均相光催化CO₂参与的羧化反应进展

吴中乾, 樊正宁, 席婵娟*

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

* 联系人, E-mail: cjxi@tsinghua.edu.cn

2020-04-17 收稿, 2020-05-21 修回, 2020-06-02 接受, 2020-06-29 网络版发表

国家自然科学基金(21871163, 91645120)资助

摘要 二氧化碳具有价格低廉、无毒、储量丰富和可再生的优点. 因此在化学反应中, 将二氧化碳作为C1合成子参与反应, 是一种对其进行利用的有效手段. 以二氧化碳为原料进行羧化反应, 生成丙烯酸、苯甲酸或其他高附加值的羧酸衍生物, 具有十分重要的研究意义. 利用二氧化碳进行的羧化反应通常有: (1) 使用较强的亲核试剂, 如格氏试剂、有机锂试剂; (2) 使用化学计量的金属还原剂; (3) 高温、高压等条件来活化在热力学和动力学都较为稳定的二氧化碳. 近10年来, 光催化/诱导的均相有机化学反应取得了长足的进步, 其具有反应条件温和、选择性高、绿色环保等优点. 本文主要对近几年来光催化二氧化碳参与的均相羧化反应进行介绍和总结. 考虑到机理研究在有机催化反应中的重要性, 本文将以反应中产生的不同种类的中间体为界分, 通过研究分析各种反应策略的相似与不同点, 介绍均相光催化二氧化碳参与的羧化反应.

关键词 二氧化碳, 均相光催化, 羧化反应, 中间体

随着人们对于环境和生态问题的逐渐重视, 有机化学家们逐渐认识到, 针对丰富而廉价的物质, 利用其开发绿色合成方法学尤为重要. 其中作为一种丰富、廉价、低毒且可再生的温室气体主要成分, 二氧化碳(CO₂)进入了化学研究者的视野中. 研究者逐渐认识到, CO₂是一种具有重要价值的C1合成子, 特别是在构建新碳碳键的官能团化反应中, 如不少具有生物活性的分子骨架中特殊位置的羧基结构可以通过CO₂的一步反应获得. 因此, 开发一系列基于CO₂分子作为关键试剂的羧化反应具有重要意义和发展前景^[1-3]. 然而, 将CO₂分子高效的转化、加成到目标分子上并不是一件简单的事情, 这是因为CO₂分子兼具热力学和动力学稳定性, 而对于这样分子转化需要提供额外的能量(如高温、高压)或者采用高活性的有机试剂^[4]. 尽管人们已经开发出包括使用格氏试剂、有机锂试剂和过渡金属

催化的有机锌试剂、有机锡试剂等与CO₂的羧化反应, 但这类反应普遍对于水、氧气非常敏感或者反应条件剧烈, 使用范围受到限制^[5-8].

在过去的10多年间, 越来越多的有机化学家将目光投向了光催化反应. 研究者认为, 光催化体系有其独特的反应优势: 易于获得具有高反应性的反应物质以跨越热反应难以跨越的反应能垒, 同时相较于加热反应而言更加节约能源^[9]. 随着研究的不断深入, 研究者使用光催化体系开发出一系列精彩的、具有高度区域和立体选择性的反应^[10-12]. 而在这一系列体系中, 以CO₂作为关键底物进行的一系列羧化反应, 更是充分展示了光催化反应的精彩之处. 与传统的热反应体系中的CO₂羧化反应相比, 光催化的羧化反应有如下的优点: (1) 避免了使用不稳定的强还原剂; (2) 大多数反应都在温和条件下进行; (3) 反应过程中及后处理降低了

引用格式: 吴中乾, 樊正宁, 席婵娟. 均相光催化CO₂参与的羧化反应进展. 科学通报, 2021, 66: 773-797

Wu Z Q, Fan Z N, Xi C J. Recent advances in homogeneous photocatalytic carboxylation incorporated with CO₂ (in Chinese). Chin Sci Bull, 2021, 66: 773-797, doi: [10.1360/TB-2020-0427](https://doi.org/10.1360/TB-2020-0427)

对于环境的影响^[13~18].

本文主要介绍近年来有机方法学领域光催化的CO₂羧化反应. 与按照底物类型进行分类的综述不同, 本文将从反应关键中间体的角度对于这一系列反应进行分类探讨(图1). 与热反应相比, 光催化反应的突出之处主要来自于其反应过程中的自由基过程. 因此, 从机理的角度出发, 以关键中间体的不同作为区分, 可以更加清晰地理解不同反应间的区别与联系.

从这一分类方式出发, 目前的光催化羧化反应大体上可以分为3类: (1) 底物与光催化剂之间发生电子转移过程, 形成相应的阴离子中间体后对CO₂分子亲核进攻, 实现羧化; (2) CO₂分子与光催化剂之间发生单电子转移(single electron transfer, SET), 形成CO₂自由基阴离子后, 对底物亲核进攻; (3) 过渡金属参与形成配合物后, 发生一系列光激发催化下的电子转移过程, 实现羧化反应. 此外, 也有以协同[4+2]机理实现的羧化反应. 本文引用的反应是近几年来典型的、具有开创性和代表性的工作. 通过对这些反应的介绍和探讨, 更加深入认识和理解该领域未来的发展和应用.

1 光驱动活性阴离子为关键中间体的羧化反应

尽管CO₂分子具有较高的热力学和动力学稳定性, 从分子结构来看电子云较高密度的分布在氧原子上, 因此中间的碳原子具有较高的亲电性. 当体系中的反应物可以转化为具有较强亲核性的碳、氮、氧阴离子结构时, 往往可以对CO₂分子的碳原子进行亲核加成反应, 断开一个正交的 π_3^4 大 π 键, 实现底物的羧化反应. 由此, 这一系列以活性阴离子为关键中间体结构的反应, 经过多年研究, 已经发展成为一类常见的利用CO₂实现羧化反应的策略.

1.1 碳阴离子中间体的羧化反应

1.1.1 烯烃产生碳阴离子中间体的羧化反应

在这一类反应中, 往往伴随着在原不饱和键碳上形成的碳阴离子, 这对于碳碳重键的双官能团化反应, 特别是形成两个新C-C键的反应中将会发挥巨大的作用. 而对于这类采用碳阴离子中间体进行的反应而言, 具有开拓性的工作是由西班牙加泰罗尼亚化学研究所Martin课题组^[19]实现的. 2017年, 该课题组^[19]报道了一例光催化条件下在CO₂气氛中的反应, 使用三氟代甲烷亚磺酸钠(CF₃SO₂Na)作为自由基前体, 实现了经由

图1 (网络版彩色)历经不同类型关键中间体的光催化CO₂的羧化反应

Figure 1 (Color online) Photocatalytic CO₂ carboxylation with different types of key intermediates

碳阴离子中间体的羧化反应, 对于烯烃类底物的双官能团化反应(图2(a)). 在这一研究中, 研究者采用Ir[III]配合物作为光催化剂, 在常温常压的环境中, 无需添加额外的强还原剂, 以高选择性、高效地实现了这一转化反应. 该反应有广泛的底物适用性, 对于各类官能团取代的烯烃都可以兼容, 同时反应中的自由基前体普适性也很高. 反应中CF₃SO₂Na以三氟甲基自由基(CF₃)的形式, 加成到双键上取代基较少的一侧, 而CO₂则以羧酸根(CO₂⁻)形式加成到双键上取代基较多的一侧.

对于这一反应而言, 从机理的角度来看, 是以一个光催化剂的三态循环作为机理循环的核心. 基态的Ir[III]配合物3受到可见光激发, 可逆地激发为Ir[III]*配合物, 然后与CF₃SO₂Na发生SET过程, 原有的Ir[III]*配合物得到一个电子形成Ir[II]配合物, 而CF₃SO₂Na裂解出三氟甲基自由基(F₃C·). 而后, 活性的三氟甲基自由基对于体系中烯烃5的碳碳双键进行反马氏加成, 得到烷基自由基6. 接着这个烷基自由基6与能量较高的Ir[II]配合物再次发生SET过程, 形成烷基阴离子7, 而Ir[II]配合物则回到最开始的能量较低的Ir[III]配合物, 进入下一循环. 烷基阴离子7对CO₂进行亲核加成, 得到最终的双官能团化产物8. 反应中烷基阴离子(碳阴离子)中间体的出现已经由同位素标记实验和计算化学的方法证实.

在这一方法学研究中, 反应体系兼容多种取代基的烯烃, 而反应中用到的CF₃SO₂Na同样可以置换为其他种类的自由基前体, 例如二氟代甲烷亚磺酸钠(CHF₂SO₂Na)和苄基三氟硼酸钾(ArCH₂BF₃K). 这样的置换大大拓展了这一反应对烯烃的双官能团化后的后续官能团转化反应类型, 扩大了反应的可用范围.

除多氟代甲基自由基可以对碳碳双键进行加成外, 有机化学家还发现了其他类型的自由基前体可以参与到这一类型的反应中. 2018年, 新加坡国立大学吴杰课

题组^[20]报道了一例非常精彩的方法学工作, 研究者在这一碳碳双键的双官能团化反应工作中, 不仅仅高效地实现了光催化的CO₂羧化反应, 同时构筑出具有重要意义的碳碳键或碳硅键(图2(b)). 从反应来看, 他们使用碳(硅)氢键/氢原子转移(hydrogen atom transfer, HAT)催化剂(C(Si)-H/HAT cat.)体系作为与碳碳双键反应的自由基前体, 反应中CO₂分子呈现为马氏加成区域选择性, 而烷烃/硅烷为反马氏加成的区域选择性。

从反应机理来看, 光催化剂2,4,5,6-四(9-咔唑基)-间苯二腈(2,4,5,6-tetra(9H-carbazol-9-yl)isophthalonitrile, 4CzIPN)受光激发为激发态, 而后与氢原子转移催

化剂中氮原子上的孤对电子间发生SET过程, 光催化剂得到一个单电子形成4CzIPN⁻阴离子自由基, 氢原子转移催化剂则形成氮阳离子自由基。这一种氮阳离子自由基可以与C(sp³)-H、Si-H键发生HAT历程, 自身得到一个氢原子形成四级铵, 而原有的C(sp³)-H、Si-H键则变为sp³杂化的碳自由基和硅自由基。随后, 自由基对烯烃9中的碳碳双键加成, 形成碳自由基中间体12。而后, 碳自由基中间体12与4CzIPN⁻阴离子自由基之间发生SET历程, 将光催化剂转为基态的同时, 自身成为碳阴离子关键中间体13。最后对CO₂分子亲核加成, 并以羧酸根阴离子形式14从四级铵攫取氢离子, 自

图2 (网络版彩色)光催化烯烃羧化-官能团化反应和机理。(a) CF₃SO₂Na为自由基前体;(b) HAT为自由基引物;(c) 二取代氧膦(HP(O)R₂⁴)为自由基前体

Figure 2 (Color online) Photocatalytic carboxylation-functionalization of olefins and mechanisms. (a) CF₃SO₂Na as radical precursor; (b) HAT as radical precursor; (c) HP(O)R₂⁴ as radical precursor

身转化为目标产物,同时使氢原子转移催化剂重新回到基态。

该研究揭示了在此类光催化的 CO_2 羧化反应中,在反应体系中构建出合适的HAT过程将有助于在反应体系中形成合适的自由基,推动反应的进行,同时实现一系列合成难度较高且具有重要合成价值的羧化产物。

2019年,四川大学余达刚课题组^[21]报道了一例使用二取代氧磷作为自由基前体实现的对于烯烃的双官能团化反应。4CzIPN作为光催化剂,实现了 CO_2 分子和二取代氧磷对烯烃的高区域选择性加成反应(图2(c))。

对于这一反应而言,从机理角度来看,同样是光催化剂4CzIPN受光激发,而后在碱的帮助下,与氧磷中的磷氢键发生SET历程,同时碱攫去磷氢键的氢原子,使之成为氧磷自由基。此时,激发态的光催化剂得到一个电子形成4CzIPN⁻阴离子自由基。随后,氧磷自由基对于碳碳双键15进行反马氏加成,在构建出碳磷键的同时,形成碳自由基中间体18。接着这一碳自由基中间体与4CzIPN⁻阴离子自由基之间发生第2次SET历程,形成碳阴离子关键中间体19,光催化剂重新回到基态。随后碳阴离子对体系内的 CO_2 分子亲核进攻,并被反应结束后的质子溶剂中和,得到目标产物17。他们发现了另一种在光催化体系中非常适宜的自由基前体:氧磷化合物,拓展了反应的应用范围。这说明,对于希望连接的官能团而言,可以找到适宜的官能团前体开发反应,而这也是开发新的有机方法学的关键所在。该反应开

拓了含磷氨基酸合成的新方法,相较于传统的以烯酰胺为底物的双官能团合成方法中存在的包括 β -羧基化、氢羧基化、直接还原在内的副反应,这一反应在氧化还原中性的条件下,高效地实现了对于烯烃的双官能团化反应,具有非常重要的意义。

1.1.2 稠环芳烃产生碳阴离子中间体的羧化反应

除了外加的带有负电荷的基团对于碳碳双键进行进攻可以形成带有碳阴离子的骨架结构外,还可以碳碳双键直接与外界富电子物质发生SET过程,以此得到一个单电子,形成 π_2^3 形式的 π 键,即原有的碳碳双键的碳原子分别成为碳自由基和碳阴离子,而后与 CO_2 分子发生进一步的反应。

1975年东京工业大学Tazuke课题组^[22]报道使用菲作为反应底物,以二甲基亚砜(DMSO)作为反应溶剂,在 CO_2 气氛中,使用 N,N -二甲基苯胺(DMA)作为单电子供体,实现了对于菲9,10位的碳碳双键的羧化反应(图3(a))。从报道的机理来看,菲20首先受到光激发为激发态的菲22,而后与DMA之间发生SET过程,形成 N,N -二甲基苯胺阳离子自由基(DMA^+)和9,10位碳碳双键得到一个电子的菲自由基阴离子23,菲自由基阴离子对 CO_2 分子进行亲核进攻,构建出羧基的碳碳键中间体24。最后,另一侧的碳自由基被外界的氢淬灭,得到最后的加成产物21。

在后续研究中,也有其他路径的反应机理被提出。有研究者认为,这一反应经过的是 CO_2 自由基阴离子机

图3 (网络版彩色)光催化羧化反应及机理。(a) 非光催化羧化反应;(b) 苯基季铵盐的光催化羧化反应

Figure 3 (Color online) Photocatalytic carboxylation and mechanism. (a) Photocatalytic carboxylation of phenanthrene; (b) photocatalytic carboxylation of benzyl quaternary ammonium salts

理^[23]。在这一机理中, DMA受到光照激发, 后与CO₂分子间发生SET过程, 在获得CO₂自由基阴离子的同时, DMA以DMA⁺的形式离去。而后, CO₂自由基阴离子对菲9,10位的不饱和碳碳双键进行亲核加成, 构建出羧基的碳碳键的同时, 另一侧碳原子形成自由基阴离子后, 被外界的氢淬灭, 得到最终的加成产物。对于上述两种机理而言, 并没有确证哪一种是正确的机理, 研究者认为, 在高能的紫外光激发体系中, 体系中的多种物质都有可能被激发, 历经不同的机理过程。这一点从最终目标产物产率不高, 各种形式的副产物比例较高的反应结果中也可以看出。

对于这一反应而言, 其进行的核心之处在于最开始的紫外光对于碳碳双键的激发过程。尽管在最早报道中只出现了菲类的稠芳环化合物底物, 但是随着后来研究的深入, 同样开发出诸如使用芳基乙烯作为底物的反应^[24]。当然这类反应的局限性也很强, 诸如最后一步淬灭碳自由基时会产生较多的副产物, 同时在这之前的光激发步骤中, 同样效率也不是很高。总地说来, 这一类反应提供了一个很好的研究思路, 但是较低的产率和较多的副产物大大限制了其使用范围。

1.1.3 苄位季铵盐产生碳阴离子中间体羧化反应

考虑这一类以碳阴离子中间体为关键反应, 不难想到, 光催化体系中可以出现各式各样的电子转移反应, 因此对于碳阴离子中间体的构造不应该只局限于从碳碳重键上进行构造。当离去基团从碳原子上离去时, 会留下一个碳阳离子, 但是如果在体系内设计出两次发生在该碳原子上的SET过程, 显然可以在目标碳原子上发生一次电性的反转, 实现碳阴离子中间体的构造。这样设计的方法学最早由余达刚课题组^[25]在2018年报道。这一反应使用了三氟甲磺酸阴离子(OTf⁻)作为平衡离子的苄基季铵盐作为反应底物, 在CO₂气氛和光照条件下, 在碳酸钠(Na₂CO₃)和碳酸铯(Cs₂CO₃)的混合碱条件下, 高效地实现了对于苄基季铵盐苄位的取代羧化反应(图3(b))。

从机理上看, 这个反应可以实现的核心原因是当三级胺从底物上离去后, 氮原子上具有孤对电子, 因此反应中出现额外的单电子转移循环, 对底物进行两次SET过程, 构建出碳阴离子中间体。该反应同样由Ir[III]配合物受光照激发得到激发态的Ir[III]配合物起始, 与体系中DMF发生SET得到一个单电子形成Ir[II], 而后Ir[II]与苄基季铵盐**25**发生第一次SET过程, Ir[II]配合物转为Ir[III]配合物, 而底物苄基季铵盐**25**上的三级胺离

去, 形成一个苄基自由基**27**。而后, 与一般的光催化剂循环不同, 该体系中的光催化体系并不会就此结束。由于三级胺氮原子上孤对电子易失去一个电子, 因此会单独与激发态的Ir[III]配合物发生一次额外的SET过程, 将Ir[III]配合物重新转化为Ir[II]配合物, 而三级胺则形成自由基阳离子。由此光催化剂可以再在光照条件下与之前获得的苄基自由基**27**再次发生SET过程, 形成苄基阴离子**28**, 对CO₂分子进行亲核进攻, 得到最后的苄位羧化取代产物**26**。

反应底物季铵盐可能会在体系中存在的碱的作用下, 形成少量的三级胺作为还原剂。形成的三级胺还原剂在催化循环中体现为单电子供体。该工作成功实现了光催化体系中所需要的两次SET过程^[25], 借此实现反应位点的C原子的极性反转: 将离去基团离去后形成的亲电性碳阳离子转化为亲核性的碳阴离子, 可以与CO₂分子之间发生亲核加成反应。这样的极性反转在有机合成中具有重要意义, 可以实现传统反应难以进行的官能团化反应。因此这一方法学不仅仅是第一次构造出对于sp³杂化碳的取代-羧化反应, 同样也在合成中有重要应用前景。

1.1.4 C-H键产生碳阴离子中间体的羧化反应

随着有机方法学的发展, 越来越多传统意义上难以实现的反应都可以通过新机理而实现。对于以碳阴离子为关键中间体的光催化羧化反应而言同样如此。从上文中来看, 传统上对于sp³杂化的碳原子而言, 需要连有特殊的取代基才可以实现碳阴离子的生成。然而, 随着研究的进一步发展, 人们发现在合适的反应条件下, 可以直接活化C-H键为碳自由基, 再历经SET过程, 将碳自由基转化为碳阴离子, 实现目标反应。

2019年, 雷根斯堡大学König课题组^[26]率先报道了一例通过活化sp³杂化的C-H键, 实现了光催化的CO₂羧化反应。4CzIPN作为光催化剂, 三异丙基硅基硅烷(*i*-Pr₃SiSH)作为HAT催化剂, 以较高的产率实现了对于芳基苄位sp³杂化C-H键的羧化(图4)。

从机理上来看, 这个反应出现了“反常规”的光催化循环: 光催化剂4CzIPN不直接进入光催化循环, 而是首先在光和硅基硫醇的作用下, 与底物之间发生氢交换反应, 原有的氢基取代基转化为底物的苄基取代基, 形成新的光催化剂4CzPEBN参与到光催化循环中。而后4CzPEBN受光激发进入第一个光催化循环, 在激发态与硅基硫醇间发生SET过程, 自身形成自由基阴离子4CzPEBN⁻的同时, 硅基硫醇形成自由基阳

图4 (网络版彩色)活化的 sp^3 杂化C-H键的光催化 CO_2 羧化反应和机理

Figure 4 (Color online) Photocatalytic carboxylation of activated sp^3 hybridized C-H bond

离子。而后硅基硫醇自由基阳离子被体系中的碱攫去质子, 形成硅基硫基自由基。接着, 硅基硫基自由基与底物 29 苄位的C-H键间发生HAT过程, 自身重新成为硅基硫醇封闭这一有机小分子催化循环的同时, 底物被转化为苄基自由基 31 。这一苄基自由基 31 与 $4CzPEBN^{\bullet-}$ 之间发生SET过程, 将其转化为基态 $4CzPEBN$ 封闭光催化循环的同时, 苄基自由基形成苄基阴离子 32 , 即碳阴离子中间体。最后, 碳阴离子对 CO_2 分子进行亲核进攻形成羧基阴离子 33 , 并被反应结束后的质子溶液中和, 得到苄位的羧化产物 30 。

该方法成功地实现对于一般 sp^3 杂化的C-H键的光催化 CO_2 反应, 不仅拓展了这一类羧化反应的范围, 同时由于反应中碳阴离子中间体对 CO_2 分子的亲核进攻独立于催化循环, 因此可以将这一方法学引申到其他种类的电性取代基上, 实现更多类型的光催化反应方法学。该类反应在反应策略和有机合成中有重要的应用, 为后续反应研究也奠定了基础。

1.1.5 亚胺产生碳阴离子中间体的羧化反应

与碳原子相似, 氮原子同样可以与碳原子形成双键, 即亚胺结构。与碳碳双键分子轨道的轨道系数在两个碳原子上均匀分布的情况不同, 亚胺这样的异核双键存在着分子轨道上轨道系数对于两种不同原子核的配分差异性, 由此也会造成其反键轨道能量和碳碳双键的反键轨道能量有所区别——这会使得外界单电子要进入双键的反键轨道, 形成自由基阴离子所需的

能量更高。尽管如此, 在光照条件下, 合适的光催化剂同样可以在激发态与亚胺的双键发生SET过程: 由于受到电负性影响, 获得的单电子将会主要定域在氮原子上, 形成氮阴离子中间体(阴离子自由基中间体), 而后再经历一次HAT过程之后, 就可以得到碳阴离子中间体。

对此, 余达刚课题组^[27]在2018年报道了以烯酰胺或者烯酰亚胺作为反应前体, 以可见光催化下的单电子还原过程为关键机理步骤, 形成了关键的碳阴离子中间体。借此实现了对亚胺或烯酰胺类型底物的氢羧化反应(图5(a))。在这一反应中, 研究者认为烯酰胺类型的底物会首先异构化为亚胺, 再通过单电子转移形成碳阴离子中间体。这一反应最为值得注意的地方在于对于烯酰胺类型底物的适用性, 相较于后续提到的仅能作用于亚胺类型底物的羧化反应, 该方法学显然有更广泛的底物适用性。

2018年, 宾夕法尼亚大学的Walsh课题组^[28]也报道了一例亚胺参与的SET过程所形成的氮阴离子自由基为关键中间体, 在氮原子 α 位实现的羧化反应。这一反应使用Ir(III)配合物作为光催化剂, 在 CO_2 气氛中, 以二环己基甲胺(Cy_2NMe)作为单电子供体, 实现了对于苄基亚胺的苄位羧化反应(图5(b))。从机理上来看, Ir(III)配合物首先受光照激发为Ir(III)*配合物, 而后从二环己基甲胺的孤对电子上攫走单电子, 将其转化为氮自由基阳离子, 自身被还原为Ir(II)配合物。能量较高的Ir

图5 (网络版彩色)以烯酰胺、烯酰亚胺和芳基亚胺为底物的光催化 CO_2 羧化反应。(a) 烯酰胺或亚酰胺的光催化 CO_2 羧化反应;(b) 芳基亚胺为底物的光催化 CO_2 羧化反应和机理

Figure 5 (Color online) Photocatalytic carboxylation of imines enamides and arylimines. (a) Photocatalytic carboxylation of imines and enamides; (b) photocatalytic carboxylation of arylimines and the mechanism

(II)配合物与苄基亚胺**38**的双键发生SET过程, 光催化剂被氧化, 重新成为Ir(III)配合物, 而碳氮双键获得一个电子, 成为自由基阴离子**40**. 这一自由基阴离子**40**与前述的氮自由基阳离子上的 α -H发生HAT反应: 由于氮原子的电负性高于碳原子, 因此氮原子上电子云密度高于碳原子, 故氢原子与氮原子相连接, 使得原有的负电荷呈现在芳基亚胺苄位的碳原子上^[29]. 而后进行碳阴离子**41**对于 CO_2 分子的亲核进攻, 实现中间体**42**中苄位碳原子的羧化, 并使用三甲基硅烷重氮甲烷

(TMSCHN_2)完成对于羧基的酯化保护, 最终得到了产物**39**.

该研究工作的精彩之处在于, 尽管第一步形成的是氮自由基阴离子中间体, 但是利用了碳原子与氮原子电负性不同的特点, 将原有的氮自由基阴离子中间体转化为碳阴离子中间体, 实现了更为重要的C-C键的构建, 延伸了原有分子的碳骨架. 从有机合成的角度来看, 这一反应实现了N原子 α -C的极性反转, 将原有的亲电性C原子转化为亲核性的C原子,

可以对CO₂分子进行亲核进攻. 这样的极性反转在有机合成中具有重要意义, 特别是对于N原子α位的官能团化反应.

1.2 氮阴离子中间体的羧化反应

与碳原子不同, 氮原子本身具有5个价层电子, 因此在有机分子的碳骨架上, 氮原子与碳原子之间会呈现出多种多样的成键方式. 另外, 由于氮原子本身电负性高于碳原子的特点, 对于处于分子碳骨架上的氮原子, 可以呈现为氮阴离子. 因此, 呈现出多种多样的以氮阴离子为关键中间体的方法学设计.

最为常见的获得氮阴离子的方法, 就是使用强碱攫取N-H键上连接的氢原子. 一般而言, 由于烷基胺的碱性较弱, 需要使用强碱才可以攫氢, 其中1,5,7-三叠氮双环(4.4.0)癸-5-烯(TBD)和三乙烯二胺(DABCO)为两种常见的碱试剂^[30]. 这一类方法学的开创性工作是由南开大学何良年课题组^[31]做出. 2017年, 该课题组^[31]报道了一例以β,γ-不饱和烷基胺和氟代烷基碘作为反

应底物, TBD作为强碱, 在可见光照射和CO₂气氛中实现了2-噁唑烷酮的高效合成和烯烃双官能团化: 即在氮原子上实现羧基化后, 与氮原子β位的碳原子进行五元环环化的同时, 对于γ位的碳原子进行官能团化(图6(a)).

从反应机理来看, 首先在CO₂气体的促进下, 强碱TBD攫取底物43氨基上的质子, 形成氮阴离子. 而后氮阴离子亲核进攻CO₂分子, 得到具有氨基甲酸酯结构的分子46. 同时, 由于碳碘键键能较低, 因此氟代烷基碘试剂受光激发发生碳碘键的均裂, 得到碘自由基(I·)和氟代烷基自由基(R_F·). 接着, 氟代烷基自由基从氮原子γ位对碳碳双键进行加成, 形成一个位于氮原子β位的碳自由基47. 由于氟代烷基碘试剂作为无需光催化剂即可被活化的底物, 因此这个反应不应被看作光催化氧化还原反应, 而应该归类为光促进的自由基链式反应. 因此, 在形成碳自由基后, 即发生了链引发反应后, 此碳自由基将与氟代烷基碘之间发生自由基交换的链增长过程, 得到β-碘代的氨基甲酸酯48. 最后, 将进行链终

图6 (网络版彩色)氮阴离子中间体的羧化反应和机理. (a) TBD促进CO₂参与的烯丙基胺羧化; (b) 钌催化CO₂参与的烯丙基胺羧化; (c) 钯催化CO₂参与的β,γ-不饱和烷基胺羧化

Figure 6 (Color online) Carboxylation reaction and mechanism through nitrogen anion intermediate. (a) TBD-mediated photocatalytic carboxylation of allyl amines; (b) Ru-photocatalytic carboxylation of allyl amines; (c) photocatalytic Pd-carboxylation of β,γ-unsaturated alkyl amines

止反应,即形成的碳自由基直接被碘自由基捕获,形成最终产物,完成链终止步骤.上述自由基链式反应过程将会形成 β -碘代氨基甲酸酯**48**,由于分子骨架立体结构的因素,导致的羧基与碘原子的空间位置相近,使得发生一个符合5-*exo-tet*规则的羧基氧阴离子对于碘原子的分子内 S_N2 反应,得到最后的环化产物,5位具有氟代烷基取代的2-噁唑烷酮**45**.

通过光催化的 CO_2 羧化反应形成2-噁唑烷酮的方式并不局限于这一例报道.2018年,余达刚课题组^[30]同样报道了一例钌配合物作为光敏剂的光催化反应,实现了使用偕二氟卤代物参与的2-噁唑烷酮的高效合成.在这个反应中,使用强碱DABCO,以多取代的 β,γ -不饱和烷基胺为底物,在标准大气压的 CO_2 气氛中,高效地实现了对于多种取代基底物的拓展(图6(b)).

从反应机理来看,这个反应和前一个反应非常相似.同样是使用强碱攫去底物**49**氨基上的氢离子,使之成为氮阴离子关键中间体.而后该中间体对 CO_2 分子亲核进攻,形成目标结构中的碳氮键**52**.随后的步骤就非常相似,依次经历SET过程形成自由基,自由基对于碳碳双键加成.最后,又经历一次SET过程,将由底物碳碳双键形成的碳自由基转化为碳阳离子**54**,随后发生分子内的环化形成最终产物**51**.对于这一类型的氮阴离子为关键中间体的反应而言,其机理基本是一致的,都是通过在强碱作用下生成的氮阴离子对 CO_2 分子亲核进攻以实现最为关键的碳氮键的构建.

在发展了上述合成二氟取代的2-噁唑烷酮策略后,余达刚课题组^[32]随后报道了在钯催化条件下,多取代的 β,γ -不饱和烷基胺类化合物与未活化的溴代烷烃和 CO_2 参与的多组分反应,可以有效得到烷基取代的2-噁唑烷酮类化合物.该合成方法不仅对各类烯丙基胺类化合物兼容性良好,同时对于各种环状溴代烷烃也能获得较优秀的收率,是对于之前两种合成含氟噁唑烷酮方法的有效补充(图6(c)).根据之前发现的可见光催化的钯催化报道,该课题组提出了以下机理:在可见光照条件下, $Pd(0)$ 本身可以吸收能量成为激发态的 $Pd(0)$ 络合物.随后其可以与溴代烷烃发生单电子转移反应,生成一价钯配合物与烷基自由基.与此同时,在TBD辅助下原位生成的氨基甲酸酯可以发生自由基与不饱和双键的加成,得到碳自由基中间体.该中间体随后与一价钯配合物再次发生SET,生成碳阳离子并释放出催化循环中的零价钯.最后,分子内的亲核环化形成烷基取代的2-噁唑烷酮.

虽然产物较为相似,且都经过了氨基甲酸酯中间体,但这3个反应的机理存在较大差别,体现了在有机合成中设计方法的多样性.

1.3 氧阴离子中间体的羧化反应

尽管氧原子与氮原子一样,同属有机结构中除碳原子外出现最多的其他元素的原子,但是其在分子的碳骨架上所体现出的成键性质和反应性质是不同的.氮元素和氧元素的电负性都比碳元素大,氧元素的电负性较于氮元素更大.因此在光催化体系中,氧原子的外层电子不是非常容易被攫取.同时由于和碳元素之间的电负性差值被进一步拉大,导致碳氧双键的键能较碳氮双键的键能有进一步增加,从分子轨道的角度来说,反键轨道的能量也进一步提高.因此上文中所提到的亚胺双键获得一个电子,形成自由基阴离子的过程,在碳氧双键的体系中很少发生.因此,除了与传统方式相同的通过攫取羟基上氢原子来获得氧阴离子的手段外,也需要设计出新的获得氧阴离子的方法.

通过攫取羟基上氢原子来获得的氧阴离子,在进行后一步与 CO_2 的反应时,往往直接通过氧阴离子对 CO_2 分子进行亲核进攻,得到碳酸酯衍生物.这一类反应通常可以在碱性条件下直接进行,热反应条件下相关的报道已经非常丰富了.

由此考虑设计出新的获得氧阴离子的方法.对于碳氧双键而言,由于其极性较大,因此往往会发生亲核试剂对于碳原子的亲核加成.当这一亲核加成步骤发生后, π 键的电子转移到氧原子上,自然形成了氧阴离子,可以发生后续反应.对此,在2012年,日本京都大学Murakami课题组^[33]报道了使用此历程实现的二氧化碳羧化环化反应. α -氨基酮作为反应底物,在太阳光的照射下和 CO_2 气氛中,以 N,N -二甲基乙酰胺(DMA)为溶剂,使用碳酸铯(Cs_2CO_3)作为碱,实现了胺甲基取代的五元环碳酸酯的合成.其中原有 α -氨基酮的氮原子上必须连有一个甲基,在反应结束后,此甲基转而以胺甲基形式与原来的酮碳原子直接相连(图7).

从反应机理来看,受光激发,底物**61**上与氮原子相连的甲基对羰基进行光催化的插入反应.插入完成后,甲基碳原子与羰基碳原子相连,形成具有高能量的含氮四元环**63**.而后,在 Cs_2CO_3 的帮助下,产生了氧阴离子**64**.随后,氧阴离子**64**对 CO_2 分子进行亲核进攻,形成碳酸酯阴离子**65**.最后由于四元环的不稳定性和分子

图7 (网络版彩色)以 α -胺基酮为底物的光催化 CO_2 羧化反应和机理
Figure 7 (Color online) Photocatalytic carboxylation of α -aminoketones

空间结构的促进: 符合5-*exo-tet*的分子内亲核进攻方式, 发生了分子内氧原子对C-N键的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应. 在进行最后的质子溶液处理后, 形成了具有碳酸酯结构的五元环产物62.

这一反应通过设计合理的协同插入步骤, 实现了分子内羰基向羟基的转化, 而后借此实现了重排后的五元环碳酸酯结构的合成. 尽管氧阴离子形成的直接步骤同样是利用碱对羟基进行攫氢步骤, 但是由于后续重排步骤的存在, 一步反应中改变了分子的碳骨架结构, 在合成中具有重要意义.

2 光驱动 CO_2 阴离子自由基为关键中间体的羧化反应

尽管 CO_2 分子一直被认为有着较高的热力学和动力学稳定性, 但这并不意味着 CO_2 分子不能发生化学反应. 相反, 由于 CO_2 分子本身被两个正交的 π_3^4 大 π 键呈桶状包裹, 因此极易接收外界转移的电子到分子的反键轨道上, 形成自由基阴离子结构. 在形成此结构后, 有一个桶状的 π_3^4 大 π 键被破坏, 分子转变成折线型, 碳原子上有一个 sp^2 杂化轨道突出, 具有较好的亲核性, 可以由此发生一系列反应. 而光催化体系往往是最容易发生SET过程的体系之一: 20世纪90年代, 大阪大学Yanagida课题组^[34]发现, CO_2 可以在三乙胺和低聚苯的存在下, 被紫外线还原为甲酸, 而在机理研究中进一步证明了光体系中 CO_2 自由基阴离子的出现. 在此基础上, 研究人员已经开发出一系列以 CO_2 自由基阴离子为关

键中间体的反应.

2.1 烯烃的氢羧化反应

对 CO_2 自由基阴离子而言, 由于在碳原子上有存在于未成键的 sp^2 轨道的一对孤电子, 使得其分子构型为折线型. 考虑到碳原子本身的电负性较弱, 核外孤对电子变形性较好, 因此这个自由基阴离子有较好的亲核性. 而正如上所述, 碳碳双键易受到外界具有亲核性阴离子的亲核进攻, 显然, CO_2 自由基阴离子可以在这种情况下对碳碳双键直接进行亲核加成.

这一类反应在2017年由麻省理工学院Jamison课题组^[35]报道. 从反应本身来看, CO_2 分子对于苯乙烯类衍生物底物进行反马氏加成, 而双键的另一端则与氢原子相连接. 对于这一类苯乙烯衍生物有着很广的使用范围: 对于有着 α 或 β 取代基的多取代底物, 均可以以较高的产率和非常高的反应控制性(单-双羧基化产物比例)得到目标产物68(图8(a)).

从机理上来看, 这个反应并不复杂. 反应使用了三联苯(*p*-Terphenyl)69作为光催化剂, 在反应中进行两次催化循环. 在第一次催化循环中, 在受到光激发后, 光催化剂可以先与1,2,2,6,6-五甲基哌啶(1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine, PMP)发生SET过程, 在将PMP转化为自由基阳离子的同时, 自身得到一个电子, 成为能量较高的自由基阴离子. 接着自由基阴离子对 CO_2 分子发生还原性SET过程, 将其转化为 CO_2 自由基阴离子. 而后具有亲核性的自由基阴离子对碳碳双键67进行反马氏

加成,在芳环的苄位形成碳自由基.由于光催化循环在反应中仅用于向底物分子提供单电子,因此光催化循环进行的反应进度不与底物所进行的反应进度直接相关——即在单个底物进行的反应中,可以发生多次光催化循环.就这样,在第二次光催化剂参与的光催化循环过程中,同样可以提供一个单电子到已经形成苄基自由基**70**的底物上,使之成为苄基阴离子**71**.最后苄基阴离子被质子淬灭,得到最后的氢羧化加成产物**68**.

该课题组在机理研究过程中发现,体系中加入的PMP和水在反应中有非常重要的作用.PMP可以作为一单电子给体,推动自由基阴离子形态的光催化剂形成,促进反应进行.而对于反应中额外加入的水而言,他们通过同位素标记的方法确证了最后对于苄基阴离子的质子化步骤是由体系中加入的水完成,而不是终止反应时加入的水完成的.因此在体系中额外加入的水不仅没有抑制自由基反应的进行,反而促进了整个反应的推进.尽管像这样的水在自由基反应中的运用,与传统认知中对于水分子在自由基反应中的作用是不太相符的,但这样的使用水直接参与反应的例子在光催化体系中已经有越来越多的例子.

尽管从目前的报道来看,这一方法学只能实现对于苯乙烯衍生物类底物的羧化反应,因此反应范围受到一定限制.但是,其彰显了有机光化学反应可以通过反应设计实现多种多样的反应目的.这一例子表明,过去所有类似底物的羧化反应报道都是基于过渡金属催化或过渡金属催化与光催化相结合的.Jamison课题组^[35]展示了在体系中加入不同的氧化型或还原型的添加剂,通过改变光催化过程中SET过程的电子流动方向,实现一些直观上认为难以进行的反应的构建.

2.2 烯烃的杂原子加成-羧化反应

正上所述,可以通过改变光催化体系内部SET过程的电子流向,实现CO₂自由基阴离子的构造,并使之以反马氏加成的方式亲核进攻碳碳双键.在进攻完成后,另一侧的碳原子则表现为碳自由基.这难免让有机化学家开始考虑,可以减缓第二次光催化循环导致的SET过程在底物上的发生,同时不在体系内加入水作为质子供体.在这样的情况下,另一侧的碳自由基可以表现出自由基的反应性质,与体系内的其他底物反应,实现对于碳碳双键的双官能团化反应.

2017年,余达刚课题组^[36]开创性地报道了在光催化体系中,使用取代烯烃、芳基硫醇作为反应底物,在

CO₂气氛中,以高产率得到β-硫代酸**73**.其中,CO₂分子处于反马氏加成一侧,而烷基硫醇处于另一侧.由于反应中使用了三氯化铁(FeCl₃)作为催化剂,同时体系内有兼具配位性和还原性的硫醇存在,因此进行了多个控制实验以确证反应历程.研究发现,体系中C-C键的形成确实早于C-S键的形成,这意味着CO₂参与的羧化步骤首先发生,控制了加成反应的区域选择性.接着,作者考虑到硫醇和铁盐之间的配位性以及之前的实验报道^[37],提出了体系在叔丁醇钾(*t*-BuOK)的促进下,由FeCl₃和硫醇(巯基阴离子)形成的配合物的存在,一种类似于[Fe₄S₄(SR)₄]²⁻形式的配合物(图8(b)).

在此基础上,提出反应机理:在Fe/S配合物形成后,这一配合物或被可见光光照激发,发生配合物与CO₂分子之间的SET过程,配合物中的巯基阴离子以巯基自由基的形式解离出来,CO₂分子形成CO₂自由基阴离子.而后就正常发生CO₂自由基阴离子对于双键**72**的反马氏加成,形成碳自由基**74**.碳自由基**74**可以捕获体系中较为稳定的巯基自由基,形成目标产物中的C-S键.最后经由反应结束后的淬灭、质子化过程,得到最终的羧化-加成产物**73**.

这个三组分反应以非常高的原子经济性适用于芳基烯烃类底物和丙烯酸酯类底物.同时也对光催化的官能团化反应提供了一种新的尝试思路:使用非光活性的催化剂与底物形成配合物分子,而后利用新的配合物分子可能存在的光活性,实现反应中催化循环的进行.这样设计反应的优点在于,尽可能避免水氧敏感且价格较高的过渡金属催化剂或光催化剂对于反应效果的影响.以本反应为例,使用的试剂均为实验室中很常见的金属盐和强碱试剂,在经济效益和使用性上有较高的优势.遵循这一思路,考虑到一般配合物的电子组态,可以考虑第四周期中诸如Mn、Fe、Co或其他被分类为“软酸”的处于d区中部的过渡金属元素进行尝试:这些过渡金属的金属盐容易在实验室中获得,且价格大多并不昂贵.同时这些过渡金属元素在与包括P、S在内的p区元素形成配合物后,往往受到电子云的高度变形性和电子排布较为复杂等因素的影响,容易在光激发下改变本身的电子组态,与外界底物发生SET过程,推动自由基反应的进行.借此,可以实现经由特殊反应历程的自由基加成反应.

2.3 胺的α-羧化反应

正如上所述,在碳骨架上含有氮原子的分子,特别

图8 (网络版彩色)以 CO_2 阴离子自由基为关键中间体的光催化羧化反应和机理。(a) 芳基烯烃的反马氏羧化反应及机理; (b) 烯烃与 CO_2 双官能化反应及机理; (c) 胺的 α -羧化反应及机理

Figure 8 (Color online) Photocatalytic carboxylation reaction and mechanism by CO_2 anion free radical. (a) Photocatalytic anti-Markovnikov carboxylation of aryl olefins and mechanism; (b) photocatalytic thiocarboxylation of olefins and mechanism; (c) photocatalytic α -carboxylation of alkyl amines and mechanism

是在氮原子的 α 碳原子上连有氢原子的分子, 往往可以在光催化体系内表现出与寻常分子不相同的电子转移性质。因此, 这一类分子由于其往往可以在氮原子上发生SET过程, 使得可以促进催化反应的进行, 或者在分子传统意义上的非活化位实现官能团化反应。对于这一类反应而言, 其最为经典的反应历程即是: 含氮原子分子在激发态的光催化剂作用下, 发生氧化性的SET过程, 失去氮原子孤对电子上的一个电子, 成为氮自由基阳离子。此时由于正电荷的出现, 使得 α -碳原子上的C-H键酸性进一步增强, 非常容易被体系内的碱攫氢, 这样让 α -碳原子形成亚甲基自由基。

基于这一光催化体系中的经典反应历程, 有机化

学家开发了大量这一体系中 α 官能团化反应, 其中就包括羧基化反应, 将体系内可以形成的 CO_2 自由基阴离子与由烷基胺形成的亚甲基自由基相结合。这一反应的经典设计同样由Jamison课题组^[38]于2017年报道。在紫外光照条件下, 利用三联苯(*p*-terphenyl)作为光催化剂, 底物胺通过单电子还原历程, 实现了 CO_2 气氛中的 α 羧化反应。从反应结果来看, 是在氮原子的 α 位发生了光催化的C-H键活化, 从易于获得的多取代胺开始, 以高区域选择性得到了多取代的 α -氨基酸**76**(图8(c))。

从机理角度来说, 三联苯的光催化循环连接了碳自由基和 CO_2 自由基阴离子的形成。经由上文提到的与烷基胺相关的光催化经典历程, 底物胺与激发态的三

联苯依次通过SET、攫氢步骤,形成了亚甲基碳自由基**78**。同时得到的一个电子形成自由基阴离子的三联苯是一个强单电子还原剂,它将一个电子转移到 CO_2 分子上,在使得体系内形成 CO_2 自由基阴离子的同时,自身转变为基态的三联苯,封闭了光催化循环。而后亚甲基碳自由基和 CO_2 自由基阴离子偶联,在氮原子的 α 位构建出新的C-C键,最后使用质子中和羧基阴离子得到目标羧基化产物**76**。

这个反应的经典之处在于开辟了利用自由基途径将 CO_2 分子转化为 α -氨基酸中羧化源的新途径。这一反应对于多取代胺类的底物有较好的适用性和产率。同时,对于结构较为复杂的烷基胺底物而言,由于反应条件较为温和,反应过程中不涉及强酸强碱的加入,因此反应的产率和区域选择性在面对复杂分子时依旧可以保持非常高的状态,使得其可以被用于重要的药物分子的合成中,例如对于抗血小板活性分子Ticlopidine的选择性羧化。这一反应可能将在具有 α -氨基酸结构的重要生物活性分子的合成中展现出非常重要的意义。

3 光与过渡金属协同催化的羧化反应

过渡金属催化的有机反应是目前有机方法学研究领域内研究历史最悠久、研究最深入的方向之一。从最经典的钯催化氢化体系开始,人们已经开发出数以万计的基于过渡金属的不同官能团化反应。过渡金属催化体系中往往形成各式各样的配合物结构,这些配合物具有与一般有机物结构不同的电子排布方式,因此在光催化体系中往往表现出与传统光催化不同的催化历程和结果。基于这样的背景,有机化学家们已经开发出一系列传统光催化所不能做到的 CO_2 光催化羧化反应。

3.1 C-H键活化的羧化反应

在近十几年来,关于C-H键活化的研究成为方法学领域具有前景的研究方向之一。对于C-H键活化反应的研究,大多数是过渡金属参与的催化反应并需要有导向基团,才可以在底物的特殊位置实现官能团化。同样,在 CO_2 参与的C-H活化反应中也受限于这一点。随着对于反应物官能团化的区域选择性和产率的要求逐渐提高,研究者逐渐发现继续使用原有的过渡金属催化体系时,往往需要进行大量的过渡金属和配体筛选,需要采用结构复杂且昂贵、难以合成的配体才可以进行^[39,40]。因此,有机化学家开始进行光催化体系和

过渡金属催化体系相结合下的C-H键活化研究^[41]。

2016年,Murakami课题组^[42]报道了在紫外光照射下,铜配合物和酮作为共同的催化剂,对于烯丙基 sp^3 C-H键的羧化反应。从反应结果来看,这一反应在保持了很高的TON值的同时,对于取代烯烃底物有很广泛的适用性,可以形成一系列不同取代基的 β - γ 不饱和羧酸。由于反应中使用了铜配合物和酮作为催化剂参与到反应中,机理可能因此变得较为复杂,因此研究人员在进行控制实验并结合之前的研究结果后,提出经由高烯丙醇中间体的自由基反应机理(图9(a))。

反应中,酮首先受紫外光激发,激发态的羰基氧致使底物**79**烯丙基位的C-H键发生均裂,与裂解的氢原子相连接。形成的羟基 α 位自由基与被攫去烯丙位氢原子而形成的烯丙基自由基发生偶联,形成高烯丙醇**84**。由于分子张力,这是一种能量较高的分子结构。然后该醇分子的羟基与叔丁醇铜($t\text{-BuO}[\text{Cu}]$)发生酸碱反应,在释放出叔丁醇的同时,得到醇铜化合物**85**。接着发生分子内的 β -消除反应,在释放出酮的同时,得到了烯丙基铜中间体**86**。该中间体**86**中由于C-Cu键的存在,使得 CO_2 分子对其进行1,2-插入,氧原子与铜原子相连,并构建出羧化的C-C键。最后,这一铜配合物**87**与叔丁醇钾发生转金属反应,在得到前述步骤所需的叔丁醇铜的同时,产物以羧酸钾盐**88**的形式被释放出来,得到了最终的羧化产物**82**。

研究者认为,机理中存在的酮循环和铜循环共同构建了整个反应,与之前报道的使用钴催化实现的热反应条件下的烯丙基羧化反应不同,这一反应中铜参与的C-C键的断裂、构建过程是反应机理的核心步骤,也是反应在光照条件下进行的关键。同样值得注意的是,铜元素参与的反应时常会有自由基历程,这是因为铜本身 $[3d^{10}4s^1]$ 的价层电子排布,使得其可以通过+1和+2价之间的变价,实现单电子转移。因此,在进行这一类涉及过渡金属参与的光催化反应时,往往可以考虑使用铜配合物参与反应。

受到紫外光激发的酮不一定仅仅会对C-H键进行插入反应。同样,在一定条件下,发生了对于碳氢键的HAT步骤之后,不会发生后一步碳碳键的偶联反应,转而以两个独立的碳自由基中间体存在,之后自由基中间体可以与过渡金属发生配位与偶联。对于历经这样机理的C-H键活化反应,2019年Murakami课题组^[43]使用镍配合物作为过渡金属催化剂,实现了对于苄位C-H键的活化羧化反应(图9(b))。

图9 (网络版彩色)C-H键活化的光催化羧化反应。(a) 烯丙基C-H键活化羧化反应和机理; (b) 苄基C-H键活化羧化反应和机理

Figure 9 (Color online) Photocatalytic carboxylation by C-H bond activation. (a) Photocatalytic carboxylation of allylic C-H bonds and mechanism; (b) photocatalytic carboxylation benzyl C-H bond and mechanism

从反应结果来看, 这个反应与该课题组先前的C-H键活化形式的羧化反应区别并不大, 其差异在于机理过程。在激发态的酮对于C-H键发生HAT过程后, 由于形成的碳自由基处于苄位, 因此自由基 93 的稳定性较高, 不易与其他自由基(例如 92)发生偶联反应。因此, 苄位的碳自由基 93 可以直接对 $\text{Ni}(0)$ 进行加成, 形成 $\text{Ni}(\text{I})$ 配合物 94 。随后 CO_2 分子对于这一配合物 $1,2$ -插入, 形成连接羧基官能团的新碳碳键 95 。最后得到光催化

剂循环给出的单电子, 发生还原消除并被中和, 得到最后的羧化产物 90 。尽管两个反应在形式上非常类似, 但使用不同过渡金属催化剂而出现机理不相同的情况。

3.2 卤代烃和类卤代烃的羧化反应

以卤原子或者碳卤键为基础的反应, 是有机化学中最为基础的官能团转化反应之一。这一类反应的重要之处在于卤原子在有机分子中的丰富性。大量商业

可得的合成原料含有卤原子, 同时许多重要的天然产物同样含有卤原子. 因此, 广泛开发针对于卤原子的高效率的官能团转化反应, 在有机合成中具有非常重要的意义. 对于这一类官能团转化反应, 除去最为基本的以简单分子作为反应试剂实现的取代和消除反应外, 有机化学家同样开发出一系列非常精彩的使用过渡金属催化的反应: 在这些反应的研究中, 碳卤键往往在过渡金属催化体系中可以表现出非常好的反应性, 这是因为碳卤键本身键能不高的同时, 碳原子和卤原子(除氟原子外)均对于过渡金属有较好的配位性, 使得碳卤键对于过渡金属的氧化加成很容易发生, 推动整体反应的进行.

诚然, 从之前的报道来看, 在过渡金属催化体系中实现的对于含卤原子底物的羧化反应已经有较多的报道^[44,45], 这些反应使用了包括锌、锰、镍在内的过渡金属. 然而, 作为基础学科的研究, 在有机方法学的研究和开拓过程中, 不应该以之前有过报道作为理由而止步不前. 东京工业大学Iwasawa课题组^[46]在2017年报道了一例使用醋酸钯($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)作为过渡金属催化剂, 在光照体系中实现的对于芳基卤化物的羧化反应. 这一反应使用了商业可得的常见配体, 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos). 同时, 在体系内增加了碳酸铯(Cs_2CO_3)、*N,N*-二异丙基乙胺(*i*- Pr_2NEt)作为添加剂, 并且在反应结束后直接使用三甲基硅重氮甲烷(TMSCHN_2)/乙醚-甲醇(Et_2O - MeOH)对于产物进行原位酯化, 得到该反应最终的羧酸酯产物(图10(a)).

从机理分析来看, 首先 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 在XPhos的作用下, 发生还原反应, 形成 $\text{Pd}(0)$ 为中心原子的配合物. 接着芳基碳卤键 $\mathbf{97}$ 对其进行氧化加成反应, $\text{Pd}(0)$ 同时被氧化为 $\text{Pd}(\text{II})$. 接着, 这一新配合物 $\mathbf{99}$ 可以经由两种机理路径, 得到 $\text{Pd}(\text{I})$ 的芳基羧酸配合物 $\mathbf{101}$. 路径a中, CO_2 分子对碳钯键进行1,2-插入, 形成 $\text{Pd}(\text{II})$ 的芳基羧酸配合物 $\mathbf{100}$, 接着配合物得到一个电子使卤原子以阴离子的形式从配合物上离去, 得到 $\text{Pd}(\text{I})$ 的芳基羧酸配合物中间体 $\mathbf{101}$. 路径b中, CO_2 分子首先对 $\text{Pd}(\text{II})$ 配位, 而后配合物 $\mathbf{103}$ 得到一个电子使卤原子以阴离子形式从配合物上离去, 得到 $\text{Pd}(\text{I})$ 的配合物. 随后, 配位在 $\text{Pd}(\text{I})$ 上的 CO_2 分子对于芳基碳钯键进行迁移插入, 得到 $\text{Pd}(\text{I})$ 的芳基羧酸配合物 $\mathbf{101}$. 最后, 配合物 $\mathbf{101}$ 得到一个电子使芳基羧酸阴离子 $\mathbf{102}$ 从该配合物上脱离, 并被 TMSCHN_2 酯化为最终产物 $\mathbf{98}$. 而 $\text{Pd}(\text{I})$ 重新回到 $\text{Pd}(0)$ 的状态, 封闭整个催化循环.

在整个机理过程中, 一共有3次SET过程使得配合物得到一个电子, 促使配体以阴离子形式从配合物上离去. 而这3次SET过程中, 配合物作为单电子受体, *i*- Pr_2NEt 作为单电子给体, 光催化循环作为将单电子从单电子给体中转移出来的中介过程. 这一过程就是在前文中所提到的三级胺添加剂可以在光催化体系中表现出单电子给体的性质, 并与体系内的关键中间体发生种类多样的SET过程.

尽管Iwasawa课题组^[46]开发的这一方法学实现了对于芳基卤代物的羧化反应, 但是同样具有局限性: (1) 只能实现对于芳基类底物的转化反应, 而对于有机分子中更为丰富的烷基类的底物则不能发生反应; (2) 卤原子取代基只限于氯原子和溴原子, 需要进一步进行扩充.

对此, König课题组^[47]在2017年报道了在Ni-光催化体系中, 实现了对于溴原子、三氟甲磺酸基团取代的烷基底物的羧化反应. 在反应体系中使用4CzIPN作为光催化剂, Hantzsch酯(Hantzsch ester, HEH)作为单电子供体, 2,9-二甲基-1,10-菲罗啉(neocuproine, NC)作为配体. 研究者以高产率进行了丰富的底物拓展(图10(b)).

在反应机理研究中, 研究者发现溴化镍-乙二醇二甲醚络合物($\text{Ni}^{\text{II}}\text{Br}_2\cdot\text{glyme}$)会与NC发生配体交换反应, 成为 $\text{Ni}^{\text{II}}\text{Br}_2\cdot\text{NC}$. 与此同时, 荧光淬灭实验和电化学实验证明了HEH是激发态的光催化剂发生快速还原性的单电子转移所必须的电子给体, 是反应中单电子流动的起始点. 就此, 提出了反应机理: 反应中光催化剂存在着一个独立循环, 4CzIPN被激发为4CzIPN*后, 与HEH之间发生SET历程, 形成4CzIPN⁻. 这一自由基阴离子的还原电势($E_{1/2}(\text{P}/\text{P}^-) = -1.21 \text{ V vs. SCE}$)小于 $\text{Ni}(\text{II}/\text{I})$ 配合物约 -1.20 V 的电势, 因此可以在体系内作为单电子给体. 同样, 由于这是一个独立的催化循环实现的, 因此其给出的电子量也不被底物量直接限制, 可以在过渡金属参与的循环中作为不受限的单电子给体. 在主循环, 过渡金属和底物共同进行的催化循环中, 首先通过配体交换过程, 过渡金属催化剂转化为 $\text{Ni}^{\text{II}}\text{Br}_2\cdot\text{NC}(\text{Ni}^{\text{II}}\text{Br}_2\cdot\text{L})$, 而后被4CzIPN⁻所给出的电子还原形成 $\text{Ni}(0)\text{L}_n$ ^[48]. 接着与底物 $\mathbf{104}$ 发生氧化加成, 得到 $\text{Ni}(\text{II})$ 的新配合物 $\mathbf{106}$. 由于Ni元素同样存在+1化合价, 因此新的 $\text{Ni}(\text{II})$ 配合物同样可以被4CzIPN⁻单电子还原, 得到 $\text{Ni}(\text{I})$ 的配合物 $\mathbf{107}$. 研究者认为, 在这一过程中可能会有能量的耗散. 而后, CO_2 分子直接对碳镍键发生1,2-插

图 10 (网络版彩色) 芳基卤化物和烷基卤化物(类卤化物)的光催化 CO_2 羧化-取代反应。(a) 芳基卤化物的羧化反应及机理; (b) 溴或三氟甲磺酸基取代底物的羧化反应及机理; (c) 生物活性分子MCPB的合成

Figure 10 (Color online) Photocatalytic carboxylation of aryl halides and alkyl halides. (a) Photocatalytic carboxylation of aryl halides and mechanism; (b) photocatalytic carboxylation of alkyl bromines or trifluoromethanesulfonic acids and mechanism; (c) synthesis of bioactively molecular MCPB

入, 得到烷基羧酸的Ni(I)盐**108**。最后, 进一步的SET使产物以烷基羧酸阴离子的形式离去, 而Ni(I)配合物则重新回到了Ni(0)配合物, 封闭了过渡金属的循环。

对于这一反应, 由于其在适用于烷基底物的同时, 也可以使用三氟甲磺酸阴离子作为离去基团, 因此大

大拓展了这一反应的应用范围。课题组运用了该方法, 在生物活性分子MCPB的合成中, 高效地完成了羧基的引入, 缩短了反应步骤, 仅用两步就完成了从商业可得的原料到最终产物的合成(图10(c))^[47,49]。

由此可见, 光催化剂在以过渡金属催化为主体的

反应体系中常常扮演着促进单电子循环的角色, 通过单电子转移实现过渡金属的变价, 推动过渡金属催化循环的进行。

随着有机方法学研究的发展, 研究人员逐渐意识到, 在过渡金属催化反应中, 往往会出现稳定的C-H键在过渡金属的作用下发生断裂和重组的过程。这样独特的机理过程在具有创造性的研究人员手中, 将会发展出精彩的有机反应。2019年 Martin课题组和König课题组^[50]共同报道了一例具有高度区域选择性的远程羧化反应。这一反应以具有溴代烷烃作为反应底物, 在镍协同的光催化体系中利用不同配体分别实现了形式上对于苄位的C(sp³)-H的活化羧化反应和对于溴代烷烃末端甲基的C(sp³)-H的活化羧化反应。当然, 因为反应从机理的角度来看, 还是以碳溴键的活化取代为反应进行的关键步骤, 因此将这一方法学归类于卤代烃的

羧化反应中(图11)。

这一反应的机理过程并不复杂。同样通过配体交换过程, 过渡金属催化剂转化为Ni^{II}Br₂, 而后被4CzIPN⁻所给出的电子还原形成Ni(0)L_n。接着底物112的碳溴键对Ni(0)发生氧化加成的同时, 溴阴离子离去, 形成Ni(II)形式的阳离子配合物115。而后经过形式上如116的过渡结构, 氢原子以Ni(II)为媒介在烷基链骨架上发生了一次1,2-迁移。接着, 迁移后形成的配合物117与光催化剂循环之间发生一次SET过程, 被单电子氧化为Ni(I)配合物118。而后CO₂分子进行插入配位形成Ni(I)配合物119。这一配合物再次与光催化剂循环之间发生一次SET过程, 产物以羧酸阴离子的形式从配合物上解离, 并被质子中和为产物114, 而Ni(I)配合物则重新回到Ni(0)的状态。

当然, 卤代烃的种类并不局限于卤代烷烃和卤代

图 11 (网络版彩色)镍协同的光催化远程羧化反应及机理

Figure 11 (Color online) Remote photocatalytic carboxylation incorporated with nickel catalyst

芳烃, 随着研究的深入, 人们同样开发出卤代烯烃的取代羧化反应. 2019年, 冯超课题组^[51]报道了一例结合钯催化体系的氟代烯烃的光催化羧化反应. 偕二氟取代的芳基乙烯衍生物作为反应底物, 二氯化钯/三苯基膦($\text{PdCl}_2/\text{PPh}_3$)作为过渡金属催化体系, 实现了对处于芳基反位的氟原子的取代羧化. 该反应普遍以较高的产率和立体选择性(*Z/E*型比例)得到目标产物(图12).

从反应机理的角度来说, 反应同样出现了*N,N*-二异丙基乙胺(*i*- Pr_2NEt)和光催化剂之间的SET过程. 将一个单电子转移给了激发态的光催化剂, 使得原有的 $\text{Ir}[\text{III}]^*$ 转为 $\text{Ir}[\text{II}]$ (这一过程可参见图10(a)). 以 $\text{Ir}[\text{II}]$ 形式存在的光催化剂与底物120之间发生了一次SET过程, 在自身重新转化为基态光催化剂的同时, 底物得到一个电子并失去一个氟离子, 形成 sp^2 杂化的碳自由基123. 值得注意的是, 这一步形成的 sp^2 杂化的碳自由基是去手性的. 而后, 碳自由基123对由 $\text{PdCl}_2/\text{PPh}_3$ 形成的 $\text{Pd}(\text{O})\text{L}_n$ 配合物进行加成, 在构筑碳钯键的同时, 形成了 $\text{Pd}(\text{I})$ 配合物124. 随后, CO_2 分子对配合物进行配位后, 对碳钯键进行迁移插入, 构筑了目标产物中羧化的碳

碳键并形成氧钯键126. 最后, 光催化剂循环中的 $\text{Ir}[\text{II}]$ 可与这一配合物之间发生SET过程, 产物122通过单电子还原消除从配合物上脱离下来, 而 $\text{Pd}(\text{I})\text{L}_n$ 的配合物重新回到 $\text{Pd}(\text{O})\text{L}_n$ 配合物形式, 进入下一个催化循环.

这一反应选择性的来源于 sp^2 杂化的碳原子与 $\text{Pd}(\text{O})\text{L}_n$ 配合物的配位过程, 对偕二氟取代的烯烃而言, 其另一侧的取代基 R^1 和 R^2 的空间位阻是存在区别的. 由于这一形成碳钯键的过程是可逆的, 因此趋向于形成热力学较为稳定的配合物, 较大位阻的 $\text{Pd}(\text{I})\text{L}_n$ 将处于较大取代基芳基(R^1)的反位, 而保留在底物上的氟原子则会出现在 R^1 的顺式位置. 同时, 由于这样的位阻效应为碳碳双键的两侧取代基之间的互相关系, 因此较碳碳单键连接的取代基之间的位阻关系而言, 位阻对于构型的影响被进一步提高, 使得这一反应对于绝大部分底物都可以以较高的立体选择性(*Z/E*型比例)获得目标产物.

3.3 烯烃和炔烃底物的羧化反应

同样可以预期的是, 在过渡金属参与的光催化羧

图12 (网络版彩色) 钯协同的光催化偕二氟代烯烃的高效单取代羧化反应

Figure 12 (Color online) High-efficiency photocatalytic mono-substituted carboxylation of difluoroalkenes incorporated with palladium catalyst

化反应中,对于碳碳重键的直接羧化是方法学的研究热点之一。从目前的报道来看,对于碳碳双键的羧化已经开发出通过调整反应添加剂以实现的马氏/反马氏加成反应,而对于碳碳三键而言,其报道的为 E 型的氢-羧化加成产物。

对于碳碳双键的加成反应而言,人们往往关注的是所开发的方法学的区域选择性,以及是否能同时开发出具有相反区域选择性的高效加成反应。对此,König课题组^[52]在2018年报道了具有高度区域选择性的碳碳双键羧化反应:同样以4CzIPN作为光催化剂,在Ni催化体系中,使用不同的配体,实现了对应的马氏/反马氏加成产物。对于马氏加成产物而言,使用新铜试剂(neocuproine, NC)作为配体的Ni催化剂,以Hantzsch酯(HEH)作为单电子供体。而当使用1,4-双(二苯基膦)丁烷(dppb)作为配体,以4-甲基Hantzsch酯(4-Me-HEH)作为单电子供体(图13(a))。

对于这两个反应,其反应机理都是我们所基本熟知的。如上文中所展示的例子一样,这两个反应中同样存在着有光催化剂4CzIPN构建的,以4CzIPN^{•+}的形式对外输出单电子的光催化循环。对于这两个反应,均经历相同的步骤形成Ni(0)L_n配合物,而后以Ni(0)的形态开始过渡金属与底物128共同参与的催化循环。对于马氏加成反应而言, Ni(0)L_n先与质子发生氧化加成,而后得到光催化循环中给出的电子,形成以H-Ni(II)L_n形式存在的金属配合物中间体。而后依次进行碳碳双键对于Ni-H键进行1,2-插入和SET过程,得到底物与Ni(I)的配合物131。CO₂对于Ni(I)-C键的1,2-插入,得到烷基羧酸配合物132。配合物132被光催化循环给出的电子还原,得到烷基羧酸的目标产物127。对于反马氏加成反应而言, Ni(0)L_n先与CO₂分子的 π 键配位,得到含有C、O、Ni的三元环配合物133。随后碳碳双键对于Ni-C键进行1,2-插入,得到以Ni为中心的五元环配合物134。最后得到光催化循环给出的电子,还原得到烷基羧酸产物129。

对于炔烃的氢-羧化反应,2018年吴杰课题组^[53]报道了一例使用Co催化,在可见光照下实现的对于碳碳三键的一次氢-羧化。在官能团化的同时,保留碳碳双键的存在。1,2-双(二环己基膦基)-乙烷(dcype)作为配体, N,N -二异丙基乙胺(i -Pr₂NEt)作为添加剂。可以通过一锅法反应直接实现包括五元环、六元环在内的环内酯、环内酰胺的高效合成,大大拓展了这一反应的运用范围(图13(b))。

从反应机理来看,这一反应同样运用了有 i -Pr₂NEt参与光催化循环可以在体系内用作单电子给体的这一策略:被光激发的光催化剂在被 i -Pr₂NEt还原为还原性较强的Ir(II)后,在自身重新成为Ir(III)封闭光催化循环的同时,可以给出一个单电子,进入到由过渡金属和底物共同组成的主催化循环中。在主催化循环中, Co和Zn分别发挥了不同的作用。Co作为形成关键中间体配合物的核心金属原子,在以Co(I)的形式与一分子的炔烃135和一分子CO₂分子发生氧化加成和1,2-插入后,形成以Co(III)为核心的五元环内酯配合物138。接着,根据与碳碳三键相连的取代基不同,该配合物进入到不同的反应机理步骤中。当炔烃有一个取代基为氢原子时,另一分子的炔烃将会对这一配合物进行1,2-插入,得到以Co(III)为核心的七元环内酯配合物139。最后得到光催化循环中给出的电子,发生还原消除,在Co(I)离去的同时,得到取代基位于4,6位的二取代六元环内酯产物137。而当炔烃的两个取代基均为烷基或者芳基时,五元环内酯配合物有一定的稳定性,不会被炔烃插入,而会直接与质子反应,导致Co-C键的断裂。最后,在ZnBr₂的转金属作用下,得到光催化循环给出的电子,还原断裂Co-O键,得到最终的 α,β -不饱和羧酸产物136。当然,在炔烃上连接有结构特殊的官能团时,往往可以得到特殊的环化产物:当一侧的取代基为2-氨基芳环或2-羟基芳环时,进一步进行串联环化反应得到 α,β -不饱和六元环内酰胺、内酯产物;而当一侧的取代基为2-氧羰基芳环时,可以得到 α,β -不饱和的五元环 γ -羟基内酯产物。

这一方法的精彩之处在于通过Co催化剂的使用,控制了对于碳碳三键的反应次数,以高产率获得了单次氢-羧化的产物。同时,通过适当改变底物结构,可以合成一系列具有合成意义的 α,β -不饱和五元环、六元环内酯、内酰胺。当然,这一反应对于没有导向基存在的简单炔烃底物,有着多种不同加成结果的产物,其产率比值差值不够大,因此对于炔烃的光催化体系下的氢-羧化反应依旧需要进行深入的研究。

4 光驱动产生活性1,3-二烯的羧化反应

众所周知,在光催化体系中,除了光激发自由基反应外,光激发的协同反应也是这体系中非常重要的一种反应类型——例如经典的[2+2]环加成反应。考虑到CO₂分子同样具有 π 键,因此在光催化的CO₂分子官能团化反应中,理应同样可以开发出历经协同机理的官

图 13 (网络版彩色) 过光催化烯烃和炔烃的羧化反应。(a) 烯烃的区域选择性羧化反应及机理; (b) 炔烃的羧化反应及机理

Figure 13 (Color online) Photocatalytic carboxylation of olefins and alkynes. (a) Regioselective photocatalytic carboxylation of olefins and mechanism; (b) photocatalytic carboxylation of alkynes and mechanism

能团化反应。

对此, 日本京都大学的Murakami课题组^[54]在2015年报道了一例全新的, 使用紫外光照(365 nm)激发的, 直接对于苯环苄位进行C-H活化, 实现羧化的CO₂官能团化反应。总体来看, 这一类反应使用具有邻烷基苯酮结构的分子作为反应底物, 在大气压的CO₂气氛和常

温环境中, 可以高效地在苯环的苄位实现羧化官能团化。在整个反应体系中, 不需要额外加入强碱或者其他强还原剂(图14)。

从机理上来看, 该反应可以在协同过程发生的关键是, 对于具有邻烷基苯酮结构的分子, 可以在紫外光激发下, 酮**140**的电子组态被激发为三线态。而后可以

图 14 (网络版彩色) 历经协同过程的光催化 CO_2 羧化反应和机理
Figure 14 (Color online) Photocatalytic carboxylation of *o*-alkylphenyl ketones

发生分子内电子排布情况的异构化: 光烯化, 即原有的邻位取代的二苯甲酮结构异构化为高能态的结构. 对于整个反应而言, 其机理过程如图14所示. 在受紫外光激发为三线态电子组态后, 激发态底物142发生一次[1,5]-氢迁移, 得到一个1,4双自由基结构的中间体143. 接着该双自由基中间体发生电子重排, 得到两种异构体, *E*型和*Z*型异构. 其中*Z*型异构147由于羟基的特殊位置, 可以快速再次进行[1,5]-氢迁移, 回到基态结构140. 而*E*型异构体144则可以较稳定的存在较长时间, 与 CO_2 中的碳氧双键发生[4+2]环加成反应, 得到六元环产物146. 而后产物中的半缩醛结构解离, 得到最终的羧化产物141.

这个反应的精彩之处在于机理的设计, 成功地将光催化协同反应过程和 CO_2 的羧化官能团化过程相结合. 尽管此反应的产物结构并不是特别复杂, 但是其突出之处在于: (1) 可以与后续的官能团化反应进行串联, 实现一锅法反应(one-pot reaction), 高效高产率的获得复杂产物. 例如具有生物活性的重要分子Tofisopam和Girisopam的前体, 2,3-苯二氮卓的合成^[55]. (2) 反应的机理设计给了有机化学家未来研究的启发, 光催化的 CO_2 官能团化反应不应该只局限于自由基历程的光反

应, 协同历程或者其他光催化下可能历程的机理同样应该加以考虑和进行实验设计. 在有机方法学的研究领域, 开拓思路, 既要从前人的研究内容出发, 有不应该局限于前人的研究思路. 这样才可以开发出新的有意义的方法学反应.

5 总结与展望

本文主要讨论了近年来 CO_2 参与的光催化羧化反应的研究进展, 从机理角度探讨了一些开创性的反应及它们较为多样的反应历程. 这些反应多数集中于近10年间, 这主要得益于进入21世纪以来, 以普林斯顿大学David Macmillan教授和中国科学院理化技术研究所吴骊珠教授及华中师范大学肖文精教授课题组的工作为代表的, 具有高度选择性和高产率的光催化反应的爆发式发展. 研究者在将对于光催化反应机理的认识从20世纪的链式反应和协同反应拓展到单电子转移反应的同时, 创造性地发现了一大批具有不同单电子氧化/还原性的光催化剂. 这些光催化剂的出现, 使得研究者可以在反应体系中控制所期待的单电子流动方式, 让反应按照研究者所期望的方式进行. 与此同时, 可以注意的是, 这些光催化剂所催化的反应并不是自由基

链式反应,这可以让整个反应可以较为均匀地进行,不会因为自由基的短时间指数拓增导致反应环境过于激烈,因此这大大降低了反应中副产物出现的比例,提高了主产物的产率和选择性。

随着有机方法学研究的进一步发展,对于CO₂的光催化反应将被进一步地拓展、深化。从文中提到的CO₂光催化反应历经的机理来看,包括了经过阴离子中间体、CO₂自由基阴离子、过渡金属参与以及协同历程4种机理,这4种不同的反应机理基本囊括了光催化中的主要机理历程。但在目前已经取得的成果下,仍然存在许多局限性。比如在可见光条件下对于烯烃的反马氏加氢羧化较为困难,可以在现有光敏剂基础上继续研发新型光敏剂,使其能够在可见光条件下还原二氧化碳。另一方面,通过设计新颖的配体,通过电子和位阻效应来控制反应位点,也是非常有帮助的策略。在上述报道中,自由基诱导以产生各类阴离子,或是金属配合物介导的二氧化碳插入,仍是设计反应的主要思路。相对地,通过各类经典的光照下的协同反应来利用二氧化碳的报道则较少,是可以进一步研究的方向。此外,将电化学与光化学结合,共同活化二氧化碳方面,有一些非均相催化领域的报道,希望在有机反应中涌现更多的进展。对于这一系列光催化的CO₂羧化反应,可以

发现,它们已经逐步在有机合成化学中展现出越来越重要的作用。例如,可以对底物分子的非活化位置进行活化,同时通过单电子转移的方式在此位点进行极性反转,将亲电性的反应位点转化为亲核性的反应位点,实现该位点的羧化官能团化。又或者如上文中展示的,对于不同取代基的噁唑烷酮、环内酯、环内酰胺的高效合成。由于羧基不仅仅是大量具有生物活性的分子中的重要官能团,同样也是对于分子碳骨架进行进一步增长的重要前体官能团。因此,这些可以通过温和条件以高产率在非传统活化位置上实现羧化的光催化反应,已经一步步地出现在各种活性分子的合成过程中,在有机合成中具有重要意义。

最后,作为有机化学的研究者,我们应该认识到,尽管目前光催化的CO₂羧化反应已经在有机合成中展现出独有的特点和优势,但是面对现代有机合成所关心的问题,依旧缺少手段。例如,光催化下的不对称羧化反应,通过串联反应实现的复杂分子骨架的高效单步合成等。因此,开发新的、符合现代有机合成产业要求的光催化CO₂羧化反应的方法学依旧非常重要,这些方法学的开发将在制药产业中展现出非凡的应用。我们相信,光催化的CO₂羧化反应将在未来取得令人瞩目的突破。

参考文献

- 1 Yang Z Z, Zhao Y N, He L N. CO₂ chemistry: Task-specific ionic liquids for CO₂ capture/activation and subsequent conversion. *RSC Adv*, 2011, 1: 545–567
- 2 Liu A H, Ma R, Song C, et al. Equimolar CO₂ capture by N-substituted amino acid salts and subsequent conversion. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 11306–11310
- 3 Zhou H, Wang G X, Zhang W Z, et al. CO₂ adducts of phosphorus ylides: Highly active organocatalysts for carbon dioxide transformation. *ACS Catal*, 2015, 5: 6773–6779
- 4 Li Y N, Ma R, He L N, et al. Homogeneous hydrogenation of carbon dioxide to methanol. *Catal Sci Technol*, 2014, 4: 1498–1512
- 5 Liu Q, Wu L, Jackstell R, et al. Using carbon dioxide as a building block in organic synthesis. *Nat Commun*, 2015, 6: 5933–5947
- 6 Dabral S, Schaub T. The use of carbon dioxide (CO₂) as a building block in organic synthesis from an industrial perspective. *Adv Synth Catal*, 2019, 361: 223–246
- 7 Artz J, Müller T E, Thenert K, et al. Sustainable conversion of carbon dioxide: An integrated review of catalysis and life cycle assessment. *Chem Rev*, 2018, 118: 434–504
- 8 Aresta M, Dibenedetto A, Angelini A. Catalysis for the valorization of exhaust carbon: From CO₂ to chemicals, materials, and fuels. Technological use of CO₂. *Chem Rev*, 2014, 114: 1709–1742
- 9 Chen Y, Lu L Q, Yu D G, et al. Visible light-driven organic photochemical synthesis in China. *Sci China Chem*, 2019, 62: 24–57
- 10 Prier C K, Rankic D A, MacMillan D W C. Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: Applications in organic synthesis. *Chem Rev*, 2013, 113: 5322–5363
- 11 Brimiouille R, Lenhart D, Maturi M M, et al. Enantioselective catalysis of photochemical reactions. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 3872–3890
- 12 Ravelli D, Protti S, Fagnoni M. Carbon-carbon bond forming reactions via photogenerated intermediates. *Chem Rev*, 2016, 116: 9850–9913
- 13 Oh Y, Hu X. Organic molecules as mediators and catalysts for photocatalytic and electrocatalytic CO₂ reduction. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 2253–2261

- 14 Gui Y Y, Zhou W J, Ye J H, et al. Photochemical carboxylation of activated C(sp³)-H bonds with CO₂. *ChemSusChem*, 2017, 10: 1337–1340
- 15 Skubi K L, Blum T R, Yoon T P. dual catalysis strategies in photochemical synthesis. *Chem Rev*, 2016, 116: 10035–10074
- 16 Cao Y, He X, Wang N, et al. Photochemical and electrochemical carbon dioxide utilization with organic compounds. *Chin J Chem*, 2018, 36: 644–659
- 17 Zhang Z, Gong L, Zhou X Y, et al. Radical-type difunctionalization of alkenes with CO₂. *Acta Chim Sin*, 2019, 77: 783–793
- 18 Yan S S, Fu Q, Liao L L, et al. Transition metal-catalyzed carboxylation of unsaturated substrates with CO₂. *Coord Chem Rev*, 2018, 374: 439–463
- 19 Yatham V R, Shen Y, Martin R. Catalytic intermolecular dicarbofunctionalization of styrenes with CO₂ and radical precursors. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 10915–10919
- 20 Hou J, Ee A, Cao H, et al. Visible-light-mediated metal-free difunctionalization of alkenes with CO₂ and silanes or C(sp³)-H alkanes. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 17220–17224
- 21 Fu Q, Bo Z Y, Ye J H, et al. Transition metal-free phosphonocarboxylation of alkenes with carbon dioxide via visible-light photoredox catalysis. *Nat Commun*, 2019, 10: 3592–3600
- 22 Tazuke S, Ozawa H. Photofixation of carbon dioxide: Formation of 9,10-dihydrophenanthrene-9-carboxylic acid from phenanthrene-amine-carbon dioxide systems. *J Chem Soc Chem Commun*, 1975, 7: 237–238
- 23 Tazuke S, Kazama S, Kitamura N. Reductive photocarboxylation of aromatic hydrocarbons. *J Org Chem*, 1986, 51: 4548–4553
- 24 Ito Y, Uozu Y, Matsuura T. Photocarboxylation in the presence of aromatic amines and carbon dioxide. *J Chem Soc Chem Comm*, 1988, 8: 562–564
- 25 Liao L L, Cao G M, Ye J H, et al. Visible-light-driven external-reductant-free cross-electrophile couplings of tetraalkyl ammonium salts. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 17338–17342
- 26 Meng Q Y, Schirmer T E, Berger A L, et al. Photocarboxylation of benzylic C-H bonds. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 11393–11397
- 27 Ju T, Fu Q, Ye J, et al. Selective and catalytic hydrocarboxylation of enamides and imines with CO₂ to generate α,α -disubstituted α -amino acids. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 13897–13901
- 28 Fan X, Gong X, Ma M, et al. Visible light-promoted CO₂ fixation with imines to synthesize diaryl α -amino acids. *Nat Commun*, 2018, 9: 4936–4943
- 29 Li M, Gutierrez O, Berritt S, et al. Transition-metal-free chemo- and regioselective vinylation of azaallyls. *Nat Chem*, 2017, 9: 997–1004
- 30 Yin Z B, Ye J H, Zhou W J, et al. Oxy-difluoroalkylation of allylamines with CO₂ via visible-light photoredox catalysis. *Org Lett*, 2018, 20: 190–193
- 31 Wang M Y, Cao Y, Liu X, et al. Photoinduced radical-initiated carboxylative cyclization of allyl amines with carbon dioxide. *Green Chem*, 2017, 19: 1240–1244
- 32 Sun L, Ye J H, Zhou W J, et al. Oxy-alkylation of allylamines with unactivated alkyl Bromides and CO₂ via visible-light-driven palladium catalysis. *Org Lett*, 2018, 20: 3049–3052
- 33 Ishida N, Shimamoto Y, Murakami M. Solar-driven incorporation of carbon dioxide into α -amino ketones. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 11750–11752
- 34 Matsuoka S, Kohzuki T, Pac C, et al. Photocatalysis of oligo(*p*-phenylenes): Photochemical reduction of carbon dioxide with triethylamine. *J Phys Chem*, 1992, 96: 4437–4442
- 35 Seo H, Liu A, Jamison T F. Direct β -selective hydrocarboxylation of styrenes with CO₂ enabled by continuous flow photoredox catalysis. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 13969–13972
- 36 Ye J H, Miao M, Huang H, et al. Visible-light-driven iron-promoted thiocarboxylation of styrenes and acrylates with CO₂. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 15416–15420
- 37 Hagen K S, Reynolds J G, Holm R H. Definition of reaction sequences resulting in self-assembly of [Fe₄S₄(SR)₄]₂-clusters from simple reactants. *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 4054–4063
- 38 Seo H, Katcher M H, Jamison T F. Photoredox activation of carbon dioxide for amino acid synthesis in continuous flow. *Nat Chem*, 2017, 9: 453–456
- 39 Tommasi I. Direct carboxylation of C(sp³)-H and C(sp²)-H bonds with CO₂ by transition-metal-catalyzed and base-mediated reactions. *Catalysts*, 2017, 7: 380–432
- 40 Hong J, Li M, Zhang J, et al. C-H bond carboxylation with carbon dioxide. *ChemSusChem*, 2019, 12: 6–39
- 41 Zhou W J, Zhang Y H, Gui Y Y, et al. Merging transition-metal catalysis with photoredox catalysis: An Environmentally friendly strategy for C-H functionalization. *Synthesis*, 2018, 50: 3359–3378
- 42 Ishida N, Masuda Y, Uemoto S, et al. A light/ketone/copper system for carboxylation of allylic C-H bonds of alkenes with CO₂. *Chem Eur J*, 2016, 22: 6524–6527
- 43 Ishida N, Masuda Y, Imamura Y, et al. Carboxylation of benzylic and aliphatic C-H bonds with CO₂ induced by light/ketone/nickel. *J Am Chem*

- Soc, 2019, 141: 19611–19615
- 44 Börjesson M, Moragas T, Gallego D, et al. Metal-catalyzed carboxylation of organic (pseudo)halides with CO₂. *ACS Catal*, 2016, 6: 6739–6749
- 45 Chen Y G, Xu X T, Zhang K, et al. Transition-metal-catalyzed carboxylation of organic halides and their surrogates with carbon dioxide. *Synthesis*, 2018, 50: 35–48
- 46 Shimomaki K, Murata K, Martin R, et al. Visible-light-driven carboxylation of aryl halides by the combined use of palladium and photoredox catalysts. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 9467–9470
- 47 Meng Q Y, Wang S, König B. Carboxylation of aromatic and aliphatic bromides and triflates with CO₂ by dual visible-light-nickel catalysis. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 13426–13430
- 48 Luo J, Zhang J. Donor-acceptor fluorophores for visible-light-promoted organic synthesis: Photoredox/Ni dual catalytic C(sp³)-C(sp²) cross-coupling. *ACS Catal*, 2016, 6: 873–877
- 49 Wang W, Zhang S, Zhou Y, et al. Synthesis and herbicidal activity of α -(substituted phenoxybutyryloxy or valeryloxy)alkylphosphonates and 2-(substituted phenoxybutyryloxy)alkyl-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaphosphinan-2-one. *J Agric Food Chem*, 2016, 64: 6911–6915
- 50 Sahoo B, Bellotti P, Juliá-Hernández F, et al. Site-selective, remote sp³ C–H carboxylation enabled by the merger of photoredox and nickel catalysis. *Chem Eur J*, 2019, 25: 9001–9005
- 51 Zhu C, Zhang Y F, Liu Z Y, et al. Selective C–F bond carboxylation of *gem*-difluoroalkenes with CO₂ by photoredox/palladium dual catalysis. *Chem Sci*, 2019, 10: 6721–6726
- 52 Meng Q Y, Wang S, Huff G S, et al. Ligand-controlled regioselective hydrocarboxylation of styrenes with CO₂ by combining visible light and nickel catalysis. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 3198–3201
- 53 Hou J, Ee A, Feng W, et al. Visible-light-driven alkyne hydro-/carbocarboxylation using CO₂ via iridium/cobalt dual catalysis for divergent heterocycle synthesis. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 5257–5263
- 54 Masuda Y, Ishida N, Murakami M. Light-driven carboxylation of *o*-alkylphenyl ketones with CO₂. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 14063–14066
- 55 Horváth E J, Horváth K, Hámori T, et al. Anxiolytic 2,3-benzodiazepines, their specific binding to the basal ganglia. *Prog Neurobiol*, 2000, 60: 309–342

Summary for “均相光催化CO₂参与的羧化反应进展”

Recent advances in homogeneous photocatalytic carboxylation incorporated with CO₂

Zhong-Qian Wu, Zhengning Fan & Chanjuan Xi*

Key Laboratory of Bioorganic Phosphorus Chemistry & Chemical Biology, Ministry of Education, Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, China

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

Carbon dioxide (CO₂) has the advantages of low price, non-toxic, abundant and renewable. As CO₂ is an indispensable part of natural photosynthesis, it seems feasible to achieve artificial CO₂ fixation with the aid of light. For light-driven utilization of CO₂, two major categories can be diversified: (1) Photoreduction of CO₂ into other C1 resources, such as carbon monoxide, methanol, formic acid, and methane; (2) photocarboxylation, which is a green and sustainable method of fixing CO₂ into organic molecules. Therefore, taking CO₂ as a C1 synthon to participate in the reaction is an effective means to utilize it. Carrying out carboxylation reaction with CO₂ as raw material to produce acrylic acid, benzoic acid or other high value-added carboxylic acid derivatives has been a very important research significance. The carboxylation reactions using CO₂ usually include: (1) The use of strong nucleophiles such as Grignard reagents; (2) the use of stoichiometric metal reducing agents; (3) high temperature, high pressure and other conditions to activate the thermodynamic and dynamic stable CO₂. In the past decade, the homogeneous photocatalytic reaction has made a great progress. Researchers found photocatalytic organic reactions have many advantages, such as mild reaction conditions, high selectivity, and environmental protection. Compared to conventional thermal reaction system with CO₂ in the carboxylation reaction, the carboxylation reaction in photocatalysis has the following advantages: (1) Avoid the utilization of unstable strong reductant; (2) most of the reaction under mild conditions are performed; (3) during the reaction and post-processing to reduce the environmental impact. This article mainly introduces and summarizes the homogeneous carboxylation reactions involving photocatalytic CO₂ in recent years. At the same time, the study of mechanism is also an important part in the homogeneous photocatalytic reaction, especially in the field of the carboxylation reactions. The current photocatalytic carboxylation reaction can be roughly divided into three categories: (1) The electron transfer process occurs between the substrate and the photocatalyst, and the nucleophilic attack on the CO₂ molecule occurs after the formation of the corresponding anion intermediate to achieve carboxylation; (2) single electron transfer (SET) occurs between the CO₂ molecule and the photocatalyst, forming a CO₂ radical anion and then reaction with the substrates; (3) with assistant of the transition metal to form complex with the substrate and/or CO₂, a series of photocatalytic electron transfer processes and ligand transfer reactions to achieve the carboxylation. In addition, there is a carboxylation reaction realized by a synergistic [4+2] mechanism. Considering the importance of the study on the reaction mechanism in organic catalytic reactions, this article will focus on the employ the different types of intermediates generated in the reaction to achieve the homogeneous photocatalytic carboxylation of various substrates with CO₂, which include four types reaction mechanisms such as anionic intermediates, CO₂ radical anions, transition metal participation, and synergistic processes.

carbon dioxide, homogeneous photocatalysis, carboxylation reaction, intermediate

doi: [10.1360/TB-2020-0427](https://doi.org/10.1360/TB-2020-0427)