

文章编号: 1001-3555(2021)02-0166-12

非合成气法烯烃、炔烃氢甲酰化研究进展

潘茵茵¹, 宋广杰², 薛宽荣², 许 胜^{*}

(1. 华东理工大学 化学与分子工程学院, 上海 200237; 2. 浙江智英石化技术有限公司, 浙江 杭州 311215)

摘要: 烯烃、炔烃的氢甲酰化反应是制备醛及其衍生物的重要反应, 传统的过渡金属催化合成气(CO/H_2)合成法, 因为价格低廉, 工艺成熟, 在工业上得到了广泛应用。然而合成气的高毒性、高危性限制了它的实验室研究, 因此使用非合成气的氢甲酰化反应吸引了化学家的研究兴趣。采用非一氧化碳(CO)为碳基源的新型氢甲酰化研究发展迅速, 我们对该领域近 20 年的发展进行综述, 针对合成气替代物甲醛(HCHO), 二氧化碳(CO_2), 甲酸(HCOOH), (缩)乙醛酸(HOOCCHO) 丁醛以及多元醇等优缺点进行了详细的讨论, 并对该领域发展方向予以展望。

关键词: 烯烃; 炔烃; 非合成气; 氢甲酰化

中图分类号: O643.32

文献标志码 A

DOI: 10.16084/j.issn1001-3555.2021.02.008

醛是一类重要的有机化合物, 合成醛类化合物经典方法是氢甲酰化反应。传统的氢甲酰化是在过渡金属催化剂的作用下, 将一氧化碳和氢气(CO/H_2 合成气)加成到烯烃上, 得到相应的直链(*l*)和支链(*b*)醛。由此得到的醛类化合物及其衍生物在精细化学品、药物和特殊化学品生产领域都有重要应用。

氢甲酰化反应发现于 1938 年^[1], 由此开始化学家们致力于开发新的催化剂和新的反应媒介, 众多过渡金属 Co ^[2]、 Rh ^[3-4]、 Ru ^[5-6]、 Ir ^[7-8]、 Pd ^[9-10] 相继被应用于氢甲酰化反应催化剂。合成气法烯烃氢甲酰化反应成为当代工业主流方法, 广泛应用于合成醛类物质及其衍生物, 取得了显著的效益。合成气法工艺成熟, 成本低廉, 适合于大规模工业生产。然而由于合成气的高毒性和易爆炸性, 且需要高压设备, 在实验室研究非常不便, 面对日益严格的实验室管理要求, 使用传统的合成气研究氢甲酰化反应变得日益困难。

研究者不断寻找着新的碳基源替代合成气进行烯烃、炔烃的氢甲酰化反应, 经过不懈努力, 可替代合成气的碳基源, 包括甲醛(HCHO), 二氧化碳(CO_2), 甲酸(HCOOH), (缩)乙醛酸(HOOCCHO), 丁醛以及醇类等替代物被陆续开发出来, 在氢甲酰

化方面应用研究不断深入, 我们依据碳基源种类分类综述了近 20 年来的氢甲酰化的发展, 并对其发展趋势予以展望。

1 甲醛作为甲酰源

烯烃的氢甲酰化反应已被用于合成各种醛^[11]。作为合成气的化学组成上的等效物, C1 小分子甲醛价格低廉, 作为碳基源代替高毒性和爆炸性的合成气, 不仅可以减轻操作危险, 还可以避免使用高压设备, 方便实验室进行研究, 因此引起不少研究者关注。

1999 年, Ahn 等^[12]发展了多聚甲醛作为甲酰源的多种烯烃的氢甲酰化反应, 其使用的催化剂是 $\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$, 该反应特别适合碳碳双键官能化的烯烃底物(如烯丙醇、丙烯醛和甲基丙烯酸酯等底物), 尽管反应活性很低(7 h 转化率为 25%), 但对直链醛有很好的选择性(*l/b* > 20)。该催化体系对于结构简单的烯烃, 如丙烯、1-己烯和苯乙烯等底物并不理想。2005 年, Rosales 等^[13]报导了多聚甲醛作为甲酰源, Rh 膦配合物催化烯烃的氢甲酰化反应。实验结果表明, 含单齿、双齿和三齿膦配体的铑配合物在催化 C6 烯烃的氢甲酰化反应中具有良好的应用前景。在 130 °C 条件下, $\text{Rh}(\text{acac})$

收稿日期: 2020-10-10; 修回日期: 2020-11-29.

基金项目: 国家重点研发计划重点基础材料技术提升与产业化重点专项(No.2017YFB0306701)(National Key R&D Program of China, (No. 2017YFB0306701)).

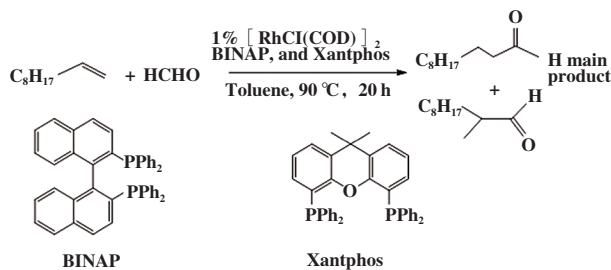
作者简介: 潘茵茵(1996-), 女, 硕士研究生, 主要从事精细化学品研究(Pan Yinyin, (1996-), Female, M.D., mainly engaged in fine chemistry).

* 通讯联系人, E-mail: xusheng@ecust.edu.cn.

(CO)₂/dppe 催化体系反应活性最高, TOF (mol 产物/mol Cat.h) 可达 201, 其缺点是反应区域选择性不强, 直链醛与支链醛比例最高为 2.7^[14-15]. 与传统合成气工艺相比, 多聚甲醛的氢甲酰化工艺的优点是能在常规玻璃器皿中常压反应, 不需要高压设备, 同时避免使用 CO 气体, 降低实验室安全风险.

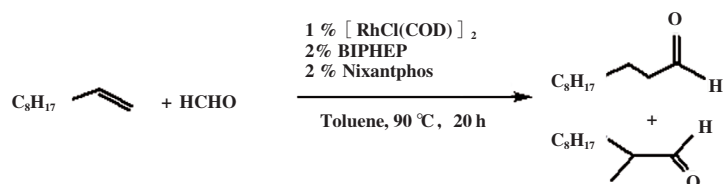
2010 年, Morimoto 课题组^[16]用 HCHO 作为羰基源实现 α -烯烃的氢甲酰化反应并高选择性的生成直链醛产物, 该体系转化率最高达 98%, 收率 85%, *l/b* 值高达 97/3, 达到了合成气水准. 他们认为使用 HCHO 作为羰基源, 反应历程包括两个协同催化过程: HCHO 被催化剂降解原位生成合成气 (CO 和 H₂); CO 和 H₂ 随后对 α -烯烃进行经典的氢甲酰化反应. 该课题组通过加入两种不同的配体来促进反应: BINAP 是甲醛降解过程中铑催化剂的有效配体^[17], Xantphos 是铑催化氢甲酰化中生成直

链产物的最具代表性的配体^[18]. 使用同一种金属, 通过不同配体组合完成甲醛降解和氢甲酰化反应 (如图式 1). 后续的实验结果表明, 使用 BIPHEP、

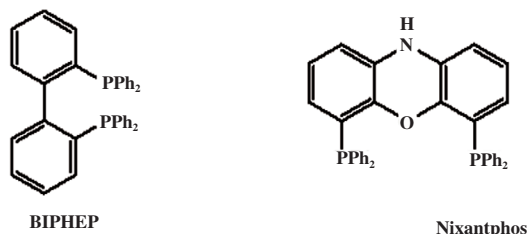


图式1 HCHO存在下 Rh(I)/膦配体催化正癸烯氢甲酰化
Scheme 1 A combination phosphanes in Rh(I)-catalyzed hydroformylation of 1-decene using formaldehyde

Xantphos, 可以有效地提高甲酰化的收率 (如图式 2). 另外在此条件下用多聚甲醛作为甲酰源, 反应 40 h, 甲酰化反应的转化率和产率良好.



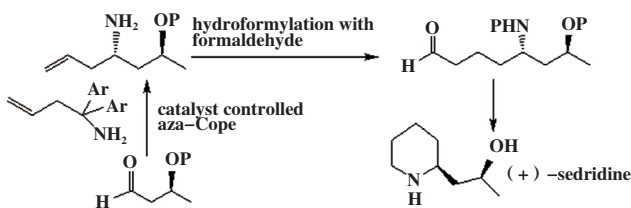
(a) formaldehyde (20 h)	conv. 98%	95% yield (<i>l/b</i> =97/3)
(b) paraformaldehyde (20 h)	conv. 76%	75% yield (<i>l/b</i> =97/3)
(c) paraformaldehyde (40 h)	conv. 95%	93% yield (<i>l/b</i> =97/3)



图式2 HCHO下 Rh(I)催化正癸烯高直链选择性氢甲酰化

Scheme 2 Rh(I)-catalyzed highly linear-selective hydroformylation of 1-decene with formaldehyde

Nixantphos 代替 BINAP, 该反应很快被 Ren 等^[19]用于合成景天属植物生物碱的全合成中 (如图式 3).

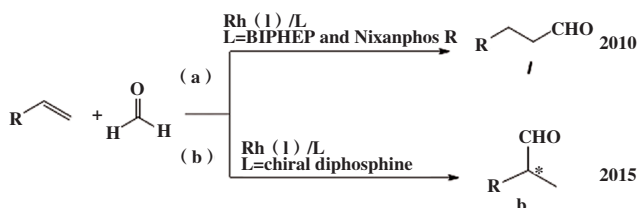


图式3 景天属植物生物碱合成

Scheme 3 Synthesis of (+)-Sedridine

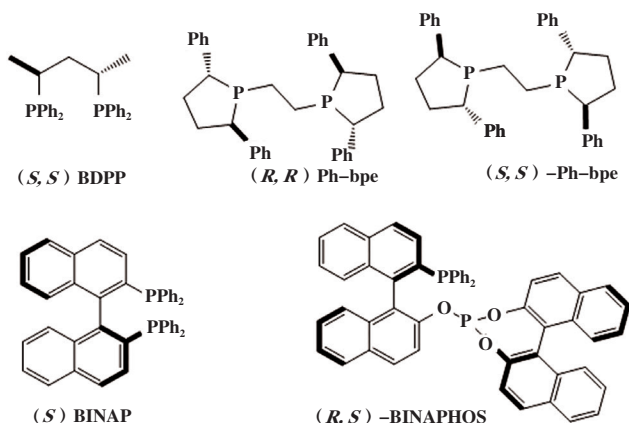
另一方面, 不对称氢甲酰化反应因其可制备手性醛类化合物而引起了广泛关注^[20-22]. 手性羰基化产物很容易转化为相应的手性的醇、羧酸及其衍生物、胺和亚胺^[23], 因此该类反应得到了快速发展. 该反应使用的高活性配体最初为 (BINAPHOS)^[24], 为了提高反应的选择性, 化学工作者对该类配体进行了持续的修饰, 合成了大量的新配体^[25-27], 在区域选择性和 *ee* 值上取得了良好的效果. 2015 年, Morimoto 课题组^[28]在之前的研究基础上用甲醛作

为羰基源实现芳基乙烯的不对称氢甲酰化(如图式 4), 这是首次使用甲醛实现乙烯芳烃的不对称氢甲酰化, 该方法为手性芳香醛及其衍生物的合成提供了新的途径.



图式 4 使用甲醛的选择性氢甲酰化
Scheme 4 Selective hydroformylation using formaldehyde

该小组发现不需要使用两种不同的膦配体完成两种催化循环, 只使用一种手性膦配体(如图式 5)就可以实现羰基分解→不对称氢甲酰化功能, 得到高区域选择性和高对映选择性的产物. 值得关注的是, 反应主要产物是支链醛, 反应的 b/l 高达 96/4, ee 高达 95%, 转化率和收率超过 99%.



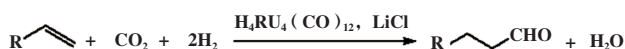
图式 5 不对称氢甲酰化反应使用的手性配体
Scheme 5 The chiral ligands for asymmetric hydroformylation

甲醛作为合成气替代物进行烯烃氢甲酰化反应取得了良好的进展, 反应活性、选择性都有了显著进步, 达到了目前合成气的水平, 而且甲醛储存、运输都较为方便, 因此作为合成气替代物具有良好的应用前景.

2 CO₂ 作为甲酰源

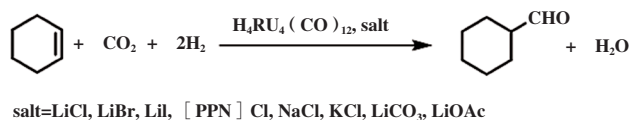
CO₂ 是一种无毒且储量丰富的 C1 合成子, 大量存储于自然界中, 由于温室效应需要大幅度降低 CO₂ 排放量, 因此开发利用 CO₂ 成了当前热门研究

课题. 有机化学上利用 CO₂ 还原制备 HCOOH、CO、CH₃OH 和 CH₄ 等 C1 基础化工原料已经有大量文献报道^[29-30], 且陆续延伸到 C-C、C-N、C-O^[31-32]等精细化学品合成中. 事实上, CO₂ 作羰基源与烯烃反应制备酸^[33]、酯^[34]、醇^[35-36]等化合物已有大量的文献报道. 使用超临界 CO₂ 作为反应介质提高氢甲酰化选择性和收率同样有大量文献报道, 然而使用 CO₂ 替代有毒的 CO 进行氢甲酰化反应制备醛, 却是一项富有挑战力的工作. 人们很早就发现钌团簇配合物催化剂用来催化 CO₂ 合成 HCOOH、CO、CH₃OH 和 CH₄^[29-30], 而且许多以钌团簇为基础的配合物对烯烃的加氢同样具有很高的催化活性^[37-38], 使用 CO₂ 作为甲酰源面临的困难是在 CO₂ 还原过程中必须抑制烯烃底物的氢化还原. 2000 年日本研究者 Tominaga 和 Sasaki^[39]发现, 虽然四核钌团簇配合物催化 CO₂ 加氢生成 CO 具有很高的催化活性, 但该类催化剂同时也催化烯烃氢化, 因此该类催化剂对氢甲酰化反应选择性不强. 该课题组的研究表明^[40], 他们制备的四核钌配合物却可以有效地克服上述困难, 成功地催化以 CO₂ 为反应物的氢甲酰化反应(如图式 6), 使用 CO₂ 作为甲酰源, 实现了钌催化烯烃的一锅法氢甲酰化, 转化率 100%, 醇收率达 88%, 醛收率最高 10%, 这是在氢甲酰化中使用 CO₂ 作为羰基源的第一个例子.



图式 6 四核钌配合物催化 CO₂ 氢甲酰化
Scheme 6 Tetranuclear ruthenium complexes as selective catalysts for hydroformylation using CO₂

该反应分两步进行: CO₂ 首先转化为 CO, 然后进行经典的氢甲酰化反应得到醛. 对反应溶液进行 ESI-Mass 分析, 结果表明反应生成了 4 种钌阴离子配合物, 包括四核、三核、单核物种. 令人感兴趣的是, 四核钌配合物对 CO₂ 氢化为 CO 的催化活性强烈依赖于添加盐的阴离子种类. 反应速率按 $\Gamma^- < \text{Br}^- < \text{Cl}^-$ 依次增加, 这也是它们的质子亲和力的顺序. 作者测试了不同盐对下列反应的影响(如图式 7). 在不添加盐的条件下, 得到的是烯烃的加氢还原产物. 盐的加入稳定了钌配合物, 阻止了金属沉淀. 反应条件筛选结果表明, 最有效的盐是 LiCl.

图式7 四核钌配合物催化环己烯与CO₂氢甲酰化

Scheme 7 Tetranuclear ruthenium complexes as catalysts for hydroformylation of cyclohexene using CO₂

事实上,各种钌的化合物广泛应用于催化合成气与烯烃进行氢甲酰化反应^[41],但是只有羰基配合物可以作为以CO₂为原料的氢甲酰化催化剂前体,最有效的是H₄Ru₄(CO)₁₂、Ru₃(CO)₁₂、[PPN][RuCl₃(CO)₃]等。除了环己烯,其他的烯烃底物,如环辛烯、1-己烯、2-己烯、3-己烯、 α -甲基苯乙烯等都可以用CO₂作羰基源进行氢甲酰化反应制备醛。然而对于直链烯烃如1-己烯,反应的区域选择性很低,此外 α -甲基苯乙烯和1,1-二苯乙烯等大位阻烯烃,因为空间效应,只能生成直链产物。该方法最大的遗憾是主产物为醇,醛的收率太低。

2014年德国 GmbH 公司研究人员^[36]发展了在离子液体中还原CO₂为CO的工艺,进而与H₂共同完成对烯烃的氢甲酰化反应。

2015年,Fritsch等^[42]讨论了烷烃催化脱氢,利用得到的H₂原位还原CO₂为CO,继而进行氢甲酰化的一锅化工艺。

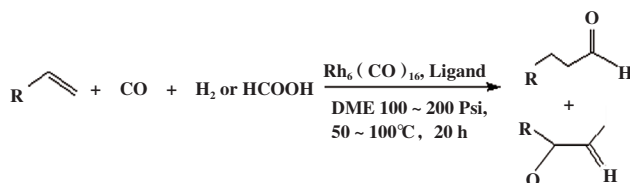
2017年丁奎岭课题组与夏春谷课题组^[43]合作用硅氢烷还原CO₂,KF作为添加剂,Rh(acac)(CO)₂/双齿膦配体作为催化剂,NMP为溶剂,在2.5 MPa压力下[H₂/CO₂(4:1)],100℃,12h等条件下实现了端烯烃、环戊烯、苯乙烯的氢甲酰化,完成了CO₂做为羰基源对不同结构烯烃进行氢甲酰化的工作,转化率100%,醛收率最高为70%,产物的直链与支链的比为9。

2019年,Zhang等^[44]使用双核钌催化剂,在3 MPa的CO₂和3 MPa H₂压力下,140℃反应10h,环己烯转化为环己基甲醛、环己基甲醇以及环己烷,三者收率之比为3/87/7,实验还发现,加入甲酸能够提高醇的选择性。

为温室气体CO₂找到更好的用途,无论是对于环境保护还是有机合成方法学,都是挑战性工作。CO₂做为羰基源进行氢甲酰化反应,目前研究报道还不多,处于探索的初级阶段,醛的收率低下且仍然需要H₂进行还原反应,短时间内几乎没有替代合成气的可能。

3 HCOOH 作为甲酰源

HCOOH来源广泛,运输、存储都比CO要方便,使用HCOOH参与氢甲酰化反应引起了研究者的关注。事实上,HCOOH最早是作为氢源参与氢甲酰化反应的,如Alper课题组在1994年^[45]和1996年^[46]分别介绍了甲酸作为氢甲酰化反应的氢源(如图式8)。



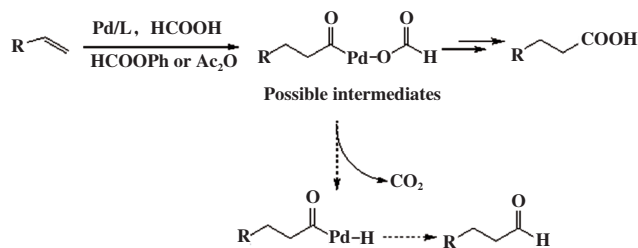
图式8 HCOOH作为氢甲酰化的氢源

Scheme 8 HCOOH as a hydrogen source for hydroformylation

2012年,Porcheddu小组^[47]发展了三核钌催化的HCOOH/HCOONa对环己烯进行反应得到伯醇,转化率最高100%,伯醇收率最高达到86%,对脂肪烯烃催化结果表明,产物主要为支链醇,选择性最高达100%。内烯烃反应主产物为直链伯醇,表明发生了双键迁移反应。

2013年,Uhlemann等^[48]报道,使用{Rh(cod)}₂[(μ -Cl)₂]/BINAP催化1-癸烯进行以甲醛为羰基源的氢甲酰化反应,甲酸能够促进该反应,该反应缺点是缺乏选择性。甲酸替代氢气以后反应转化率升到97%,醛收率提高到68%,然而对于产物结构的正异比没有控制作用。事实上,该小组对实验结果的解释可能不正确,因为甲酸本身也可以参与甲酰化反应。

2016年,Ren等^[10]用甲酸作为甲酰源实现烯烃的氢甲酰化。此前,该课题组已经发展了一种甲酸作为羰基源的Pd催化氢羧基化的方法,该反应需要在催化量的苯甲酸^[49-50]或醋酸酐^[51-52]条件下完成(如图式9)。



图式9 HCOOH作为氢羰基源

Scheme 9 Hydrocarboxylation with HCOOH

作者设想中间体脱羧再经过还原消除生成醛。研究发现,当配体为 dppp 时的确如此,芳基、烷基烯炔都能生成相应的氢甲酰化产物,且具有很高的区域选择性,直链产物 > 支链产物。最后确定最优反应条件: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 作为催化剂, DCE 为溶剂, Bu_4NI 为添加剂。直链醛的收率为 93%, 未发现支链醛、氢羧基化产物。

2020 年, Liu 等^[53]报道以 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 为催化剂, 选择含氮的有机配体, 可以把甲酸原位分解为 $[\text{CO} + \text{H}_2]$, 促进烯炔完成氢甲酰化反应以后, 利用甲酸的还原性把醛还原, 从而一锅法直接得到 Oxo- 醇, 反应转化率 100%, 醇的选择性为 81%, 该方法底物适应性广, 具有良好的应用前景。

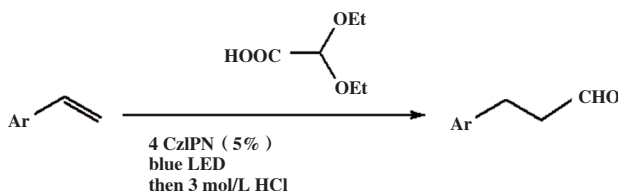
和甲醛相比, 甲酸作为一种生物质来源的甲酰化原料, 符合当今化学绿色产业化的要求, 而且一锅法直接得到 Oxo- 醇, 简化了由醛制备醇的工艺, 可以用来代替合成气生产某些附加值比较高的醇。

4 (缩) 乙醛酸作为甲酰源

在非对称烯炔氢甲酰化过程中, 有一个很大难点是控制化学选择性和区域选择性。Breit 小组^[54-55]利用氢键策略, 解决了脂肪族 α - 烯炔的氢甲酰化反应区域选择性生成直链醛的问题, 但是芳基取代烯炔的区域选择性一直少有报道, 事实上芳基乙炔氢甲酰化反应一般情况下是生成支链醛, 因为芳基金属中间体更稳定。

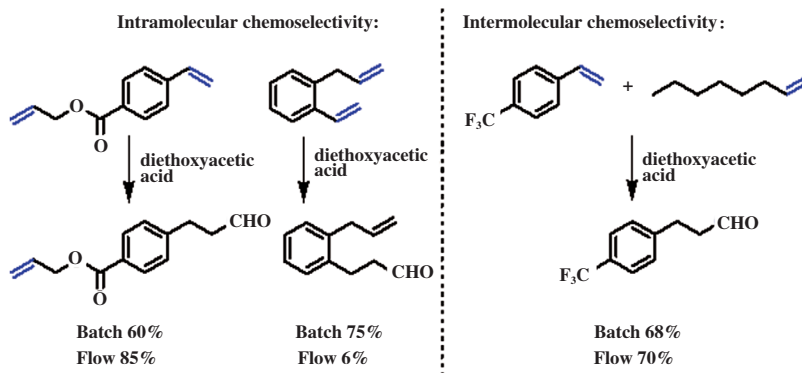
Zhang 小组^[56-57]、Dydyo 等^[58]的研究结果都表明, 芳基烯炔的区域选择性氢甲酰化生成直链醛需要使用含有高官能团化配体的过渡金属配合物, 或者仅针对特殊的底物有效^[59], 一旦底物中同时存在烷基烯炔和芳基烯炔, 氢甲酰化反应的选择性就会成为棘手的问题。

2017 年, 王卫课题组^[60]报道了具有化学选择性和区域选择性的有机光催化芳基烯炔的氢甲酰化反应, 利用缩乙醛酸作为甲酰源。4CzIPN 光催化缩乙醛酸产生甲酰自由基等价物, 之后反马氏规则加成到苯乙烯的 $\text{C}=\text{C}$ 键上(如图式 10), 最终生成端基醛。



图式 10 光氧化还原催化和过渡金属催化氢甲酰化
Scheme 10 Organo-photoredox catalyzed and transition-metal catalyzed hydroformylation reactions

使用自由基方法的最大挑战是需要避免副反应, 即苯乙烯的自由基聚合反应。王小组的方法只产生极少量的聚合产物, 且在流动合成的条件下, 没有聚合产物产生, 由此拓宽了该反应用途, 适用于一系列苯乙烯衍生物制备。对于烷基烯炔和芳基烯炔, 该反应能够选择性的合成芳基烯炔氢甲酰化产物(如图式 11)。



图式 11 分子内和分子间的化学选择性

Scheme 11 Intra- and intermolecular chemoselectivity

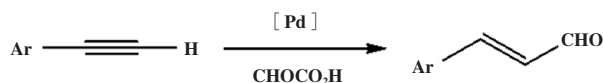
与传统的过渡金属催化氢甲酰化反应的机理不同, 该反应经历光氧化-还原介导的自由基过程。

在这个过程中以 4CzIPN 作为光敏剂催化缩乙醛酸脱羧产生自由基, 之后加成到苯乙烯底物上生成芳

基自由基, 再进行单电子转移生成苜负离子, 最后质子化生成最终产物。

与烯烃相比, 炔烃的氢甲酰化很少被报导, 因为炔烃氢甲酰化很容易生成相应的副产物烯烃或饱和醛。近年来也发展了一些 Rh、Ru、Pd 催化炔烃的化学选择性氢甲酰化的方法, 但是这些方法需要在合成气条件下进行, 反应条件一般比较苛刻^[61-62]。2018 年, 本课题组^[63]发展了 Pd 催化芳基端炔的氢甲酰化, 用乙醛酸作为甲酰源, 得到一系列的 α, β -不饱和醛(肉桂醛衍生物)。

前面提到不用合成气的氢甲酰化, 都只适用于烯烃, 而不适用于炔烃。课题组开创性的利用 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 作为催化剂, dppp、 PPh_3 作为配体、乙醛酸作为甲酰源, 实现端炔的氢甲酰化。该反应具有专一立体选择性, 得到 *E*-肉桂醛(如图式 12), 最高收率为 86%, 为合成各种肉桂醛衍生物提供了良好的方法。



图式 12 过渡金属催化炔烃氢甲酰化

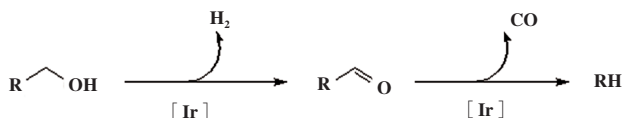
Scheme 12 Transition metal catalyzed hydroformylation of alkynes

乙醛酸以及缩乙醛酸作为合成气替代物进行氢甲酰化反应, 由于乙醛酸成本显著高于合成气, 该方法不能应用于大规模生产的基础化工产品, 但

是对于高附加值的医药中间体、生化试剂等高值产品, 还是有很大的应用前景的。

5 醇类作为甲酰源

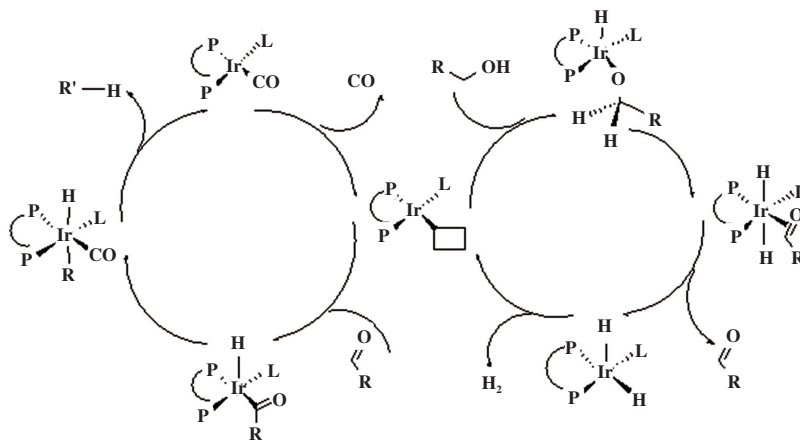
为了减少对化石燃料的依赖, 使用天然产物进行有机合成, 成为化学、化工行业发展的新理念。自然界中最常见的纤维素中的多元醇结构片段都有很高的 O/C 比率, 且非常亲水, 这与大多数化学工业石油产品相反。现有的研究表明^[64], 碳水化合物中的二级醇可以转化为更亲脂和更具有综合利用价值的化合物。其中, 最重要的转化方法是高温气化, 产生合成气(等物质量的 H_2 和 CO)^[65]。Olsen 等^[66]报道了利用铱催化剂选择性地降解生物醇并释放出合成气, 并伴随一分子短链烷烃生成, (如图式 13)。



图式 13 Ir 催化醇类串联脱氢脱羰基化释放 1 : 1 的 H_2 和 CO

Scheme 13 Iridium-catalyzed tandem dehydrogenation-decarbonylation of an alcohol liberates H_2 and CO with 1 : 1 ratio

该反应底物适用范围宽, 各种伯醇和官能团如醚、酯、亚胺、芳卤等都兼容, 该反应的机理被认为涉及两个独立的催化循环, Ir(I)-BINAP 首先催化伯醇脱去氢分子生成醛, 醛再脱去 CO 降解为烷烃(如图式 14)。



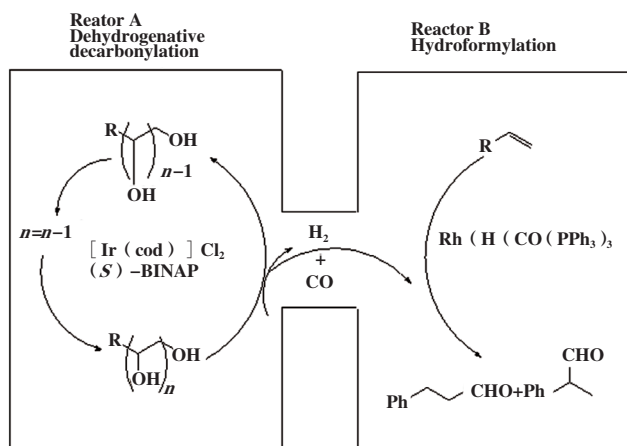
图式 14 可能的催化循环

Scheme 14 Proposed catalytic cycles

一般来说, C2-C6 多元醇由于其价格低廉且容易从多糖中获得, 更容易反应, 然而自然界中存在

的碳水化合物往往是多元醇。为了进一步发展生物质化学, Verendel 等^[67]设想上述工艺也可应用于多

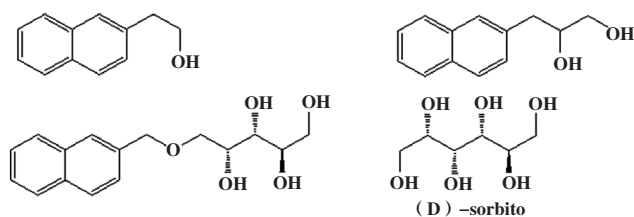
元醇的转化,生成高纯度的合成气,直接用于烯烃的氢甲酰化,生成高附加值的醛类化合物.该方案的困难在于如何将醇降解反应与氢甲酰化反应置于同一个反应器内.解决的方法是将两个反应器串联,合成气能够从一个反应器流到另一个反应器,由选择性的铱催化的多元醇脱氢脱碳生成的低压合成气应用于烯烃氢甲酰化反应,采用简单的双室反应装置(如图式 15),以廉价的 C3-C6 多元醇作为合成气源,高产率地将烯烃转化为醛.



图式 15 Ir 催化醇类脱 H_2 、脱 CO 用于 Rh 催化氢甲酰化的双室反应器

Scheme 15 Apparatus used to transfer-CHOH from polyols through iridium-catalyzed dehydrogenation-decarbonylation to ex situ alkenes through rhodium-catalyzed hydroformylation

与传统的氢甲酰化反应不同,在上述反应条件下支链醛是主要产物.作者选择苯乙烯作为底物,测试了多种醇类作为合成气来源,包括 D-甘露醇、木糖醇、内消旋赤藓糖醇、丙三醇等(如图式 16).在 185~210 $^{\circ}\text{C}$ 下,均相催化的醇脱氢脱羰反应产生的 H_2 和 CO 的压力较低(0.05 MPa),但是足以进行非原位氢甲酰化反应.



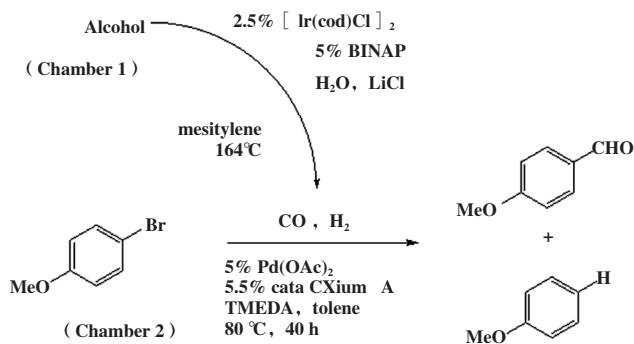
图式 16 脱 H_2 、脱 CO 的醇类化合物

Scheme 16 Substrates for dehydrogenative decarbonylation in reactor A

在 210 $^{\circ}\text{C}$ 下用多元醇产生合成气实现了苯乙烯的氢甲酰化,但是会伴随有副产物乙基苯产生.2015 年, Christensen 等^[68]用己-1,6-二醇作为甲酰源,在双室反应器中进行铑催化烯烃的氢甲酰化或 Pd 催化芳卤的还原羰基化.研究发现在较低的压力 0.15~0.24 MPa 就能实现上述反应,室温反应 40 h,醛收率达到 100%,直链与支链产物比例 5 : 4.

为了以合理的速率生产合成气,铱催化的伯醇脱氢脱羰反应需要至少 150 $^{\circ}\text{C}$ 的温度^[67].而烯烃的氢甲酰化、芳卤的还原羰基化需要在较低温度下进行,因此双室反应器需要在不同的温度下进行,两室之间采用较长的连接管,并在合成气释放室中安装换热器,以适应较高的温度,并防止溶剂均三甲苯扩散到合成气消耗室.通过这种方法,可以在适当的条件下,在第一反应室研究铱催化各种醇的脱氢脱羰反应,在第二反应室研究 $\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 催化苯乙烯氢甲酰化,因为它在低温和高压下都表现出很高的活性.

在各种醇中,己-1,6-二醇是固体易于处理,脱氢脱羰基化唯一的副产物是丁烷,很容易从反应系统中逸出,因此大部分研究工作以它作为合成气的来源,在最佳条件下该反应适用于芳环上多种取代的苯乙烯的氢甲酰化,区域选择性不佳,直链与支链比率大约为 1 : 1.上述反应还能应用于芳基卤的还原羰基化中(如图式 17).



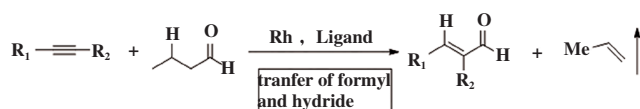
图式 17 醇类代替合成气的芳卤还原羰基化

Scheme 17 Alcohols as syngas source for the reductive carbonylation reaction

该工作为以自然界生物质为来源的氢甲酰化反应提供了新思路.农业上多糖类化合物(如植物秸秆)每年产量不亚于原油,无法有效利用,因此开发利用农业废料具有重要意义.

6 其他氢甲酰源

2019, 游劲松课题组^[69]报道了使用正丁醛作为氢和甲酰基的供体, 通过铑催化实现了无气体参与的高化学选择性和高区域选择性炔烃氢甲酰化反应(如图式 18)。对称的以及环状内炔, 反应能以很好的收率和区域选择性得到 α, β -不饱和醛; 不对称的芳基烷基内炔, 反应能以很好的选择性和较高的产率得到芳基位在醛羰基远端的目标产物。然而该方法最大的局限在于末端炔烃的底物不适用。该炔烃氢甲酰化的反应条件温和以及实验操作安全, 有很大的工业应用的潜力。



图式 18 炔烃氢甲酰化合成 α, β -不饱和醛

Scheme 18 Hydroformylation of alkynes to α, β -unsaturated aldehydes

近日, Troels Skrydstrup 课题组^[70]报导了一种简单、温和的策略实现多种末端烯烃的氢甲酰化。此方法用两种易得的固体化合物(二硼烷和硅羧酸)协同生成合成气, 另外水是合成气释放的主要活化剂和氢源。与醇类作为甲酰源的方法相似, 同样用到了双室反应器, 实现合成气的非原位生成和消耗, 从而可以实现气体释放和烯烃功能化的分离。二硼烷与水结合后生成两性离子硼氢化物和硼酸。两性离子硼氢化物对硅羧酸进行脱质子化, 同时完成 CO 释放和氢气的产生(如图式 19)。该方法将成为工业界和学术界药物发现和开发的重要工具。

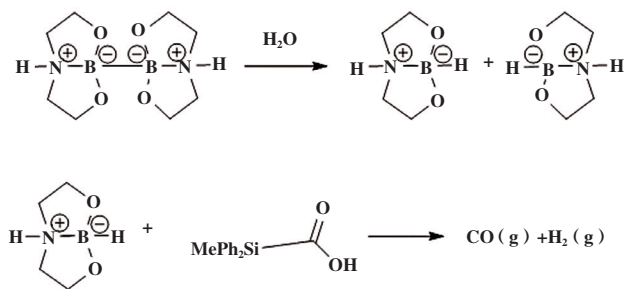


图 19 二硼烷和硅羧酸协同生成合成气

Scheme 19 Concerted generation of syngas from diboron and silicarboxylic acid

7 结论与展望

氢甲酰化反应是工业上生产醛以及衍生物 Oxo 醇的重要方法, 技术成熟, 因此每年千万吨级的生产量。随着近年来绿色化学理念深入, 逐步降低化学工业对环境的压力成为化学工业的发展方向。我们综述了近年来中外学者在多种合成气的替代物领域的研究成果。各种结构简单的小分子(HCHO , CO_2 , HCOOH , 乙醛酸, 丁醛等)或者来源于自然界生物质材料(碳水化合物)都有涉及, 其中除了(缩)乙醛酸和正丁醛以外, 其他的方法都是在反应的体系中原位或非原位生成 CO/H_2 , 之后再用传统的方法催化氢甲酰化。在合成气替代来源上虽然已经有了可喜的进展, 但是由于需要贵金属催化剂以及复杂结构配体, 甲酸、乙醛酸等成本都要高于合成气, 导致生产成本居高不下, 因此不适合进行基础工业原料的制备, 比较适合合成高附加值的、定制化的醛类产品。另外现有的氢甲酰化方法需要贵金属催化, 如何解决金属残留也是一个很棘手的问题。使用更便宜的金属催化剂或不用金属的方法必定是未来氢甲酰化的发展方向。

参考文献:

- [1] Hibbel J, Wiebus E, Cornils B. 75 Years of hydroformylation - oxo reactors and oxo plants of ruhrchemie AG and oxea gmbH from 1938 to 2013[J]. *Chem Ing Technol*, 2013, **85**(12): 1853-1871.
- [2] a. Hebrard F, Kalck P. Cobalt-catalyzed hydroformylation of alkenes: Generation and recycling of the carbonyl species, and catalytic cycle[J]. *Chem Rev*, 2009, **109**(9): 4272-4282.
b. Liu Shu-juan(柳淑娟), Wang Hong-li(王红利), Yuan Hang-kong(袁航空), et al. Exploration of stable and phosphine ligand free heterogeneous catalyst for ethylene hydroformylation (高稳定性无膦配体乙烯氢甲酰化催化体系研究)[J]. *J Mol Catal(China)* (分子催化), 2020, **34**(4): 304-312.
- [3] Krauss I J, Wang C C Y, Leighton J L. Highly regioselective and diastereoselective directed hydroformylation of allylic ethers: A new approach to propionate aldol synthesis[J]. *J Am Chem Soc*, 2001, **123**(46): 11514-11515.
- [4] Garcia-Simon C, Gramage-Doria R, Raoufmoghaddam S, et al. Enantioselective hydroformylation by a Rh-catalyst

- entrapped in a supramolecular metallocage[J]. *J Am Chem Soc*, 2015, **137**(7): 2680–2687.
- [5] Takahashi K, Yamashita M, Tanaka Y, *et al.* Ruthenium/C₅Me₅/Bisphosphine- or bisphosphite-based catalysts for normal-selective hydroformylation[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2012, **51**(18): 4383–4387.
- [6] Wu L, Fleischer I, Jackstell R, *et al.* Ruthenium-catalyzed hydroformylation/reduction of olefins to alcohols: Extending the scope to internal alkenes[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, **135**(38): 14306–14312.
- [7] Piras I, Jennerjahn R, Jackstell R, *et al.* A general and efficient iridium-catalyzed hydroformylation of olefins[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2011, **50**(1): 280–284.
- [8] Ternel J, Couturier J L, Dubois J L, *et al.* Rhodium versus iridium catalysts in the controlled tandem hydroformylation-isomerization of functionalized unsaturated fatty substrates[J]. *ChemCatChem*, 2015, **7**(3): 513–520.
- [9] Jennerjahn R, Piras I, Jackstell R, *et al.* Palladium-catalyzed isomerization and hydroformylation of olefins[J]. *Chem Eur J*, 2009, **15**(26): 6383–6388.
- [10] Ren W, Chang W, Dai J, *et al.* An effective Pd-catalyzed regioselective hydroformylation of olefins with formic acid[J]. *J Am Chem Soc*, 2016, **138**(45): 14864–14867.
- [11] Ritleng V, Sirlin C, Pfeffer M. Ru-, Rh-, and Pd-catalyzed C-C bond formation involving C-H activation and addition on unsaturated substrates: Reactions and mechanistic aspects[J]. *Chem Rev*, 2002, **102**(5): 1731–1769.
- [12] Ahn H S, Han S H, Uhm S J, *et al.* Hydroformylation of olefins with formaldehyde in the presence of RhHCO(PPh₃)₃[J]. *J Mol Catal A*, 1999, **144**(2): 295–306.
- [13] Rosales M, Gonzalez A, Gonzalez B, *et al.* Hydroformylation of alkenes with paraformaldehyde catalyzed by rhodium-phosphine complexes[J]. *J Org Chem*, 2005, **69**(12): 3095–3098.
- [14] Baricelli P J, Lujano E, Rodriguez M, *et al.* Synthesis and characterization of Ru(H)₂(CO)(TPPMS)₃ and catalytic properties in the aqueous-biphasic hydroformylation of olefins[J]. *Appl Catal, A: Gen*, 2004, **263**(2): 187–191.
- [15] Baricelli P J, Lujano E, Modrono M, *et al.* Rhodium-catalyzed hydroformylation of C₆ alkenes and alkene mixtures - a comparative study in homogeneous and aqueous-biphasic media using PPh₃, TPPTS and TPPMS ligands[J]. *J Org Chem*, 2004, **69**(23): 3782–3792.
- [16] Makado G, Morimoto T, Sugimoto Y, *et al.* Highly linear-selective hydroformylation of 1-alkenes using formaldehyde as a syngas substitute[J]. *Adv Synth Catal*, 2010, **352**(2/3): 299–304.
- [17] Kreis M, Palmelund A, Bunch L, *et al.* A general and convenient method for the rhodium-catalyzed decarbonylation of aldehydes[J]. *Adv Synth Catal*, 2006, **348**(15): 2148–2154.
- [18] Kranenburg M, Vanderburgt Y E M, Kamer P C J, *et al.* New diphosphine ligands based on heterocyclic aromatics inducing very high regioselectivity in rhodium-catalyzed hydroformylation: Effect of the bite angle[J]. *Organometallics*, 1995, **14**(6): 3081–3089.
- [19] Ren H, Wulff W D. Total synthesis of sedum alkaloids via catalyst controlled aza-cope rearrangement and hydroformylation with formaldehyde[J]. *Org Lett*, 2013, **15**(2): 242–245.
- [20] Dieguez M, Pamies O, Claver C. Recent advances in Rh-catalyzed asymmetric hydroformylation using phosphite ligands[J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2004, **15**(14): 2113–2122.
- [21] Nozaki K. Unsymmetric bidentate ligands in metal-catalyzed carbonylation of alkenes[J]. *Chem Rec*, 2005, **5**(6): 376–384.
- [22] Klosin J, Landis C R. Ligands for practical rhodium-catalyzed asymmetric hydroformylation[J]. *Acc Chem Res*, 2007, **40**(12): 1251–1259.
- [23] Botteghi C, Paganelli S, Schionato A, *et al.* The asymmetric hydroformylation in the synthesis of pharmaceuticals[J]. *Chirality*, 1991, **3**(4): 355–369.
- [24] Sakai N, Mano S, Nozaki K, *et al.* Highly enantioselective hydroformylation of olefins catalyzed by new phosphine phosphite-rhodium(I) complexes[J]. *J Am Chem Soc*, 1993, **115**(15): 7033–7034.
- [25] Robert T, Abiri Z, Wassenaar J, *et al.* Asymmetric hydroformylation using taddol-based chiral phosphine-phosphite ligands[J]. *Organometallics*, 2010, **29**(2): 478–483.
- [26] Noonan G M, Fuentes J A, Cobley C J, *et al.* An asymmetric hydroformylation catalyst that delivers branched aldehydes from alkyl alkenes[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2012, **51**(10): 2477–2480.
- [27] Allmendinger S, Kinuta H, Breit B. Easily accessible TADDOL-derived bisphosphonite ligands: Synthesis and application in the asymmetric hydroformylation of vinylarenes[J]. *Adv Synth Catal*, 2015, **357**(1): 41–45.
- [28] Morimoto T, Fujii T, Miyoshi K, *et al.* Accessible protocol for asymmetric hydroformylation of vinylarenes using

- formaldehyde[J]. *Org Biomol Chem*, 2015, **13**(16): 4632–4636.
- [29] Aresta M, Dibenedetto A, Angelini A. Catalysis for the valorization of exhaust carbon: from CO₂ to chemicals, materials, and fuels. Technological use of CO₂ [J]. *Chem Rev*, 2014, **114**(3): 1709–1742.
- [30] Wang W, Wang S, Ma X, *et al.* Recent advances in catalytic hydrogenation of carbon dioxide[J]. *Chem Soc Rev*, 2011, **40**(7): 3703–3727.
- [31] Liu Q, Wu L, Jackstell R, *et al.* Using carbon dioxide as a building block in organic synthesis[J]. *Nat Commun*, 2015, **6**: 5933.
- [32] Tlili A, Blondiaux E, Frogneux X, *et al.* Reductive functionalization of CO₂ with amines: an entry to formamide, formamidine and methylamine derivatives[J]. *Green Chem*, 2015, **17**(1): 157–168.
- [33] Ostapowicz T G, Schmitz M, Krystof M, *et al.* Carbon dioxide as a C-1 building block for the formation of carboxylic acids by formal catalytic hydrocarboxylation [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013, **52**(46): 12119–12123.
- [34] Wu L, Liu Q, Fleischer I, *et al.* Ruthenium-catalysed alkoxy carbonylation of alkenes with carbon dioxide[J]. *Nat Commun*, 2014, **5**: 3091.
- [35] Liu Q, Wu L, Fleischer I, *et al.* Development of a ruthenium/phosphite catalyst system for domino hydroformylation-reduction of olefins with carbon dioxide [J]. *Chem Eur J*, 2014, **20**(23): 6888–6894.
- [36] Ali M, Gual A, Ebeling G, *et al.* Ruthenium-catalyzed hydroformylation of alkenes by using carbon dioxide as the carbon monoxide source in the presence of ionic liquids[J]. *ChemCatChem*, 2014, **6**(8): 2224–2228.
- [37] Süss-Fink G, Reiner J. The cluster anion [HRu₃(CO)₁₁][−] as catalyst in hydroformylation, hydrogenation, silacarbonylation and hydrosilylation reactions of ethylene and propylene[J]. *J Mol Catal*, 1982, **16**(2): 231–242.
- [38] Doi Y, Koshizuka K, Keii T. Metal cluster catalysis. Kinetics and mechanism of the catalytic hydrogenation of ethylene by the ruthenium cluster complex H₄Ru₄(CO)₁₂ [J]. *Inorg Chem*, 1982, **21**(7): 2732–2736.
- [39] Tominaga K I, Sasaki Y. Ruthenium complex-catalyzed hydroformylation of alkenes with carbon dioxide[J]. *Catal Commun*, 2000, **1**(1/4): 1–3.
- [40] Tominaga K, Sasaki Y. Ruthenium-catalyzed one-pot hydroformylation of alkenes using carbon dioxide as a reactant[J]. *J Mol Catal A Chem*, 2004, **220**(2): 159–165.
- [41] Kalck P, Peres Y, Jenck J J. Hydroformylation catalyzed by ruthenium complexes[J]. *Adv Org Chem*, 1991, **32**: 121–146.
- [42] Fritsch S, Korth W, Julis J, *et al.* Synthesis of aliphatic aldehydes from alkanes and carbon dioxide: Valeraldehyde from butane and CO₂ - feasibility and limitations[J]. *Chem Ing Tech*, 2015, **87**(10): 1313–1326.
- [43] Ren X, Zheng Z, Zhang L, *et al.* Rhodium-complex-catalyzed hydroformylation of olefins with CO₂ and Hydrosilane[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2017, **56**(1): 310–313.
- [44] Zhang X, Tian X, Shen C, *et al.* Acid-promoted hydroformylative synthesis of alcohol with carbon dioxide by heterobimetallic ruthenium-cobalt catalytic system[J]. *ChemCatChem*, 2019, **11**(7): 1986–1992.
- [45] Somasunderam A, Alper H. Use of rhodium on carbon and 1,3-bis(diphenylphosphino)propane to catalyze the regioselective hydroformylation of alkenes with formic acid as the hydrogen source[J]. *J Mol Catal*, 1994, **92**(1): 35–40.
- [46] Elali B, Vasapollo G, Alper H. A novel Rh-PCy₃-CO-HCOOH catalytic system for the regioselective conversion of alkenes to aldehydes[J]. *J Mol Catal A: Chem*, 1996, **112**(2): 195–201.
- [47] Mura M G, De Luca L, Giacomelli G, *et al.* Formic acid: A promising bio-renewable feedstock for fine chemicals [J]. *Adv Synth Catal*, 2012, **354**(17): 3180–3186.
- [48] Uhlemann M, Doerfelt S, Boerner A. Rhodium catalyzed hydroformylation with formaldehyde and an external H-2-source[J]. *Tetra Lett*, 2013, **54**(18): 2209–2211.
- [49] Wang Y, Ren W, Li J, *et al.* Facile palladium-catalyzed hydrocarboxylation of olefins without external CO gas[J]. *Org Lett*, 2014, **16**(22): 5960–5963.
- [50] Dai J, Ren W, Wang H, *et al.* A facile approach to beta-amino acid derivatives via palladium-catalyzed hydrocarboxylation of enimes with formic acid[J]. *Org Biomol Chem*, 2015, **13**(31): 8429–8432.
- [51] Wang Y, Ren W, Shi Y. An atom-economic approach to carboxylic acids via Pd-catalyzed direct addition of formic acid to olefins with acetic anhydride as a co-catalyst[J]. *Org Biomol Chem*, 2015, **13**(31): 8416–8419.
- [52] Fu M C, Shang R, Cheng W M, *et al.* Nickel-catalyzed regio- and stereoselective hydrocarboxylation of alkynes with formic acid through catalytic CO recycling[J]. *ACS Catal*, 2016, **6**(4): 2501–2505.

- [53] Liu L, Gao H, Yang S Q, *et al.* Ir-catalyzed tandem hydroformylation-transfer hydrogenation of olefins with (trans-/cis-)formic acid as hydrogen source in presence of 1, 10-phenanthroline[J]. *J Catal*, 2020, **385**: 183–193.
- [54] Breit B, Seiche W. Hydrogen bonding as a construction element for bidentate donor ligands in homogeneous catalysis: Regioselective hydroformylation of terminal alkenes[J]. *J Am Chem Soc*, 2003, **125**(22): 6608–6609.
- [55] Seiche W, Schuschkowski A, Breit B. Bidentate ligands by self-assembly through hydrogen bonding: A general room temperature/ambient pressure regioselective hydroformylation of terminal alkenes[J]. *Adv Synth Catal*, 2005, **347**(11/13): 1488–1494.
- [56] Yu S, Chie Y M, Guan Z H, *et al.* Highly regioselective hydroformylation of styrene and its derivatives catalyzed by Rh complex with tetrakisphosphorus ligands[J]. *Org Lett*, 2009, **11**(1): 241–244.
- [57] Cai C, Yu S, Cao B, *et al.* New tetrakisphosphorus ligands for highly linear selective hydroformylation of allyl and vinyl derivatives[J]. *Chem Eur J*, 2012, **18**(32): 9992–9998.
- [58] Dydio P, Reek J N H. Supramolecular control of selectivity in hydroformylation of vinyl arenes: Easy access to valuable beta-aldehyde intermediates[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013, **52**(14): 3878–3882.
- [59] Dydio P, Detz R J, De Bruin B, *et al.* Beyond classical reactivity patterns: Hydroformylation of vinyl and allyl arenes to valuable beta- and gamma-aldehyde intermediates using supramolecular catalysis[J]. *J Am Chem Soc*, 2014, **136**(23): 8418–8429.
- [60] Huang H, Yu C, Zhang Y, *et al.* Chemo- and regioselective organo-photoredox catalyzed hydroformylation of styrenes via a radical pathway[J]. *J Am Chem Soc*, 2017, **139**(29): 9799–9802.
- [61] Agabekov V, Seiche W, Breit B. Rhodium-catalyzed hydroformylation of alkynes employing a self-assembling ligand system[J]. *Chem Sci*, 2013, **4**(6): 2418–2422.
- [62] Goettmann F, Le Floch P, Sanchez C. Highly regioselective terminal alkynes hydroformylation and Pauson-Khand reaction catalysed by mesoporous organised zirconium oxide based powders[J]. *Chem Commun*, 2006, **2006**(2): 180–182.
- [63] Liu Y, Cai L, Xu S, *et al.* Palladium-catalyzed hydroformylation of terminal arylacetylenes with glyoxylic acid[J]. *Chem Commun*, 2018, **54**(17): 2166–2168.
- [64] Mondal P, Dang G S, Garg M O. Syngas production through gasification and cleanup for downstream applications - Recent developments[J]. *Fuel Process Technol*, 2011, **92**(8): 1395–1410.
- [65] Verendel J J, Church T L, Andersson P G. Catalytic one-pot production of small organics from polysaccharides[J]. *Synthesis*, 2011, **2011**(11): 1649–1677.
- [66] Olsen E P K, Madsen R. Iridium-catalyzed dehydrogenative decarbonylation of primary alcohols with the liberation of syngas[J]. *Chem Eur J*, 2012, **18**(50): 16023–16029.
- [67] Verendel J J, Nordlund M, Andersson P G. Selective metal-catalyzed transfer of H₂ and CO from polyols to alkenes[J]. *ChemSusChem*, 2013, **6**(3): 426–429.
- [68] Christensen S H, Olsen E P K, Rosenbaum J, *et al.* Hydroformylation of olefins and reductive carbonylation of aryl halides with syngas formed ex situ from dehydrogenative decarbonylation of hexane-1, 6-diol[J]. *Org Biomol Chem*, 2015, **13**(3): 938–945.
- [69] Tan G, Wu Y, Shi Y, *et al.* Syngas-Free highly regioselective rhodium-catalyzed transfer hydroformylation of alkynes to alpha, beta-unsaturated aldehydes[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2019, **58**(22): 7440–7444.
- [70] Pedersen S K, Gudmundsson H G, Nielsen D U, *et al.* Main element chemistry enables gas-cylinder-free hydroformylations[J]. *Nat Catal*, 2020, **3**(10): 843–850.

The Development of Hydroformylation of Alkenes and Alkynes with Syngas Substitutes

PAN Yin-yin¹, SONG Guang-jie², XUE Kuan-rong², XU Sheng^{*1}

(1. *School of Chemistry and Molecular Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China;*

2. *ZheJiang ZhiYing Petrochemical Technology Co. Ltd, Hangzhou 311215, China)*

Abstract: Hydroformylation of alkenes and alkynes is an important reaction for the preparation of aldehydes and their derivatives. Traditional synthesis methods using syngas (CO/H_2) as substrates have achieved great success in industry. However, syngas is toxic and risk, limiting its laboratory research and application. In recent years, hydroformylation with syngas substitutes has attracted much attention in the organic synthesis. New hydroformylation with syngas substitutes has been developed rapidly. In this paper, the development of hydroformylation in recent years was reviewed. The alternatives to syngas such as HCHO , CO_2 , HCOOH , glyoxylic acid and alcohol are introduced one by one. Finally, the future development of hydroformylation is prospected.

Key words: syngas substitutes; hydroformylation reaction; alkenes; alkynes