较低。



图式 4 氮杂环卡宾铜金属配合物 IPrCuI

Scheme 4. N-heterocyclic carbene-copper complex IPrCuI.

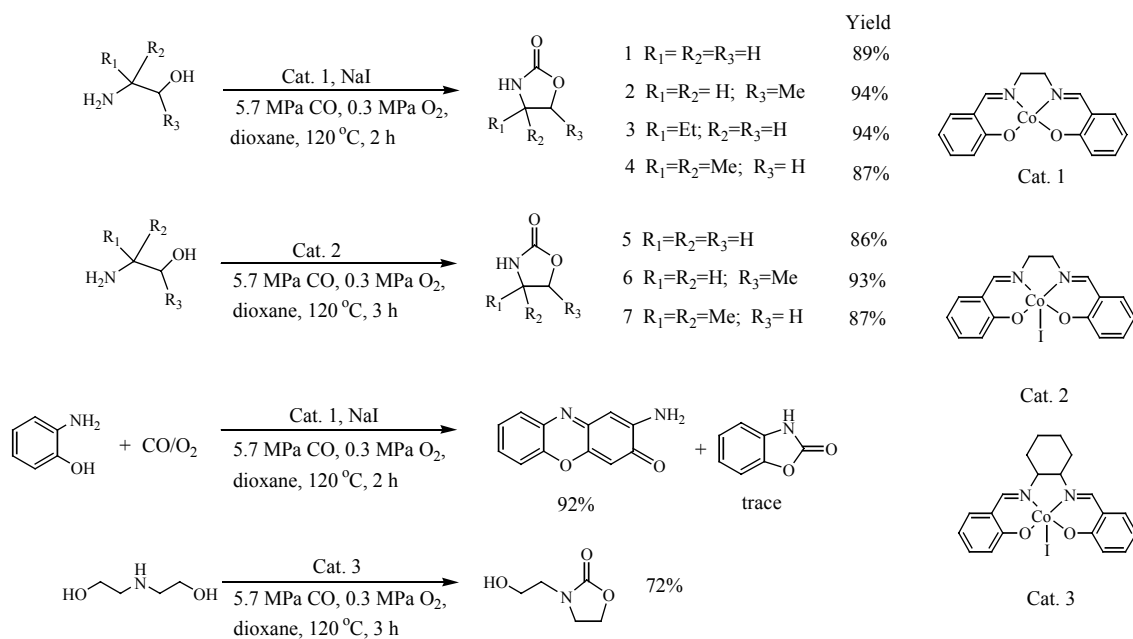
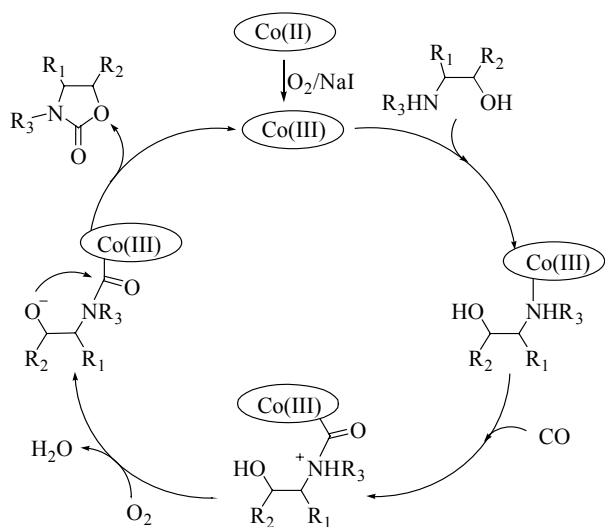
为进一步发展有效的非贵金属催化剂体系, 在 Co-Schiff 碱催化氧化羰基化研究的基础上, 我们发展了高效催化氨基醇氧化羰基化合成噁唑烷酮的 salen-Co(II)/NaI 和 salen-Co(III) 催化剂体系^[40] (图式 5), 认为在反应过程中二价钴被氧化成为活性的三价钴 (图式 6)。

为了避免反应中使用重金属所造成产物被污染, 同时结合非贵金属催化剂成本低廉和环境友好等

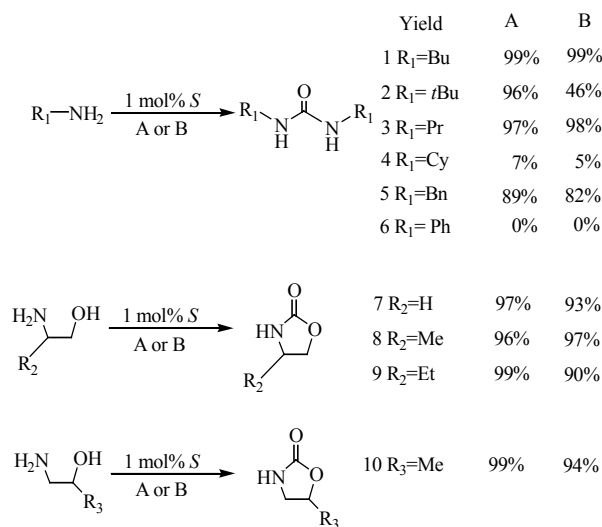
优点, 我们建立了 S/NaNO₂/O₂ 非金属硫催化剂体系^[41], 在催化脂肪胺和氨基醇等胺类化合物的氧化羰基化反应中具有较高的催化活性和选择性, 从而探索了一条解决氧化羰基化反应中普遍存在 CO/O₂ 混合气爆炸危险难题的新途径。在此基础上, 基于 N₂O 的强氧化性, 我们进一步开发了 S/N₂O/CO 体系, 不仅具有与 S/NaNO₂/CO 体系相同的催化性能, 而且实现了环境污染物 N₂O 的催化消除 (图式 7)。

2 环氧化合物的氢酯基化反应

3-羟基羧酸酯是一类稳定的双官能团化合物, 广泛应用于医药、农药以及有机合成等领域: (1) 可以被还原制备 1,3-二元醇; 又可以发生脱水反应制得烯酸酯类化合物; (2) 可以经自身缩聚生成完全可生物降解的热塑性材料聚羟基羧酸酯; (3) 可以与通用塑料 (PE, PP, PS 和 PVC) 等进行共混得到生物崩壊性塑料, 从而解决日益严重的“白色污染”问题。3-羟基羧酸酯的合成通常采用两种方法: (1) Reformatsky 反应^[42], 该

图式 5 Salen-Co(II)/NaI 和 salen-Co(III) 催化氨基醇氧化羰基化合成噁唑烷酮Scheme 5. Synthesis of 2-oxazolidinones from aminoalcohols catalyzed by salen-Co(II)/NaI and salen-Co(III) .图式 6 Salen-Co 配合物催化氧化羰基化可能的反应机理Scheme 6. Possible reaction mechanism of oxidative carbonylation catalyzed by salen-Co complex.

法中采用的 α -卤代酯不是基本的化工原料, 存在路线长、收率低、副反应多、产物分离困难和污染严重等缺点; (2) β -酮酸酯的化学或生物还原, 该法中 β -酮酯为非基本化学品, 化学法还原需要贵金属催化剂和复杂、有毒的膦配体; 生物法还原 β -酮酯存在成本高、催化效率低等问题。因此, 寻求利用基本有机化工原料, 通过一种简单、高效、环境友好和易于实现工业规模的合成路线获得重要中间体 3-羟基丁酸酯引起了人们的广泛重视。



图式 7 硫催化剂体系催化的氧化羰基化反应

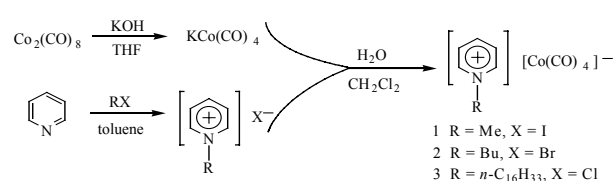
Scheme 7. Oxidative carbonylation reaction catalyzed by the sulfur catalyst system.

在羰基化反应研究领域, 从大宗的环氧化合物出发, 通过氢甲酰化反应得到 3-羟基醛类化合物的研究已有几十年的历史。根据 3-羟基羧酸酯的分子结构特点, 如果以醇替代环氧化合物氢甲酰化反应中的氢, 可通过环氧化合物的氢酯基化反应一步制得 3-羟基酯。然而, 对于环氧丙烷有醇存在时发生开环羰基化合成 3-羟基丁酸酯反应的研究并不多。

Eisenmann 等^[43]以 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 为催化剂, 研究了环氧丙烷的氢酯基化合成 3-羟基丁酸甲酯的反应, 但是反应条件比较苛刻 (CO 压力高于 10 MPa, 反应温度高于 130 °C), 所得到的 3-羟基丁酸甲酯收率不超过 40%.

Kawabata 等^[44]采用 $\text{KCo}(\text{CO})_4$ 作为催化剂, CO 压力为 14.0 MPa, 反应 24 h, 3-羟基丁酸甲酯收率为 76%. 很明显, 苛刻的操作条件制约着环氧丙烷羰基化反应的进一步发展. 因此, 探索开发出更加优异的催化剂成为研究这类反应的重点. 我们基于含氮化合物能够使 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 中的 Co-Co 发生断裂生成 $\text{Co}(\text{CO})_4^-$ 的特点, 创建了适宜于不同环氧化合物氢酯基化的新型高效钴系二元催化剂体系^[45,46], 使环氧化合物转化率和 β -羟基羧酸甲酯选择性均高于 90%, 开辟了合成 β -羟基羧酸甲酯新方法, 解决了现有合成方法的诸多缺点, 为光学活性的 β -羟基羧酸酯规模化生产与应用奠定了基础 (表 3).

在前期建立 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ /碱复合催化体系的基础上, 我们研制了新型 $[\text{Co}_2(\text{CO})_4]^-$ 阴离子离子液体催化剂. 采用水/有机两相体系 (图式 8), 合成了含不同阳离子的羰基钴离子液体并进行了结构表征, 获得了十六烷基吡啶四羰基钴 $[\text{C}_{16}\text{Py}][\text{Co}(\text{CO})_4]$ 离子液体的单晶 X 射线衍射谱, 为设计合成不同羰基金属



图式 8 水/有机两相中合成吡啶基四羰基钴离子液体

Scheme 8. Synthesis of pyridyl cobalt carbonyl ionic liquid in the water-organic biphasic system.

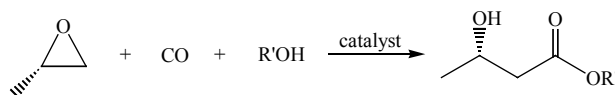
离子液体奠定了基础. 初步探索了羰基钴离子液体催化环氧化合物氢酯基化合成 3-羟基丁酸甲酯的反应性能, 环氧化合物转化率和产物选择性均高于 90%^[47]. 对于此类反应, 受到国际同行的广泛关注.

3 碘代芳烃的羰基化反应

二芳基酮^[48]、 α,β -不饱和炔酮^[49]和 α -酮酰胺^[50]是重要的有机中间体, 广泛应用于杂环化合物、生物活性大分子、药物分子、天然产物以及精细化学品的合成. 以苯硼酸 (或四苯硼钠) 为亲核试剂的羰基化 Suzuki 偶联反应、以炔类化合物为亲核试剂的羰基化 Sonogashira 偶联反应、以胺为亲核试剂的双羰基化反应是一步构建这类含有 $-\text{C}(\text{CO})-\text{C}-$ 键化合物的有效合成路线. 与传统方法相比, 这种合成路线具有原料易得、条件温和及原子经济性高等显著优势. 因此, 这种多组分羰基化偶联反应是目前有机

表 3 (S)-环氧丙烷氢酯基化合成 3-羟基丁酸酯反应

Table 3 Alkoxy carbonylation of (S)-PO to 3-hydroxybutyrate

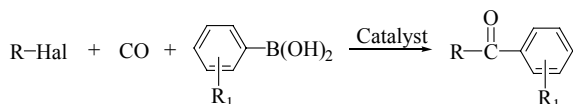


No.	Alcohol	Product	Conversion of (S)-PO (%)	Selectivity for ester (%)	Yield of ester (%)	ee (%)
1	MeOH		96.8	94.1	91.1	77
2	EtOH		69.5	93.5	65.0	78
3	<i>n</i> -PrOH		58.8	94.7	55.7	79
4	<i>i</i> -PrOH		—	—	—	77
5	<i>n</i> -BuOH		59.0	94.6	55.8	80
6	PhCH ₂ OH		72.3	93.5	67.6	—

化学家最感兴趣的课题之一。

3.1 羰化 Suzuki 偶联反应

羰化 Suzuki 偶联是合成对称与不对称酮类化合物的重要反应 (图式 9)。Ishiyama 等^[51,52]采用苯硼酸为芳基化试剂,研究了碘代芳烃的羰化 Suzuki 偶联反应,以 PdCl_2 和 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (dba = dibenzylidene-acetone) 为催化剂,在额外添加膦配体的条件下,合成了一系列含有官能团或含杂环的二芳基酮。



图式 9 羰化 Suzuki 偶联反应

Scheme 9. Carbonylative Suzuki cross-coupling reaction.

Couve-Bonnaire 等^[53,54]以 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 为催化剂,催化吡啶卤代物与苯硼酸的羰化 Suzuki 偶联反应,合成了含吡啶环的芳基酮。此外,含硒吩的芳基酮也可通过 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 催化碘代硒吩的羰化 Suzuki 偶联反应制得^[55]。

在钯卡宾配合物催化氧化羰基化反应和 Suzuki 偶联反应研究的基础上,我们将钯卡宾配合物 $[\text{bmim}]\text{PdI}_2(\text{PPh}_3)$ 应用于羰化 Suzuki 偶联反应^[56]。在温和的反应条件下 (CO 压力 0.1 MPa, 反应温度 100°C), 高效、高选择性地合成了二芳基酮类化合物 (表 4)。结果表明,碱的类型对反应活性及产物选择性的影响较大,无机碱的活性高于有机碱活性,无机碱中碳酸钾的活性最高。不仅对富电子底物有良好活性,而且对缺电子底物以高收率得到二苯酮。除苯硼酸可以作芳基化试剂外,廉价易得的四苯硼酸钠同样可以作为高效的芳基化试剂。将钯卡宾配合物用于羰化 Suzuki 偶联反应,大大促进了金属卡宾配合物在羰基化反应中的应用范畴。

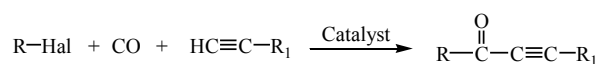
3.2 羰化 Sonogashira 偶联反应

在 CO 存在下,利用易得的过渡金属催化有机卤化物和末端炔烃羰化 Sonogashira 偶联反应 (图式 10) 为合成 α,β -不饱和炔酮类化合物提供了一种原子经济、环境友好和简单的合成途径。尽管末端炔烃与 sp^2 型碳的卤化物之间的交叉 Sonogashira 偶联反应在过去几十年间已取得重要的进展^[57],但对催化炔烃与卤化物羰化 Sonogashira 偶联反应却未能给予足够的重视。

表 4 $[\text{bmim}]\text{PdI}_2(\text{PPh}_3)$ 催化碘代芳烃羰化 Suzuki 偶联

Table 4 Carbonylative Suzuki coupling of aryl iodide catalyzed by $[\text{bmim}]\text{-PdI}_2(\text{PPh}_3)$

No.	Aryl	Product	Yield (%)	
			PhB(OH) ₂	NaBPh ₄
1	Ph		87	96
2	4-Me-Ph		84	92
3	2-Me-Ph		84	85
4	4-MeO-Ph		85	97
5	3-MeO-Ph		79	93
6	2-MeO-Ph		76	86
7	1-Nap		90	96
8	4-Cl-Ph		89	97
9	4-MeC(O)-Ph		90	98



图式 10 羰化 Sonogashira 偶联反应

Scheme 10. Carbonylative Sonogashira cross-coupling reaction.

Kobayashi 等^[58]首次报道了 PdCl_2L_2 ($\text{L} = \text{PPh}_3$ 和 dppf) 催化碘苯和苯乙炔的羰化 Sonogashira 偶联反应,在 120°C 和 2.0 MPa CO 压力下反应 4 h,就能实现碘苯的完全转化,炔酮收率为 86%。Delaude 等^[59]使用钯配合物的二聚体 $[(\text{PPh}_3)\text{Pd}(\text{Ph})(\mu\text{-OH})]_2$ 为催化剂,在较为温和的条件 (90°C , CO 压力 1.7 MPa) 下,以三乙胺作为碱和反应的溶剂,合成了一系列 α,β -不饱和炔酮,收率为 63%~94%。受 Kobayashi 工作的启发, Arcadi 等^[60]采用 $\text{PdCl}_2/\text{dppf}$ 原位催化体系,在室温、CO 气球压力的条件下,合成了 α,β -不饱和炔酮 (收率为 41%~84%),但反应体系中需要加入 1.2 倍

的 $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ 和 10 倍的 Et_3N 作为碱. Ahmed 等^[61]以氨水为碱, 在四氢呋喃 (THF) 中考察了不同取代的碘代芳烃和末端炔烃的羰化 Sonogashira 偶联反应. Liang 等^[62]以 PdCl_2 (5%) 和 PPh_3 (10%) 组成的原位催化剂体系, 在水相中室温下研究了碘代芳烃和末端炔烃的羰化 Sonogashira 偶联反应. 合成的 α,β -不饱和炔酮收率为 46%~96%. 此外, Ma 等^[63]利用二茂铁乙炔和碘代芳烃的羰化 Sonogashira 偶联反应制备出一系列的二茂铁炔酮. 虽然上述催化体系在碘代芳烃和末端炔烃的羰化 Sonogashira 偶联反应中取得了很好的效果, 但是反应都是在均相中进行的. 因此, 探索能够实现重复利用的催化剂或新型的反应介质成为研究者所关注的问题.

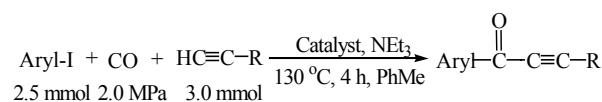
Fukuyama 等^[64]报道了离子液体 $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ 中钯-膦配合物 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 催化的碘代芳烃和末端炔烃的羰化 Sonogashira 偶联反应, 反应结束后采用乙醚萃取的方法可以把产物从反应液中分离出来, 催化剂能够循环利用 3 次而活性未见明显下降. 值得指出的是, 在离子液体 $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ 中, 含膦的钯卡宾化合物 $[\text{bmim}]\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)$ 同样可催化碘代苯和苯乙炔的羰化 Sonogashira 偶联反应, 所得到的相应炔酮收率为 73%. 最近, Rahman 等^[65]将一种类似工业流动床的多相微流动 (microflow) 反应体系应用于膦的钯卡宾化合物 $[\text{bmim}]\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)$ 催化碘代苯和苯乙炔的羰化 Sonogashira 偶联反应. 在更低的 CO 压力下, 取得了远好于传统釜式反应器的结果. 这种接近工业模式的微流动反应体系的成功开发, 无疑将会极大地推动羰化 Sonogashira 偶联反应进一步发展.

另外, Sans 等^[66]报道了在离子液体 $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ 中 $\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{OPh})_3)_2$ 催化的碘代芳烃和苯乙炔类化合物的羰化 Sonogashira 偶联反应. 在 $80\text{ }^\circ\text{C}$, CO 压力为 0.1 MPa 的条件下, 反应 0.5 h, 得到羰基化 Sonogashira 偶联产物的收率为 29%, 直接 Sonogashira 偶联产物 1,2-二苯基乙炔收率为 71%.

虽然近几十年来羰化 Sonogashira 偶联反应的研究已经发展到有机溶剂、水和离子液体反应体系, 取得了极大的成功, 但仍存在一些棘手的问题. 比如, 这些反应均采用含膦的钯催化剂体系, 造成膦对产品的污染; 另外一个最大不足就是催化剂难分离以重复使用, 造成贵金属的流失, 导致成本增加. 尽管最近有报道在离子液体中^[64]可进行催化剂循环使

用, 但离子液体的价格昂贵.

因此, 人们开始开发无膦的羰化 Sonogashira 偶联反应多相催化剂体系, 希望能够在保持均相催化剂高活性和高选择性的同时, 避免使用有毒的有机膦配体. 我们利用最常见的 Pd/C 催化剂建立了简单、无膦和易于循环使用的 Pd/C-NEt_3 多相催化剂体系, 反应中 α,β -不饱和炔酮选择性均在 99% 以上^[67]. 在此基础上, 利用纳米磁性催化剂兼具纳米材料和磁性材料的特性, 发展了催化性能优异的磁性 Fe_3O_4 材料负载纳米钯 $\text{Pd/Fe}_3\text{O}_4\text{-NEt}_3$ 多相催化剂体系^[68]. 这两类催化剂体系不仅具有高的催化活性和选择性 (图式 11), 而且有效避免了有机膦配体的使用, 更加绿色化; 反应液通过简单离心或外加磁场即可以有效地实现催化剂的分离, 从而达到循环利用的目的.



Aryl = Ph, 2-Me-Ph, 4-Me-Ph, 2-MeO-Ph, 3-MeO-Ph, 4-MeO-Ph, 4-Cl-Ph, 1-Nap

R = Ph, 4-C(CH₃)₃-C₆H₄, $n\text{-C}_4\text{H}_9$

Yield = 63% - 97%

under 10 mg 5%Pd/C, 7.2 mmol Et₃N, and substrate: Pd = 532

Yield = 50% - 95%

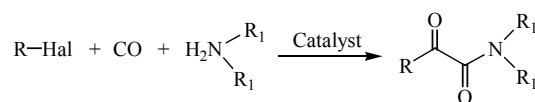
under 50 mg Pd/Fe₃O₄, 7.2 mmol Et₃N, and substrate: Pd = 511

图式 11 Pd/C 和 Pd/Fe₃O₄ 催化碘代芳烃的羰化 Sonogashira 偶联反应

Scheme 11. Carbonylative Sonogashira cross-coupling of aryl iodides catalyzed by Pd/C and Pd/Fe₃O₄.

3.3 双羰基化反应

双羰基化反应是指卤代烃在过渡金属配合物的催化剂作用下, 与两个 CO 分子反应, 生成 α -酮酰胺及其衍生物. 当所采用的亲核试剂为胺类化合物时所得到的产物为 α -酮酰胺 (图式 12).



图式 12 双羰基化反应合成 α -酮酰胺

Scheme 12. Synthesis of α -keto-amide through double carbonylation.

1982, 年 Ozawa 等^[69]和 Kobayashi 等^[70]各自独立发现, 钯膦配合物 ($\text{PdCl}_2(\text{PMePh}_2)_2$) 可使卤代芳烃在较温和的条件下与 CO 和胺进行双羰基化反应生成 α -酮酰胺. Ozawa 等^[71]和 Yamamoto 等^[72]以

$\text{PdCl}_2(\text{Ph}_2\text{PBu})_2$ 为催化剂, 在 CO 压力为 1.0 MPa, 100 °C 下, 得到碘代芳烃或溴代芳烃的双羰基化反应产物 α -酮酰胺, 选择性可达 86%。对不同中心金属原子配合物的催化活性进行考察后, 发现单膦或双膦配位的钯配合物的活性较高, 而 $\text{CoCl}(\text{PPh}_3)_3$, $\text{NiCl}_2(\text{PEt}_3)_2$, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 和 $\text{CuBr}(\text{PPh}_3)_2$ 等的催化活性较低。

近年来, 在卤代芳烃双羰基化生成 α -酮酰胺的研究领域, 优秀的催化剂不断的涌现, 使得催化活性大幅度的提高。Uozumi 等^[73]研究发现在常温常压下, $[\text{PdCl}(\eta\text{-C}_3\text{H}_5)]_2/\text{PPh}_3$ 催化剂体系在以 DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane) 为碱, THF 为溶剂的条件下能够高效地催化碘代苯类化合物和正丁胺反应, 所得到的双羰基化产物选择性可达 92%, 收率可达 86%。此外, 还对各种伯胺和取代的碘苯进行了研究, 均取得了较好的双羰基化产物选择性和收率。Tsukada 等^[74]采用膦和氮共同配位的双核钯的络合物 $\text{Pd}_2\text{Cl}(\text{dpfam})$ ($\text{dpfam} = N,N'$ -bis [(2-diphenylphosphino) phenylformamidinate] 为催化剂, 在以 K_3PO_4 为碱, 以 1,4-二氧六环为溶剂的条件下, 催化碘代苯与二乙二胺的双羰基化反应, 反应的转化数 (TON) 可达到 1×10^5 , 双羰基化产物的选择性为 97%。Couve-Bonnaire 等^[75]以 CH_2Cl_2 为溶剂, 在 50 °C, CO 压力为 6.0 MPa 的条件下, 实现了 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PCy}_3$ 体系催化 4-碘代吡啶与二乙胺的双羰基化反应, α -酮酰胺选择性可高达 90%。此反应对二正丙胺、二正丁胺和哌啶均具有很高的活性, 但对二异丙胺和二环己胺的活性很低。Iizuka 等^[76]在室温和 CO 的压力为 0.1 MPa, 以 THF 为溶剂的条件下, 实现了 $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_3$ 催化具有强吸电子基团的硝基碘苯与吡咯烷酮的双羰基化反应; 对具有不同取代基的碘苯与吡咯烷酮和正丁胺的双羰基化反应进行了研究, 取得了 60% 以上的产物收率。

此外, 以 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ 代替 CO 作为羰基源应用于碘代芳烃的双羰基化反应中, 也取得了较好的催化效果^[76]。Rahman 等^[65]将微流动反应体系应用于氮杂钯卡宾化合物 ($[\text{bmim}]\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)$) 催化碘苯与二乙胺的双羰基化反应, 在 CO 压力为 1.5~3.0 MPa 下, 取得了远优于传统釜式反应器的催化结果。Fairlamb 等^[77]采用钯膦配合物 (Bedford's palladacycle) 催化溴苯与六氢吡啶合成了一系列 α -酮酰胺产物。

结果表明, 该体系对于双羰基化产物的选择性并不理想。另外, 他们还详细考察了溴苯衍生物与仲胺的羰基化反应。

最近, Murphy 等^[78]采用微反应器特殊装置, 以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Xantphos}$ 复合催化体系催化间甲氧基溴苯与吗啡啉的双羰基化反应, 获得了 65% 的双羰基化产物。他们还对溴苯的衍生物进行了研究, 均取得了较好的结果。

为了实现催化剂的重复使用, Feng 等^[79]将贵金属钯负载到聚苯乙烯、聚 α -乙炔基吡啶和聚 2-N-2-乙炔基吡咯烷酮上, 并应用于碘苯的双羰基化反应, 双羰基化产物收率可高达 89.5%。Yan 等^[80]以硅胶负载聚钯-钯配合物代替常用的钯膦配合物体系, 在 100 °C, CO 压力 3.0 MPa 下反应 6 h, 实现了碘苯与二乙胺的双羰基化反应, α -酮酰胺收率可达 77%, 催化剂重复使用 10 次未见底物转化率和产物选择性下降。

自双羰基化合成 α -酮酰胺反应被报道以来, 人们已经发展了众多钯膦络合物催化剂体系, 取得了很好的催化效果, 但基本上都是采用膦钯配合物催化剂。因此, 人们开始寻找简单的非贵金属催化剂以替代钯金属催化剂, 同时希望尽可能减少或者不用有毒膦配体。

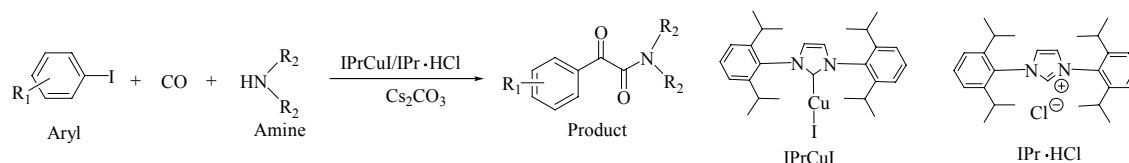
在氮杂铜卡宾化合物催化脂肪族胺和氨基醇的氧化羰基化合成脲、氨基甲酸酯和 2-噁唑烷酮研究的基础上, 我们发展了 $\text{IPrCuI}/\text{IPr}\cdot\text{HCl}$ 催化碘代芳烃与二级胺双羰基化反应的复合催化体系, 在相对温和、无膦配体、无贵金属钯的条件下实现了 α -酮酰胺的高效合成^[81](表 5)。

4 总结与展望

总结了近年来胺(氨基醇)氧化羰基化合成脲、氨基甲酸酯和 2-噁唑烷酮; 环氧化合物氢酯基化合成 β -羟基羧酸酯; 碘代芳烃羰基化偶联合成二芳基酮、 α,β -不饱和炔酮和 α -酮酰胺的研究状况, 特别是联系到本课题组在这些羰基化反应中所发展和建立的一系列高活性和高选择性的催化剂体系, 部分解决了现有体系普遍存在的催化剂成本高、催化活性及选择性较低、反应条件较苛刻和催化剂与产物分离困难等问题。

尽管人们对羰基化反应的研究已经取得了很大的进展, 但尚有许多亟待解决的问题, 设计和发

表 5 IPrCuI/IPr·HCl 催化碘代芳烃与胺双羰基化反应
Table 5 Double carbonylation of aryl iodide and amine catalyzed by IPrCuI/IPr·HCl



No.	Aryl	Amine	Product	Yield (%)	No.	Aryl	Amine	Product	Yield (%)
1	Ph	HN(CH ₂) ₄ O		92	8	<i>o</i> -MeO-Ph	HN(CH ₂) ₄ O		93
2	Ph	HN(CH ₂) ₅		89	9	<i>p</i> -MeO-Ph	HN(CH ₂) ₄ O		68
3	Ph	HN(CH ₂) ₃		83	10	<i>p</i> -Cl-Ph	HN(CH ₂) ₄ O		93
4	Ph	HN(CH ₂) ₂ CH ₃		79	11	<i>p</i> -Br-Ph	HN(CH ₂) ₄ O		88
5	<i>o</i> -Me-Ph	HN(CH ₂) ₄ O		80	12	<i>p</i> -CH ₃ CO-Ph	HN(CH ₂) ₄ O		72
6	<i>p</i> -Me-Ph	HN(CH ₂) ₄ O		91	13	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	HN(CH ₂) ₄ O		89
7	<i>p</i> -Et-Ph	HN(CH ₂) ₄ O		76					

展具有高活性和高选择性的新型催化剂体系、利用先进的表征手段加强对反应过程中的活性中间体以及反应机理的研究,有效拓展羰基化反应的类型与底物的普适性以及加快对优秀羰基化反应过程与工艺技术研究将成为未来羰基化反应研究重点。

致谢 本课题组已毕业的李福伟、郑书展、彭新高、刘建明和邓凡果博士先后参与了本综述中涉及的羰基化反应的部分研究工作,在此对他们表示感谢。

参 考 文 献

- Sneed R P A, Tkatchenko I, Villeurbanne C N R S. In: Wilkinson G, Stone F G A, Abel E W ed. *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 8. New York: Pergamon, 1982. 1
- Roelen O. DE 849 548. 1938
- Kollar L. *Modern Carbonylation Methods*. Weinheim: John Wiley & Sons Inc, 2008. 1
- Gabriele B, Salerno G, Costa M. *Top Organomet Chem*, 2006, **18**: 239
- Giannoccaro P, De Giglio E, Gargano M, Aresta M, Ferragina C. *J Mol Catal A*, 2000, **157**: 131
- Prasad K V, Chaudhari R V. *J Catal*, 1994, **145**: 204
- Mulla S A R, Rode C V, Kelkar A A, Gupte S P. *J Mol Catal A*, 1997, **122**: 103
- Bassoli A, Rindone B, Tollari S, Chioccare F. *J Mol Catal A*, 1990, **60**: 41
- Bolzacchini E, Meinardi S, Orlandi M, Rindone B. *J Mol Catal A*, 1996, **111**: 281
- Oregon A, Castellanos A, Salagre P, Castillon P, Claver C. *Can J Chem*, 2005, **83**: 764
- Chen L, Bao J, Mei F, Li G. *Catal Commun*, 2008, **9**: 658
- Li K T, Peng Y J. *J Catal*, 1993, **143**: 631
- Díaz D J, Darko A K, McElwee-White L. *Eur J Org Chem*, 2007: 4453
- Zhu B, Angelici R J. *J Am Chem Soc*, 2006, **128**: 14460
- Gabriele B, Mancuso R, Salerno G, Costa M. *Chem Commun*, 2003: 486
- Gabriele B, Salerno G, Mancuso R, Costa M. *J Org Chem*, 2004, **69**: 4741
- Franz R A, , Morriss F V, Baiocchi F, Bolze C, Applegath F. *J Org Chem*, 1961, **26**: 3309
- Franz R A, Morriss F V, Applegath F, Baiocchi F. *J Org Chem*, 1961, **26**: 3306
- Mizuno T, Mihara M, Iwai T, Ito T, Ishino Y. *Synthesis*, 2006: 2825

- 20 Wang X, Li P, Yuan X, Lu S. *J Mol Catal A*, 2006, **255**: 25
- 21 Chen J, Lu S. *Appl Catal A*, 2004, **261**: 199
- 22 Alper H, Hartstock F W. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1985: 1141
- 23 Chen B, Chuang S S C. *J Mol Catal A*, 2003, **195**: 37
- 24 Toochinda P, Chuang S S C. *Ind Eng Chem Res*, 2004, **43**: 1192
- 25 Wan B, Liao S, Yu D. *Appl Catal A*, 1999, **183**: 81
- 26 Kim H S, Kim Y J, Lee H, Lee S D, Chin C S. *J Catal*, 1999, **184**: 526
- 27 Kim H S, Kim Y J, Lee H, Park K Y, Lee C, Chin C S. *Angew Chem Int Ed*, 2002, **41**: 4300
- 28 Murahashi S I, Mitsue Y, Ike K. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1987: 125
- 29 Imada Y, Mitsue Y, Ike K, Washizuka, K I, Murahashi S I. *Bull Chem Soc Jpn*, 1996, **69**: 2079
- 30 Gabriele B, Salerno G, Brindisi D, Costa M, Chiusoli G P. *Org Lett*, 2000, **2**: 625
- 31 Gabriele B, Mancuso R, Salerno G, Costa M. *J Org Chem*, 2003, **68**: 601
- 32 Li P, Yuan X, Wang S, Lu S. *Tetrahedron*, 2007, **63**: 12419
- 33 Li F, Xia C. *J Catal*, 2004, **227**: 542
- 34 Li F, Xia C. *Tetrahedron Lett*, 2007, **48**: 4845
- 35 Li F, Peng X, Xia C, Hu B. *Chin J Chem*, 2005, **23**: 643
- 36 彭新高, 李福伟, 胡霄雪, 夏春谷, Sandoval Christian A. 催化学报 (Peng X G, Li F W, Hu X X, Xia Ch G, Sandoval C A. *Chin J Catal*), 2008, **29**: 638
- 37 Zheng S, Peng X, Liu J, Sun W, Xia C. *Helv Chim Acta*, 2007, **90**: 1471
- 38 Zheng S, Peng X, Liu J, Sun W, Xia C. *Chin J Chem*, 2007, **25**: 1065
- 39 Zheng S, Li F, Liu J, Xia C. *Tetrahedron Lett*, 2007, **48**: 5883
- 40 Liu J, Peng X, Liu J, Sun W, Xia C. *Tetrahedron Lett*, 2007, **48**: 929
- 41 Peng X, Li F, Xia C. *Synlett*, 2006: 1161
- 42 Ocampo R, Dolbier W R Jr. *Tetrahedron*, 2004, **60**: 9325
- 43 Eisenmann J, Yamartino R L, Howard J F Jr. *J Org Chem*, 1961, **26**: 2102
- 44 Kawabata Y, Tanaka M, Hayashi T, Ogata I. *Nippon Kagaku Kaishi*, 1979: 635
- 45 Liu J, Chen J, Xia C. *J Mol Catal A*, 2006, **250**: 232
- 46 Liu J, Wu H, Xu L, Chen J, Xia C. *J Mol Catal A*, 2007, **269**: 97
- 47 Deng F, Hu B, Sun W, Chen J, Xia C. *Dalton Transactions*, 2007: 4262
- 48 Dieter R K. *Tetrahedron*, 1999, **55**: 4177
- 49 Chowdhury C, Kundu N G. *Tetrahedron*, 1999, **55**: 7011
- 50 Wong M K, Yu C W, Yuen W H, Yang D. *J Org Chem*, 2001, **66**: 3606
- 51 Ishiyama T, Kizaki H, Miyaura N, Suzuki A. *Tetrahedron Lett*, 1993, **34**: 7595
- 52 Ishiyama T, Kizaki H, Hayashi T, Suzuki A, Miyaura N. *J Org Chem*, 1998, **63**: 4726
- 53 Couve-Bonnaire S, Carpentier J F, Mortreux A, Castanet Y. *Tetrahedron Lett*, 2001, **42**: 3689
- 54 Couve-Bonnaire S, Carpentier J F, Mortreux A, Castanet Y. *Tetrahedron*, 2003, **59**: 2793
- 55 Prediger P, Moro A V, Nogueira C W, Savegnago L, Menezes P H, Rocha J B T, Zeni G. *J Org Chem*, 2006, **71**: 3786
- 56 Zheng S, Xu L, Xia C. *Appl Organometal Chem*, 2007, **21**: 772
- 57 Chinchilla R, Nájera C. *Chem Rev*, 2007, **107**: 874
- 58 Kobayashi T, Tanaka M. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1981: 333
- 59 Delaude L, Masdeu A M, Alper H. *Synthesis*, 1994: 1149
- 60 Arcadi A, Cacchi S, Marinelli F, Pace P, Sanzi G. *Synlett*, 1995: 823
- 61 Ahmed M M S, Mori A. *Org Lett*, 2003, **5**: 3057
- 62 Liang B, Huang M, You Z, Xiong Z, Lu K, Fathi R, Chen J, Yang Z. *J Org Chem*, 2005, **70**: 6097
- 63 Ma W, Li X, Yang J, Liu Z, Chen B, Pan X. *Synthesis*, 2006: 2489
- 64 Fukuyama T, Yamaura R, Ryu I. *Can J Chem*, 2005, **83**: 711
- 65 Rahman M T, Fukuyama T, Kamata N, Sato M, Ryu I. *Chem Commun*, 2006: 2236
- 66 Sans V, Trzeciak A M, Luis S, Ziolkowski J. *Catal Lett*, 2006, **109**: 37
- 67 Liu J, Chen J, Xia C. *J Catal*, 2008, **250**: 50
- 68 Liu J, Peng X, Sun W, Zhao Y, Xia C. *Org Lett*, 2008, **10**: 3933
- 69 Ozawa F, Soyama H, Yamamoto T, Yamamoto A. *Tetrahedron Lett*, 1982, **23**: 3383
- 70 Kobayashi T, Tanaka M. *J Organomet Chem*, 1982, **233**: C64
- 71 Ozawa F, Yamamoto A. *Chem Lett*, 1982, **11**: 865
- 72 Yamamoto A, Yamamoto T, Ozawa F. *Pure Appl Chem*, 1985, **57**: 1799
- 73 Uozumi Y, Arii T, Watanabe T. *J Org Chem*, 2001, **66**: 5272
- 74 Tsukada N, Ohba Y, Inoue Y. *J Organomet Chem*, 2003, **687**: 436
- 75 Couve-Bonnaire S, Carpentier J F, Mortreux A, Castanet Y. *Adv Synth Catal*, 2001, **343**: 289
- 76 Iizuka M, Kondo Y. *Chem Commun*, 2006: 1739
- 77 Fairlamb I J S, Grant S, McCormack P, Whittall J. *Dalton Trans*, 2007: 859
- 78 Murphy E R, Martinelli J R, Zaborenko N, Buchwald S L, Jensen K F. *Angew Chem Int Ed*, 2007, **46**: 1734
- 79 Feng Z, Chen B, Liu H. *J Macromol Sci Pure Appl Chem*, 1987, **A24**: 289
- 80 Yan Y, Zuo H, Jin Z. *React Funct Polym*, 1997, **32**: 21
- 81 Liu J, Zhang R, Wang S, Sun W, Xia C. *Org Lett*, 2009, **11**: 1321