

烷烃/烷基芳烃与一氧化碳的自由基羰基化研究进展

孙巧¹, 殷爱华², 徐元³, 随山红⁴, 董岩⁴, 王昌盛², 张东顺⁴, 郭凯²

(1. 南京工业大学 食品与轻工学院, 江苏 南京 211816; 2. 南京工业大学 生物与制药工程学院, 江苏 南京 211816; 3. 南洋理工大学 化学化工与生物技术学院, 新加坡 637371; 4. 中石化(北京)化工研究院, 北京 100013)

摘要: 羰基官能团广泛存在于天然产物、医药、农药和高分子材料结构中, 开发新颖、高效以及绿色的羰基化方法是合成化学领域最热门的研究课题之一。烷烃和烷基芳烃作为重要的能源和化工原料, 广泛存在于石油和天然气中。从简单烷烃(如环戊烷、环己烷)或烷基芳烃(如甲苯、乙苯)出发, 通过 C—H 键的直接羰基化高选择性地制备高附加值羰基衍生物是一个充满挑战且富有前景的研究领域。在众多羰基供体中, 一氧化碳(CO)因具有原子效率 100% 和价格低廉的优点, 是使用最为广泛的羰基化试剂。基于过去近 15 年来烷烃、烷基芳烃与 CO 的自由基羰基化领域取得的重要成果, 综述了以过氧类化合物或光催化剂作为引发剂, H₂O、H₂O₂、醇、芳基亚磺酸酯、偶氮二羧酸酯、胺、亚胺、酰胺和烯烃等作为反应试剂, 制备羧酸、酯、酰胺类(包括酰肼、酰胺、 α -酮酰胺、 β -内酰胺和酰亚胺)和酮类(包括手性胺基酮)高附加值羰基衍生物的研究进展。然后, 根据羰基化反应的产物类型进行了分类阐述, 并对反应的底物适用范围以及典型的反应机理进行了讨论。最后, 对烷烃和烷基芳烃自由基羰基化领域所面临的挑战和机遇进行了分析和展望。

关键词: 烷烃; 烷基芳烃; 一氧化碳; 自由基羰基化; 高附加值羰基衍生物

中图分类号: TQ216; O622.5 文献标志码: A 文章编号: 2097-2547(2025)04-001-18

Research progress on radical carbonylation of alkanes or alkylarenes with carbon monoxide

SUN Qiao¹, YIN Aihua², XU Yuan³, SUI Shanhong⁴, DONG Yan⁴, WANG Changsheng², ZHANG Dongshun⁴, GUO Kai²

(1. College of Food Science and Light Industry, Nanjing Tech University, Nanjing 211816, Jiangsu, China; 2. College of Biotechnology and Pharmaceutical Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 211816, Jiangsu, China; 3. School of Chemistry, Chemical Engineering and Biotechnology, Nanyang Technological University, 637371, Singapore; 4. SINOPEC Beijing Research Institute of Chemical Industry, Beijing 100013, China)

Abstract: Carbonyl functional groups are widely present in the structures of natural products, pharmaceuticals, agrochemicals, and polymer materials. The development of innovative, efficient and green carbonylation methods is one of the hottest research topics in the field of synthetic chemistry. As important energies and chemical raw materials, alkanes and alkylarenes are widely prevalent in petroleum and natural gas. The highly selective preparation of high value-added carbonyl derivatives through direct carbonylation of C—H bonds, starting from simple alkanes (e.g., cyclopentane, cyclohexane) or alkylarenes (e.g., toluene, ethylbenzene), represents a challenging and promising research area. Among the diverse carbonyl donors, carbon monoxide (CO) is the most extensively utilized carbonylation reagent owing to its 100% atomic efficiency and cost-effectiveness. Based on the significant achievements in the field of radical carbonylation of alkanes or alkylarenes with carbon monoxide over the past fifteen years, the progress on the synthesis of high value-added

收稿日期: 2024-07-25; 修回日期: 2024-08-21。

基金项目: 江苏省青年基金(BK20220326); 江苏省特聘教授项目(54908022); 南京工业大学科研启动金(39808137, 39829124); 中国石化委托技术开发项目(202410038, 202410043); 南京工业大学食品与轻工学院学科基金(30929000)。

第一作者: 孙巧(1988—), 博士, 校聘副教授, 研究方向为过渡金属催化和光、电介导的小分子高值化转化, E-mail: sun_qiao@njtech.edu.cn。

通信作者: 王昌盛(1989—), 博士, 教授, 研究方向为微化工技术应用、碳一小分子催化转化和生物质资源的高值化利用, E-mail: changshengwang@njtech.edu.cn;

张东顺(1984—), 博士, 高级工程师, 研究方向为一氧化碳的高效催化转化, E-mail: zhangds.bjhy@sinopec.com;

郭凯(1982—), 博士, 教授, 研究方向为微化工技术应用、生物质资源的高值化利用, E-mail: guok@njtech.edu.cn。

carbonyl derivatives such as acids, esters, amides (including acyl hydrazides, amides, α -ketoamides, β -lactams and imides) and ketones (including chiral amino ketones) by utilizing peroxide-type compounds or photocatalysts as the initiators, and H_2O , H_2O_2 , alcohols, arylsulfonates, azodicarboxylates, amines, imines, amides or olefins as the reaction partners was summarized. Then, the product types of carbonylation reactions were classified and explained, and the substrate scopes and typical reaction mechanisms were discussed. Finally, the challenges and opportunities in the field of radical carbonylation of alkanes and alkylarenes were analyzed and prospected.

Keywords: alkanes; alkylarenes; carbon monoxide; radical carbonylation; high value-added carbonyl derivatives

羰基作为重要的活性官能团,广泛存在于医药、农药、材料以及天然产物中。此外,羰基也可通过特定的化学反应转化为羟基、羧基、亚胺、氨基和双键等重要基团。因此,羰基化合物的绿色、高效制备深受科学工作者的关注。羰基化合物可通过醇或烯烃的氧化、炔烃的水合反应以及芳香体系的Friedel-Crafts酰基化反应等方法制备。过去几十年,有机(伪)卤代物、CO与 H_2O 、醇以及胺等各类亲核试剂之间的过渡金属催化羰基化偶联反应已成为构建羰基化合物的重要手段^[1-5]。然而,有机卤代物需通过碳氢化合物的卤化反应来制备,该过程存在操作繁琐、反应安全系数低、卤代产物选择性低以及同分异构体分离困难等问题。相比之下,直接利用惰性C—H键的羰基化来制备羰基化合物的策略具有无需进行预官能化、原料廉价易得、反应原子和步骤经济性高的优点,近年来引起了学术界和工业界的广泛关注^[6-10]。相比 $\text{C}(\text{sp}^2)$ -H键, $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H键具有更高的键解离能和更低的键极化能力,其羰基化反应更具挑战性。目前, $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H键羰基化主要有两种途径^[11-12]:一是通过双电子过程,如过渡金属催化的羰基化、强酸介导的阳离子羰基化以及强碱介导的阴离子羰基化;二是通过单电子过程介导的自由基羰基化。早期的 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H键羰基化反应通常依赖贵金属催化剂和导向基辅助C—H键活化^[13-15],在该类反应中,底物中需要预先引入能够与金属催化剂中心配位的杂原子基团,以实现区域选择性的C—H键羰基化反应。该类导向基团结构往往较为复杂,需经多步合成引入,原子经济性较低。

烷烃和烷基芳烃作为重要的能源和化工基础原料,广泛存在于石油和天然气中,是价格低廉的碳源。由于烷烃和烷基芳烃呈现高度惰性并且缺乏与催化剂相互作用的活性位点,其C—H键官能化反应极具挑战性^[16-20]。因此,从简单烷烃或烷基芳烃出发,通过C—H键直接羰基化高选择性地制备高附加值羰基化合物成为了一个充满挑战且富有前景的研究领域。

在众多羰基供体中,CO储量丰富、廉价易得、反应活性且原子利用率高,已成为用途最为广泛的羰基化反应物。自1987年SAKAKURA等^[21]首次报道非活化烷烃的催化羰基化反应以来,已通过过渡金属催化羰基化、阳离子羰基化^[12,22-23]、光催化^[24-29]以及过氧类引发剂介导的自由基羰基化策略实现了一系列简单烷烃、烷基芳烃与CO的直接羰基化反应。鉴于自由基化学近年来获得的广泛关注,本文系统总结近15年以廉价易得的简单烷烃或烷基芳烃作为原料、CO为羰基源,在过氧类引发剂或光催化剂的辅助下,通过与 H_2O 、 H_2O_2 、醇、芳基亚磺酸酯、偶氮二羧酸酯、胺、亚胺、酰胺和烯烃等试剂进行自由基羰基化偶联或加成反应,制备羧酸、酯、酰胺类(包括酰肼、酰胺、 α -酮酰胺、 β -内酰胺和酰亚胺)和酮类化合物(包括手性胺基酮)的研究进展(图1)。根据羰基化产物的不同类型进行分类阐述,并对反应的底物适用范围以及典型的反应机理进行讨论。此外,还针对当前烷烃、烷基芳烃与CO的自由基羰基化领域尚存在的问题和发展机遇进行分析和展望。

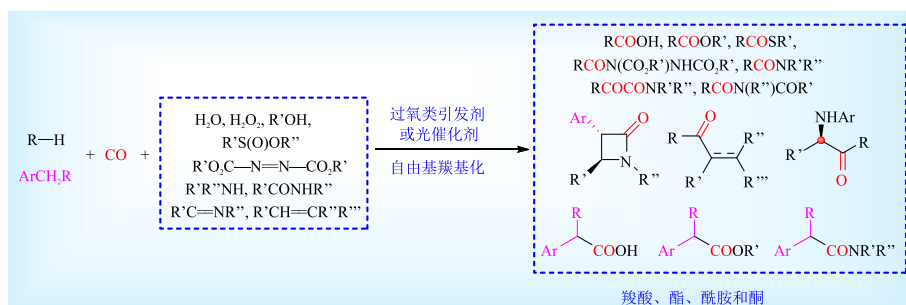


图1 本综述涉及的烷烃、烷基芳烃与CO的自由基羰基化反应范围

Fig. 1 Scope of radical carbonylation of alkanes or alkylarenes with CO in the review

1 羧酸类化合物的合成

羧酸作为重要的化工原料,广泛应用于合成化学和材料科学等领域。通过烷烃、烷基芳烃的直接C—H键插羧基化合成增加一个碳原子的羧酸是一种高效、简洁的官能团化方法。早期的惰性C—H键羧基化反应通常采用钼、铜、钒和钴等金属催化剂,在CO、K₂S₂O₈和具有强酸性的CF₃COOH存在下进行^[30-34]。为了避免使用具有强酸性的CF₃COOH,近年来开发了一系列以H₂O或H₂O₂作为羟基源的绿色温和方法。其中,以H₂O作为羟基源的反应通常采用K₂S₂O₈作为自由基引发剂和氧化剂,H₂O/CH₃CN作为混合溶剂,在50~60℃条件下进行。研究表明,铜、铁、钒和锰等金属催化剂能够显著提高反应效率^[35-37]。在众多金属催化剂中,水溶性多铜(II)配合物表现优异,能催化一系列C₂~C₄气态烷烃、C₅~C₉液态线性烷烃和C₅~C₈环烷烃直接进行羧基化反应^[38-40]。值得注意的是,线性烷烃中正戊烷和正己烷活性最高,而甲烷(CH₄)和乙烷活性较低。对于C₃~C₉线性烷烃,羧基化反应通常产生以支链产物为主的混合物。而非取代C₅~C₈环烷烃的羧基化反应仅生成一种产物,其中环戊烷和环己烷活性最高。以铜催化的插羧基化反应为例,反应过程中,K₂S₂O₈首先分解成SO₄^{•-}自由基,其从烷烃**1**(加粗的序号和图中各物质序号对应,下同)中攫取一个氢原子生成烷基自由基**3**,随后该自由基与CO加成生成酰基自由基**4**。酰基自由基**4**可被铜(II)氧化为酰基阳离子**5**,再与H₂O反应脱质子化生成相应的羧酸**2**。在非金属催化条件下,酰基自由基**4**则被K₂S₂O₈氧化成酰基硫酸盐**6**,随后通过水解生成目标羧酸**2**(图2)^[35-37]。

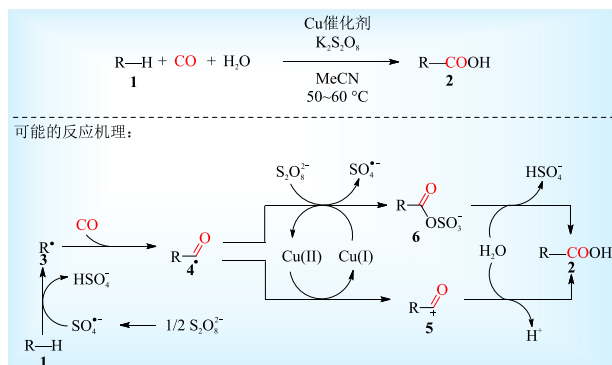


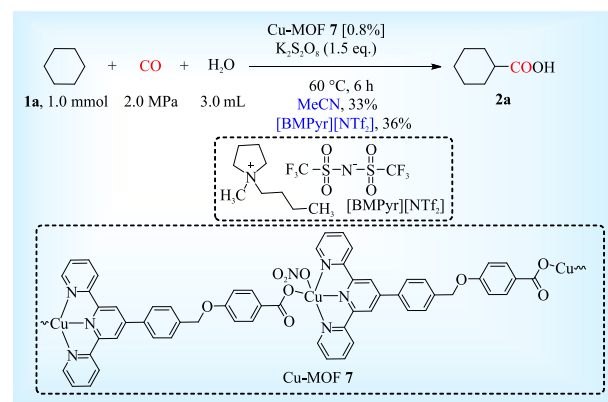
图2 铜催化K₂S₂O₈介导的烷烃与CO和H₂O的自由基羧基化反应^[35-37]

Fig. 2 Copper-catalyzed K₂S₂O₈-mediated radical carboxylation of alkanes with CO and H₂O^[35-37]

近年来,采用环己烷、CH₄和烷基芳烃作为原料,CO为羧基化试剂,H₂O或H₂O₂为羟基源,通过过氧类引发剂或光催化诱导的自由基羧基化反应,成功合成了环己甲酸、乙酸和一系列芳基乙酸衍生物。

1.1 环己甲酸

环己甲酸是一种重要的原料,可用于医药、农药和染料合成。此外,环己甲酸还可用作调味剂以及涂料、润滑剂和橡胶工业的添加剂,具有广阔的应用前景。鉴于水溶性多铜(II)配合物催化剂难以循环使用,2016年,PAUL等^[41]基于Cu(NO₃)₂·2.5H₂O与柔性双官能化三吡啶配体的反应,合成了一种新型非均相铜(II)金属有机框架(Cu-MOF)**7**,并将其用于环己烷的插羧基化反应(图3),溶剂体系为水/乙腈(MeCN)和水/1-丁基-1-甲基吡咯啉双(三氟甲磺酰基)亚胺([BMPyr][NTf₂]),环己甲酸产率分别为33%和36%。该方法首次实现了烷烃在离子液体中的插羧基化反应,相比有机溶剂,离子液体作为溶剂在产物产率、反应选择性和催化剂可回收性方面具有明显优势。值得一提的是,在该离子液体中,催化剂能循环使用4次并保持活性不变。



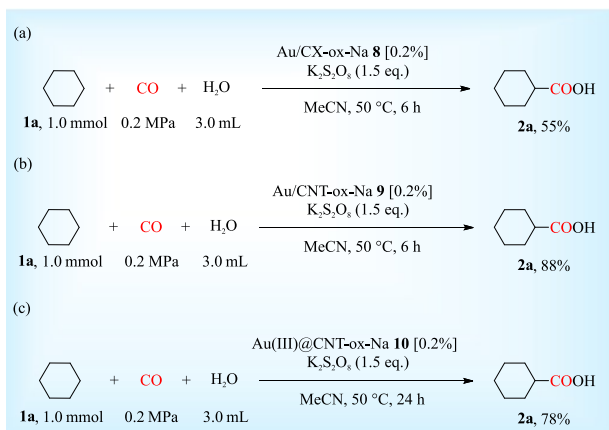
[]中的数据为该化合物相对于底物的物质的量分数,下同。

图3 Cu-MOF催化的环己烷与CO和H₂O的自由基羧基化反应^[41]

Fig. 3 Cu-MOF-catalyzed radical carboxylation of cyclohexane with CO and H₂O^[41]

随后,RIBEIRO等^[42-43]和PAKRIEVA等^[44]等相继采用碳干凝胶(CX)、活性炭(AC)和碳纳米管(CNT)作为载体,合成了金纳米粒和金(III)配合物负载的多种新型非均相催化剂(图4),发现经HNO₃氧化和NaOH处理得到的Au/CX-ox-Na**8**、Au/CNT-ox-Na**9**和Au(III)@CNT-ox-Na**10**对环己烷的插羧基化催化效果最好,环己甲酸产率分别为55%、88%和78%,反应生成环己甲酸选择性高达99%。在环己

甲酸选择性不高的情况下,反应伴随环己醇、环己酮和环己二醇副产物生成。值得注意的是,Au/CX-ox-Na、Au/CNT-ox-Na 和 Au(III)@CNT-ox-Na 能分别使用 7 次、6 次和 4 次,并维持活性基本不变。采用金负载型催化剂,CO 和底物的物质的量比可由此前报道的 10:1 降至 1:1,大大增加了环境友好性和工艺安全性。此外,环己甲酸产率可由文献^[30]报道的 74% 升至 88%。



序号旁的百分数均为产物产率,下同。

图 4 金负载型催化剂催化的环己烷与 CO 和 H₂O 的自由基羧基化反应^[42-44]

Fig. 4 Gold-supported catalysts-catalyzed radical carboxylation of cyclohexane with CO and H₂O^[42-44]

近年来,金属铁催化剂因其廉价低毒的特点受到科技工作者的广泛青睐。2019 年, MATIAS 等^[45]合成了 3 种 C-螯合铁(II)配合物 [FeCl₂{κ³-RC(pz)₃}]^δ (δ 为 0 时, R 为 H 或 CH₂OH; δ 为 1 时, R 为 SO₃; κ 为配位数) **11**~**13**, 并首次将铁催化剂用于烷烃的羧基化反应中(图 5)。采用 [FeCl₂{κ³-HC(pz)₃}] **11** 作为催化剂,在 0.2 MPa CO 条件下将环己烷转化为环己甲酸,环己甲酸产率可达 60%。与上述金负载型催化体系不同,环己酮是唯一检测到的副产物。

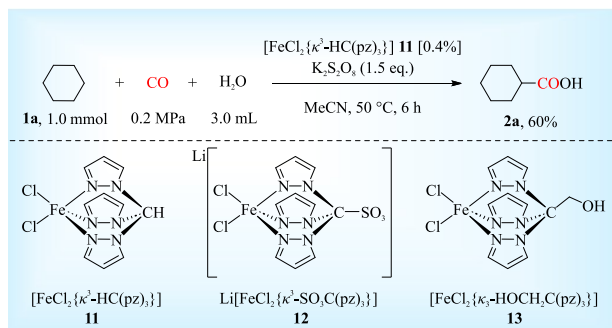


图 5 铁催化的环己烷与 CO 和 H₂O 的自由基羧基化反应^[45]

Fig. 5 Iron-catalyzed radical carboxylation of cyclohexane with CO and H₂O^[45]

1.2 乙酸

在众多烷烃中,CH₄拥有极高的 C—H 键解离能(440 kJ/mol)^[46]和极其对称的分子结构,因此其 C—H 键官能团化包括羧基化仍面临巨大挑战^[47-49]。传统上,由 CH₄ 制备乙酸需经 CH₄ 蒸汽重整制备合成气(CO + H₂)、合成气转化为甲醇以及甲醇插羧基化 3 个步骤^[50]。此外,也可将 CH₄ 转化为卤代甲烷或氧化为甲醇,随后发生插羧基化来实现两步合成。以上工艺存在反应步骤多、能耗大和投资需求大等缺点。近年来,将 CH₄ 直接转化为乙酸的研究引起了科技工作者的极大关注,由此研发了一系列利用 CH₄、CO 和 H₂O₂、O₂ 等氧化剂之间的氧化羧基化反应来合成乙酸的方法^[51-54]。

值得注意的是,氧化羧基化反应能够按照自由基羧基化机理进行。2022 年, WU 等^[55]成功构建了 ZSM-5 负载的双核 Fe 位点催化剂(Fe-BN/ZSM-5) **14**, 并将其用于 CH₄、CO 和 H₂O₂ 共转化制备乙酸(图 6(a))。在 30 °C 低温条件和 Fe-BN/ZSM-5 催化剂作用下,乙酸产率为 34.0 μmol/(g·h) 且含氧产物选择性高达 89%。若不考虑 CO₂ 生成, CH₃COOH 在含氧产物中的物质的量分数可达到 100%。反应过程中会生成甲基自由基,其与吸附在 Fe 位点上的 CO 发生自由基羧基化反应生成乙酸。

CHENG 等^[56]采用同时具有单核 Fe 和单核 Cu 位点的催化剂(0.1Cu/Fe-HZSM5-TF) **15**, 在 50 °C 条件下,成功实现了 CH₄、CO 和 H₂O₂ 向乙酸的转化反应,乙酸时空产率高达 40500 μmol/(g·h), 是此前文献^[57]报道最好结果(12000 μmol/(g·h)) 的 3 倍多(图 6(b))。综合表征、同位素标记实验以及密度泛函理论(DFT)计算表明,均质单核 Fe 位点负责 CH₄ 活化和氧化,而邻近的 Cu 位点在延缓氧化过程中发挥着关键作用,两种金属协同作用促进了乙酸高效合成。反应过程中,CH₄ 均裂产生甲基自由基,其与 CO 加成生成乙酰基自由基。随后,乙酰基自由基与 H₂O₂ 均裂产生的 •OH 自由基偶联生成乙酸。乙酸分子的甲基碳原子全部源自 CH₄, 而羧基碳原子则完全来源于 CO。值得一提的是, 0.1Cu/Fe-HZSM5-TF 催化剂对乙烷和丙烷的氧化羧基化反应也表现出了较好的催化效果,充分彰显了该催化剂的应用前景。

除 H₂O₂ 以外, H₂O 也可作为氧源参与乙酸的合成。DONG 等^[58]以 TiO₂ 载体和单原子铂锚定的磷钨杂多酸铵复合材料(Pt₁/NPW/TiO₂) **16** 作为光催化剂, H₂O 为唯一氧源,在室温条件下将 CH₄、CO 和

H_2O 成功转化为乙酸(图6(c))。在 1.0 MPa CH_4 、0.1 MPa CO 条件下,乙酸产率高达 $24.9 \mu\text{mol}/(\text{g}\cdot\text{h})$,液相选择性大于 90%,Pt 催化剂的转化数(TON)可达 99,辐照 60 h,乙酸浓度达到 $5.7 \text{ mmol}/\text{L}$ 。反应过程中, H_2O 在 TiO_2 作用下先生成 $\cdot\text{OH}$ 自由基, CH_4 被 $\cdot\text{OH}$ 自由基活化并与吸附在 Pt 表面的 CO 反应生成乙酰基,乙酰基再进一步氧化解离为 AcOH 。 AcOH 解离后,Pt 位点上产生的氧空位被 H_2O 中的氧原子占据,同时释放出 H_2 。

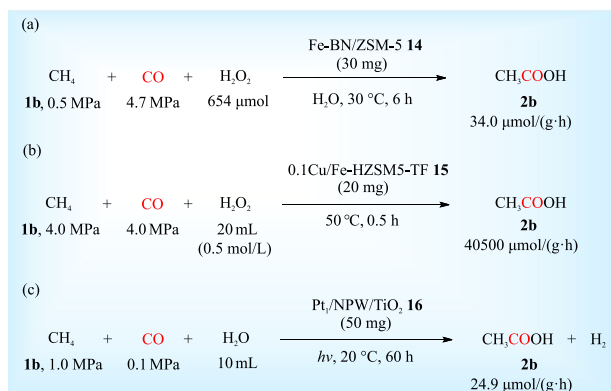


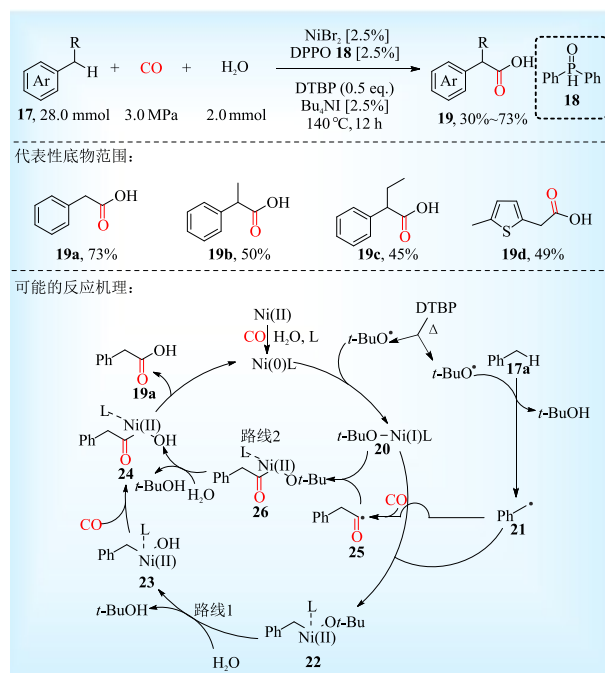
图6 CH_4 、 CO 和 H_2O_2 或 H_2O 的自由基羰基化反应^[55-56,58]

Fig. 6 Radical carboxylation of CH_4 , CO and H_2O_2 or H_2O ^[55-56,58]

1.3 芳基乙酸衍生物

芳基乙酸衍生物是医药、农药和香料的重要合成中间体。传统上,芳基乙酸衍生物可通过苄基氯代物与氰化钠的亲核取代反应以及后续的酸水解反应制备,但该过程不仅步骤繁琐,还需要用到当量的强酸性试剂^[59]。近年来,过渡金属催化的苄基卤代物与 CO 和 H_2O 的羰基化偶联反应已成为构建芳基乙酸的一种更为有效的方法^[60-61]。为了进一步提高反应的原子和步骤经济性,2022年,DING等^[62]采用廉价的 NiBr_2 作为催化剂,二苯基氧膦(DPPO)**18** 为配体,在二叔丁基过氧化物(DTBP)和四丁基碘化铵(Bu_4NI)相转移催化剂共同作用下,实现了甲苯、乙苯和丙苯等烷基芳烃的苄位 C—H 键氧化羰基化反应,合成了 39 例芳基乙酸化合物 **19**,目标产物产率高达 73%(图7)。反应能够兼容卤素、三氟甲基、羰基、酯基和氰基等取代基。相较于带有吸电子基的烷基芳烃,给电子基取代的烷基芳烃的目标产物产率通常更高。值得注意的是,包括邻位取代的烷基芳烃、2,5-二甲基噻吩、1-甲基萘、1,2-二苯基乙烷和茚满在内的化合物均能顺利参与反应,并且目标产物产率中等。此外,该方法可用于上市药物布洛芬和双氯芬酸的合成,彰显了该方法在药物

化学领域的价值。由图7可知,在 H_2O 和配体辅助下,镍(II)首先被 CO 还原成镍(0)物种。与此同时,DTBP 受热均裂产生两个叔丁氧自由基,其中一个叔丁氧自由基将镍(0)氧化为镍(I)中间体 **20**,而另一个叔丁氧自由基则从甲苯 **17a** 中攫取一个氢原子生成苄基自由基 **21**。随后,镍(I)中间体 **20** 与苄基自由基 **21** 结合生成镍(II)中间体 **22**,其中 *t*-BuO 基团与 H_2O 进行阴离子交换生成中间体 **23**。紧接着,中间体 **23** 通过羰基插入反应生成酰基镍中间体 **24**,然后经还原消除生成目标产物 **19a** 并再生得到镍(0)物种(路线1)。此外,苄基自由基 **21** 还可直接羰基化生成苯乙酰自由基 **25**,其与镍(I)中间体 **20** 结合生成镍(II)中间体 **26**,随后其与 H_2O 进行阴离子交换生成中间体 **24**,最后经还原消除生成目标产物 **19a** 以及镍(0)物种(路线2)。



L为配体。

图7 镍催化的烷基芳烃与 CO 和 H_2O 的自由基羰基化反应^[62]

Fig. 7 Nickel-catalyzed radical carboxylation of alkylarenes with CO and H_2O ^[62]

本章阐述了简单烷烃、烷基芳烃与 CO 和 H_2O 或 H_2O_2 发生自由基羰基化反应合成羧酸类化合物的研究进展。目前,此类反应面临的主要挑战为催化剂价格昂贵、难以回收利用且催化效率低下、反应的区域和化学选择性不好以及工业化生产难度较大。近年来,科研人员通过应用新型负载型催化剂、离子液体以及廉价丰产的过渡金属复合物,有效缓解了催化剂可回收性差和使用成本高的问题,

借助双金属位点催化剂显著提升了反应效率和选择性。值得注意的是,目前关于烷基芳烃自由基羰基化合成芳基乙酸衍生物的研究仅有一例,并且产物产率仍有待提高。未来的研究方向应聚焦于新型催化剂的设计与研发,持续降低反应成本,进一步提升反应效率和选择性,以期实现工业化生产的目标。

2 酯类化合物的合成

酯和硫酯官能团广泛存在于天然产物、医药、农药和高分子材料结构中,同时酯和硫酯作为重要的有机化合物,广泛用于表面活性剂、增塑剂、润滑剂、香料和香精等领域中。近年来,以醇或芳基亚磺酸酯作为反应试剂,通过与烷烃、烷基芳烃发生自由基烷氧羰基化或硫代羰基化反应,成功合成了一系列酯和硫酯化合物。

2.1 酯

XIE等^[63]以4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽二氯化钯($\text{Pd}(\text{Xantphos})\text{Cl}_2$)**28**作为催化剂,DTBP为自由基引发剂,在1.0 MPa CO条件下,实现了甲苯及其衍生物、1-甲基萘和2-甲基萘的苄位C—H键乙氧羰基化反应,合成了21例2-苯乙酸酯衍生物**29**,目标产物产率高达74%(图8)。乙苯的羰基化反应需在3.0 MPa CO下进行,产物2-苯乙酸酯衍生物**29h**产率仅为26%。值得一提的是,对于多甲基取代的芳烃,该反应能选择性地生成单羰基化产物。

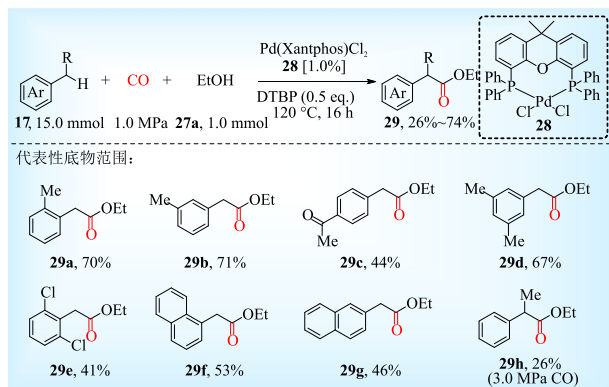
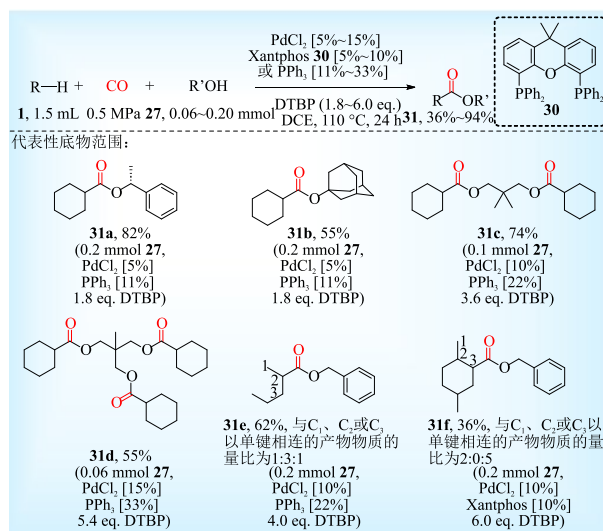


图8 钯催化的烷基芳烃与CO和乙醇的自由基乙氧羰基化反应^[63]

Fig. 8 Palladium-catalyzed radical ethoxycarbonylation of alkylarenes with CO and ethanol^[63]

2016年,LU等^[64]以 PdCl_2 为催化剂, PPh_3 或4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)**30**为配体,DTBP为引发剂,实现了 $\text{C}_5\sim\text{C}_8$ 环烷烃、 C_{12} 环烷烃、 $\text{C}_5\sim\text{C}_{16}$ 线性烷烃与CO和苄醇或脂肪醇的烷氧羰

基化反应(图9)。该反应的底物范围宽泛,能够兼容一系列伯/仲/叔醇或二元甚至三元醇,制备相应的酯类化合物**31**。当手性醇作为亲核试剂参与反应时,其立体构型能够完全保留。环己烷的羰基化能放大至克级水平,且产率不受影响。值得注意的是,气态乙烷也能顺利参与反应,且丙酸酯产率为61%。反应总共包括59个实施例,目标产物产率高达94%。然而,该反应也存在一定局限性,对于线性烷烃、烷基取代的环己烷以及金刚烷的羰基化反应,其区域选择性较为复杂。2019年,XIONG等^[65]利用DFT详细阐述了该反应的机理以及区域选择性历程,反应涉及烷基自由基生成、自由基羰基化、酰基钯中间体生成和还原消除4个基元反应。

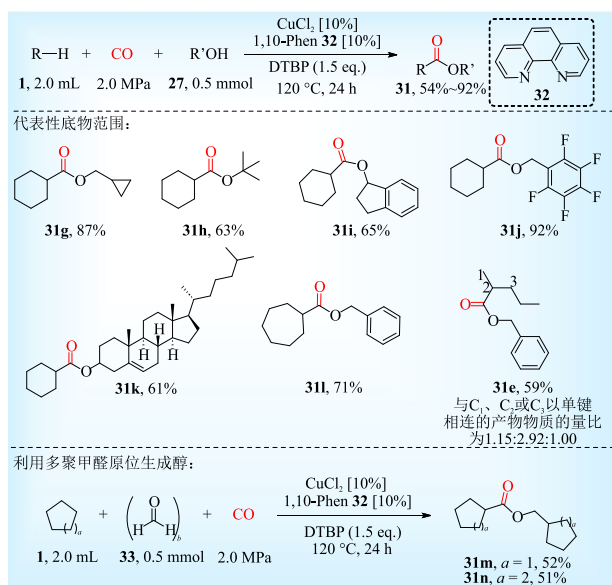


DCE为1,2-二氯乙烷。

图9 钯催化的烷烃与CO和醇的自由基烷氧羰基化反应^[64]

Fig. 9 Palladium-catalyzed radical alkoxy carbonylation of alkanes with CO and alcohols^[64]

鉴于贵金属价格的剧烈波动、资源稀缺性加剧、可持续发展战略的普及以及对环境友好型绿色化学的追求,廉价金属在各类催化领域的应用日益广泛。2017年,LI等^[66]采用 CuCl_2 作为催化剂,1,10-菲罗啉(1,10-Phen)**32**为配体,DTBP为氧化剂,在2.0 MPa CO条件下,完成了 $\text{C}_5\sim\text{C}_7$ 环烷烃、 $\text{C}_5\sim\text{C}_6$ 线性烷烃与一系列脂肪伯/仲/叔醇、苄醇和胆固醇的烷氧羰基化反应(图10),首次实现了廉价铜催化的烷烃烷氧羰基化反应。反应总共包括22个实施例,目标产物产率高达92%。值得注意的是,正戊烷和正己烷在最佳条件下反应,产物为一系列区域异构体的混合物。此外,多聚甲醛**33**可原位捕获烷基自由基生成增长一个碳原子的醇,其与环戊烷、环己烷发生羰基化反应的脂肪酸酯产物产率中等。



a 为碳原子数; b 为聚合数。

图10 铜催化的烷烃与CO和醇的自由基烷氧羰基化反应^[66]

Fig. 10 Copper-catalyzed radical alkoxy carbonylation of alkanes with CO and alcohols^[66]

2017年, LU等^[67]以DTBP为引发剂, 在非金属条件下实现了乙烷、环戊烷、环己烷、正己烷、金刚烷与CO和一系列醇类化合物的烷氧羰基化反应(图11)。

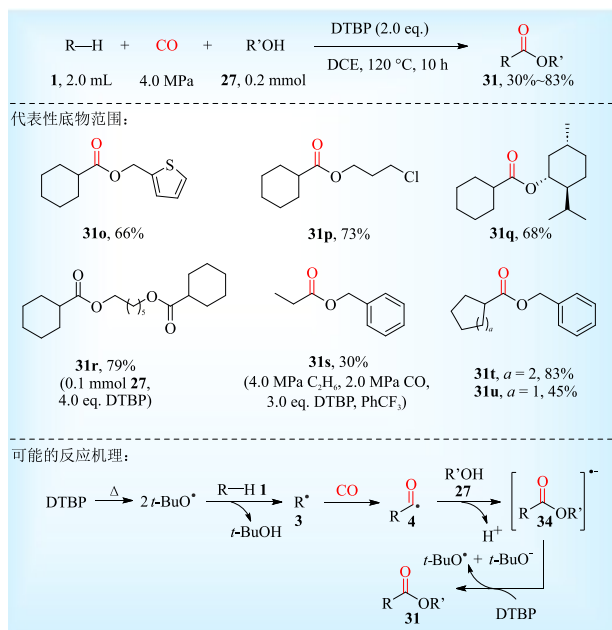


图11 非金属条件下烷烃与CO和醇的自由基烷氧羰基化反应^[67]

Fig. 11 Metal-free radical alkoxy carbonylation of alkanes with CO and alcohols^[67]

此反应能兼容一系列带有不同电性取代基的苄醇衍生物、脂肪伯/仲/叔醇以及二醇, 此外, 末端带有羰基、烷氧基、氯原子或双键的脂肪醇以及天然产物L-薄荷醇、脱氢表雄酮和豆甾醇也能顺利参

与反应。此反应总共包括25个实施例, 目标产物产率高达83%。遗憾的是, 正己烷和金刚烷的自由基烷氧羰基化反应区域选择性依旧较低。由图11可知, DTBP首先均裂产生两个叔丁氧自由基, 叔丁氧自由基从烷烃中攫取一个氢原子生成烷基自由基 3 , 随后发生自由基羰基化反应生成酰基自由基 4 , 其与醇反应脱除一个质子生成自由基阴离子 34 。最后, 34 与DTBP发生单电子转移生成酯类化合物 31 , 同时伴随叔丁氧自由基和叔丁氧阴离子产生。

2.2 硫酯

与众多醇试剂参与的烷氧羰基化反应相比, 硫醇参与的硫代羰基化反应却鲜有报道^[68-71], 这与硫醇具有恶臭气味、易氧化性及其对过渡金属催化剂的毒化作用有关。2016年, LI等^[72]采用无臭的芳基亚磺酸酯 35 作为硫试剂, I_2 为催化剂, 亚磷酸二乙酯 36 为还原剂, 在2.0 MPa CO/DTBP条件下, 实现了环己烷、环戊烷与芳基亚磺酸酯 35 的非金属羰基化反应, 5种硫酯化合物 37 产率中等(图12)。就反应机理而言, 芳基亚磺酸酯在 I_2 和亚磷酸二乙酯的共同作用下被还原为芳基硫自由基 38 , 其与烷基自由基形成的酰基自由基 4 发生自由基偶联生成硫酯化合物 37 。此外, 在未通入CO条件下, 反应能以中等至较高产率得到硫醚化合物, 也进一步佐证了反应经历自由基历程。值得注意的是, 该例是迄今为止唯一一例烷烃自由基硫代羰基化反应。

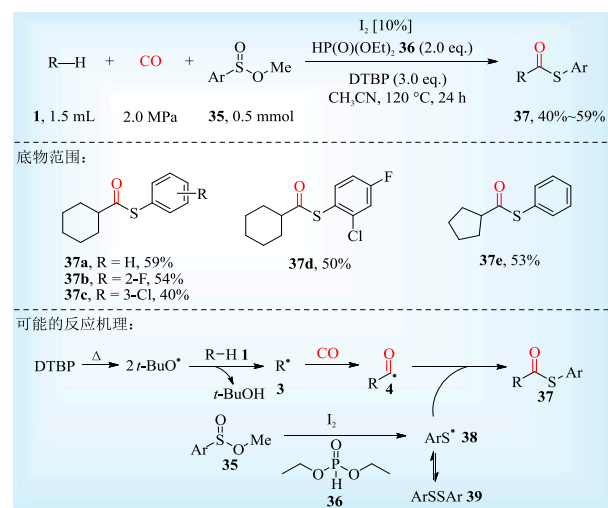


图12 碘催化的烷烃与CO和芳基亚磺酸酯的自由基硫代羰基化反应^[72]

Fig. 12 Iodine-catalyzed radical thiocarbonylation of alkanes with CO and alkyl arylsulfonates^[72]

本章阐述了简单烷烃、烷基芳烃通过自由基烷氧羰基化或硫代羰基化反应合成酯或硫酯化合物的研究进展。值得注意的是, 这类反应仍存在反应

条件较为剧烈、特定烷烃(尤其是线性烷烃)的羰基化区域选择性不佳以及气态C₁~C₄烷烃的羰基化研究相对有限等问题。此外,相比烷氧羰基化反应,烷烃的自由基硫代羰基化反应目前仅有一例报道,这主要归因于硫试剂(如硫醇)具有恶臭气味、不稳定性及其对金属催化剂的毒化作用。针对硫代羰基化反应研究不足的问题,未来的研究重点包括新型催化剂(如Pincer型催化剂)和非金属(如光、电)催化体系的研究,以减轻或消除硫试剂对金属催化剂的毒化作用。其次,可采用无臭的硫试剂(如硫代硫酸盐、磺酰氯和磺酰肼)代替恶臭的硫醇,提升化学反应的环境友好性,推动烷烃、烷基芳烃自由基硫代羰基化反应发展。

3 酰胺类化合物的合成

近年来,以偶氮二羧酸酯、胺、亚胺和酰胺作为反应试剂,通过与CO和简单烷烃、烷基芳烃进行自由基羰基化反应,制备了一系列酰肼、酰胺、 α -酮酰胺、 β -内酰胺和酰亚胺类高附加值羰基化合物。

3.1 酰肼

2013年,RYU等^[73]以四丁基十钨酸铵(TBADT, (n-Bu₄N)₄[W₁₀O₃₂])**41**为光催化剂,在氙灯照射下,实现了C₅~C₇环烷烃、CO和偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)**40**的三组分自由基羰基化反应,合成了相应的酰肼类化合物**42**(图13)。

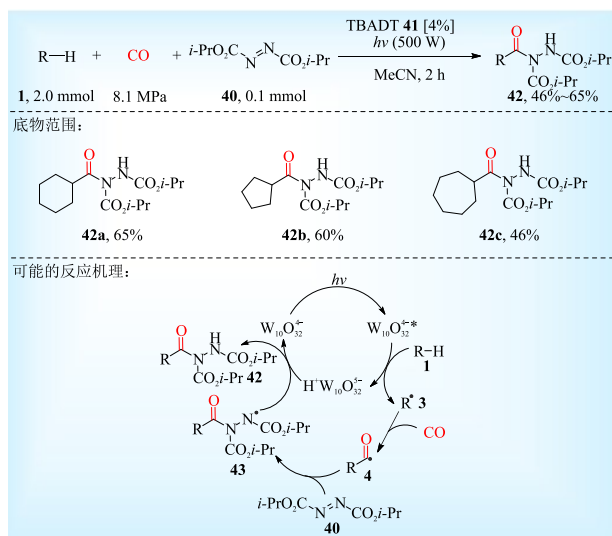


图13 光催化的环烷烃自由基羰基化合成酰肼^[73]

Fig. 13 Photocatalytic radical carbonylation of cycloalkanes to acyl hydrazides^[73]

在光照射下,催化剂中十钨酸阴离子(W₁₀O₃₂⁴⁻)首先被激发为W₁₀O₃₂^{4-*}激发态,其从烷烃**1**中攫取一个氢原子生成相应的烷基自由基**3**和还原态的

H⁺W₁₀O₃₂⁵⁻,前者与CO发生自由基羰基化反应生成酰基自由基**4**,随后再与双键加成生成酰肼氮自由基**43**,该自由基再与H⁺W₁₀O₃₂⁵⁻发生氢原子转移(HAT)生成酰肼类化合物**42**,同时使催化剂中W₁₀O₃₂⁴⁻再生。研究表明,降低DIAD浓度能够有效防止环烷基自由基过早地与DIAD结合。此外,在未通入CO的条件下,C₅~C₈环烷烃、醚、缩醛和醛类化合物可直接与DIAD反应生成肼或酰肼类化合物。

3.2 酰胺、 α -酮酰胺和 β -内酰胺

酰胺是一类广泛存在于药物、天然产物和功能材料中的重要化合物。2013年,XIE等^[74]在Pd(Xantphos)Cl₂/DTBP催化体系下,实现了甲苯、乙苯、1-甲基萘、2-甲基萘及其衍生物与伯胺或仲胺的苄位氨基羰基化反应,合成了30例芳基乙酰胺化合物**45**,目标产物产率高达85%(图14)。此反应兼容一系列二苄基胺、N-芳基苄胺、N-烷基苄胺、二烷基胺、苯胺以及脂肪族伯胺。相较于给电子基取代的烷基芳烃,带有吸电子基团的烷基芳烃生成的目标产物产率更低。该反应呈现一定的位阻效应,2-氯甲苯的反应产率低于4-氯甲苯。值得注意的是,乙苯衍生物的羰基化比甲苯衍生物更具挑战性,反应需在更高CO分压、更多DTBP当量以及添加Xantphos配体条件下进行。

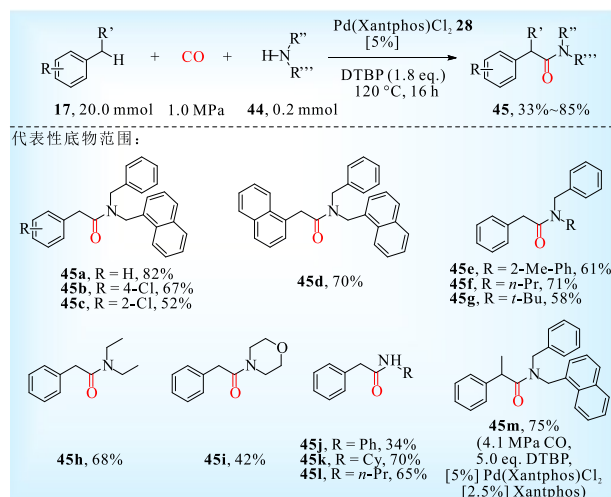


图14 钯催化的烷基芳烃与CO和胺的自由基氨基羰基化反应^[74]

Fig. 14 Palladium-catalyzed radical aminocarbonylation of alkylarenes with CO and amines^[74]

2014年,LIU等^[75]以PdCl₂为催化剂,Xantphos或(R)-(-)-4,12-双(二苯基膦)-[2.2]-对环芳烷((R)-Phanephos)**46**为双齿膦配体,DTBP为氧化剂,实现了环己烷、乙苯、甲苯及其衍生物与CO和芳胺的羰基化偶联反应(图15)。此反应适用于一系列

带有吸电子或给电子基的芳胺化合物,其中,吸电子基团更有利于目标反应的进行。反应总共包括 18 个实施例,目标产物产率高达 78%。值得注意的是,乙苯生成支链和直链产物的混合物,且以支链产物为主。采用大位阻二苯甲烷作为底物,二苯甲烷几乎不参与反应,反应主要得到 CO 和两分子苯胺作用生成的 1,3-二苯基脲副产物。

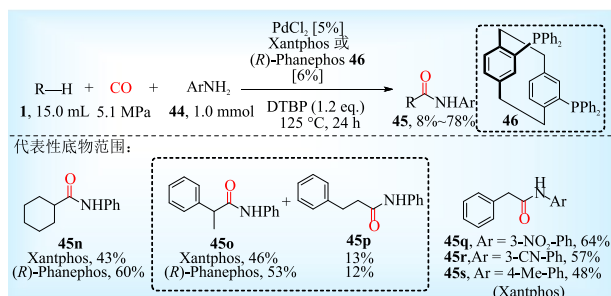


图 15 钯催化的烷烃、烷基芳烃与 CO 和芳胺的自由基氨基羰基化反应^[75]

Fig. 15 Palladium-catalyzed radical aminocarbonylation of alkanes or alkylarenes with CO and arylamines^[75]

2016年,LI等^[76]以廉价CuF₂作为催化剂,1,10-Phen为配体,在2.0 MPa CO条件下,实现了C₅~C₇环状、非环状烷烃与CO和脂肪胺、芳胺以及苄胺的氨基羰基化反应(图16)。该反应总共包括21个实施例,目标产物产率高达91%。值得注意的是,(S)-(-)- α -甲基苄胺也能顺利参与反应,目标产物对映体过量值(*ee*)为97%。相比C₅~C₇环烷烃,非环状烷烃的羰基化存在复杂的区域选择性问题。

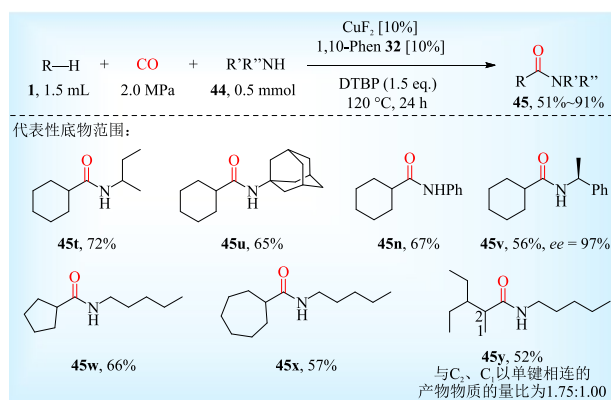


图 16 铜催化的烷烃与 CO 和胺的自由基氨基羰基化反应^[76]

Fig. 16 Copper-catalyzed radical aminocarbonylation of alkanes with CO and amines^[76]

在过渡金属催化的羰基化反应中,CO对过渡金属的强配位和还原能力通常会降低金属催化剂的催化活性。2018年,LU等^[77]采用甲壳素衍生的碳纳米纤维微球(CNMs)作为新型材料,在非金属

条件下首次实现了烷烃与CO和伯胺、仲胺、苄胺以及芳胺的氧化双羰基化反应,合成了31例 α -酮酰胺47,目标产物产率高达77%(图17)。除环己烷以外,环戊烷、环十二烷甚至气态乙烷也能参与反应,但产物产率偏低。此反应能兼容一系列环状胺(如哌啶、吗啉、哌嗪和四氢异喹啉)、非环状胺以及卤素、三氟甲基、羰基、酯基或氰基取代的芳胺。相比吸电子基取代的芳胺,富电子芳胺(如4-甲氧基苄胺、2-萘胺)活性明显不足。多孔的CNMs具有较大的比表面积,能够有效地将胺吸附并抑制其氧化分解,从而促进氨基的羰基化反应,且CNMs可以循环使用4次而不失去活性。反应过程会生成 α -酮酰基自由基和氨基自由基,两者经自由基偶联生成目标产物。

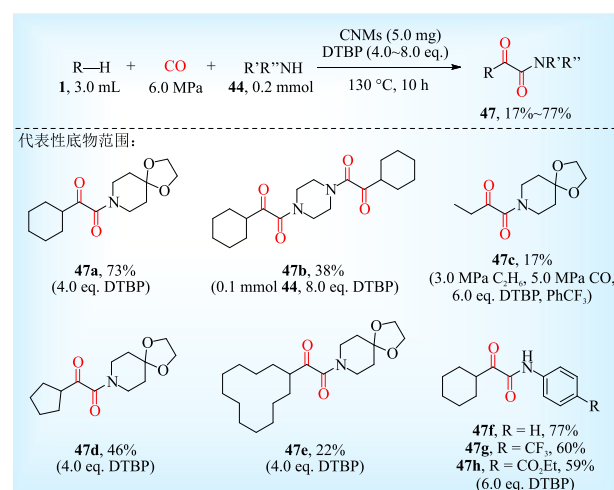


图 17 碳纳米纤维微球促进的烷烃与 CO 和胺的自由基氧化双羰基化反应^[77]

Fig. 17 CNMs-promoted radical oxidative double carbonylation of alkanes with CO and amines^[77]

2022年,LU等^[78]采用2,9-二甲基-1,10-菲罗啉(2,9-Me₂-1,10-Phen)48为配体,廉价的乙酰丙酮钴(Co(acac)₂)或CuI为催化剂,实现了过渡金属催化剂调控的选择性烷烃氧化单羰基化和双羰基化反应,共制备了29例烷基酰胺和29例烷基 α -酮酰胺类化合物,目标产物产率高达99%(图18)。C₅~C₇环烷烃和一系列环状或非环状脂肪胺、苄胺以及芳胺均能顺利参与反应。相比单羰基化,双羰基化反应需在更高CO分压下进行,反应涉及烷基、烷基酰基和烷基 α -酮酰基自由基的生成。在相似反应体系下,过渡金属催化剂与不同自由基之间的反应活性差异是导致该羰基化反应具有不同化学选择性的关键。

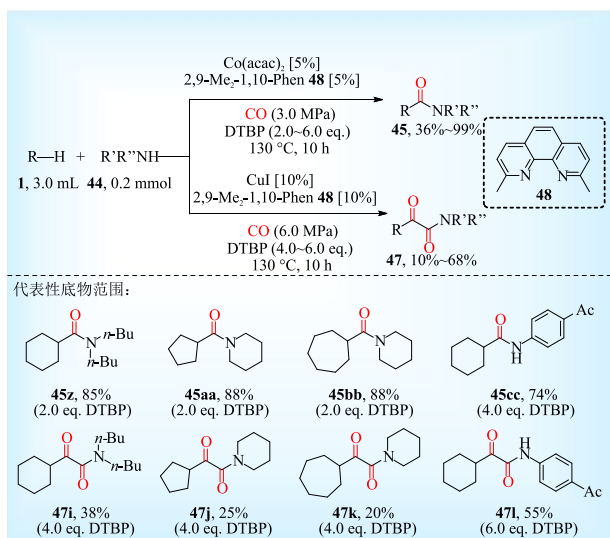
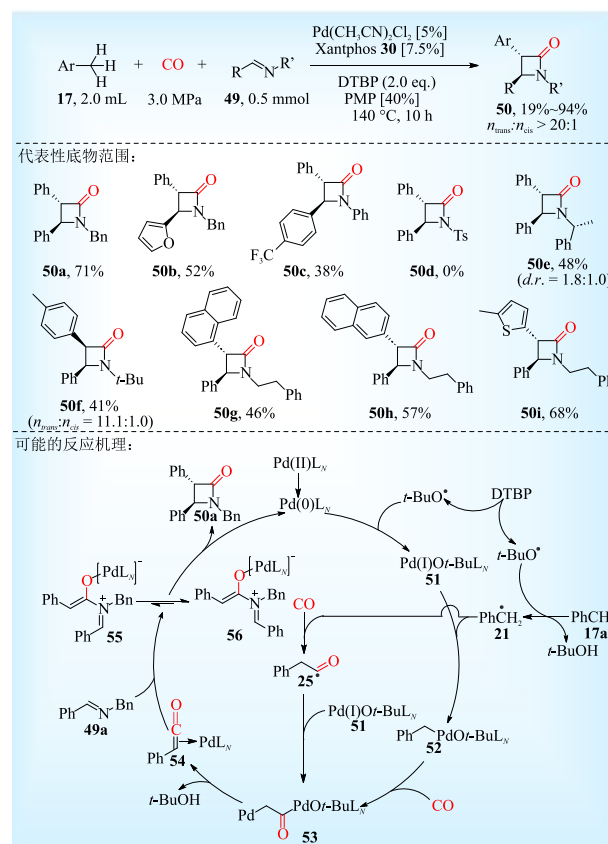


图 18 过渡金属催化的烷烃与 CO 和胺的自由基选择性氧化单羰基化或双羰基化反应^[78]

Fig. 18 Transition metal-catalyzed radical selective oxidative mono or double carbonylation of alkanes with CO and amines^[78]

2023年,DING等^[79]以DTBP为引发剂,1,2,2,6,6-五甲基哌啶(PMP)为碱,在Pd(CH₃CN)₂Cl₂/Xantphos催化体系下,实现了一系列烷基芳烃与CO和醛亚胺的羰基环化反应,合成了48例β-内酰胺类化合物50,目标产物产率高达94%(图19)。此反应能兼容一系列由(杂)芳醛与脂肪胺、芳香胺及手性胺缩合而成的醛亚胺。在大多数情况下,反应呈现完全的反式选择性(反式与顺式产物物质的量比大于20:1)。然而,当亚胺氮上有大位阻叔丁基取代时,产物以顺式异构体为主。值得注意的是,对甲苯磺酰胺衍生的醛亚胺亲核性较差,不能参与反应。该反应能兼容一系列给电子或吸电子基取代的甲苯衍生物、乙苯、1-甲基萘、2-甲基萘以及包括2,5-二甲基咪唑、2,5-二甲基噻吩和3-甲基吡啶在内的甲基杂芳烃。反应涉及苄位碳原子上的两次C—H键活化:首次C—H键活化生成苄基自由基;第二次C—H键活化生成乙烯酮钯中间体。由图19可知,DTBP首先均裂产生两个叔丁氧自由基,其中一个叔丁氧自由基将反应过程中生成的钯(0)氧化成钯(I)中间体51,另一个叔丁氧自由基则从甲苯17a中攫取一个氢原子生成苄基自由基21。随后,钯(I)中间体51和苄基自由基21结合生成苄基钯中间体52,然后经羰基插入生成酰基钯中间体53。此外,苄基自由基21还可与CO发生自由基羰基化反应生成苄乙酰自由基25,其再与钯(I)中间体51结合生成酰基钯中间体53。随后,在PMP或叔丁氧阴离子的协助下,酰基钯中

间体53发生第二次苄位C—H键活化生成乙烯酮钯中间体54,其再与醛亚胺49a进行亲核加成生成两性离子中间体55。通常情况下,两性离子中间体55能迅速异构化为中间体56,随后闭环生成反式β-内酰胺50a并再生得到钯(0)物种。然而,当亚胺氮上存在大位阻叔丁基取代基时,两性离子中间体55异构化为中间体56过程受限,最终导致顺式β-内酰胺生成。



d.r. 为非对映异构体比例;下标*N*为配体数目。

图 19 钯催化的烷基芳烃与 CO 和醛亚胺的自由基羰基环加成反应^[79]

Fig. 19 Palladium-catalyzed radical carbonylative cycloaddition of alkylarenes with CO and aldimines^[79]

3.3 酰亚胺

相比醇和胺,酰胺具有更高的氧化剂耐受性,然而,酰胺的弱亲核性限制了其在羰基化偶联反应中的应用。2016年,LI等^[80]采用廉价易得的CuBr(Me₂S)/1,10-Phen/DTBP催化体系,在2.0 MPa CO条件下,实现了铜催化的简单烷烃(如C₅~C₈环烷烃、金刚烷)与一系列非环状、环状酰胺的羰基化偶联反应,合成了19例酰亚胺化合物57,目标产物产率高达91%(图20)。需注意的是,虽然N-甲基苯甲酰胺生成的相应酰亚胺产物57h产率为61%,但

是N-乙酰或甲酰苯胺反应过程中生成的酰亚胺却相当不稳定,其能立即发生脱酰基化生成相应的酰胺**45n**。此外,以苯甲酰胺或乙酰胺为代表的伯酰胺与CO和环己烷进行反应时,未观察到相应酰亚胺产物生成。

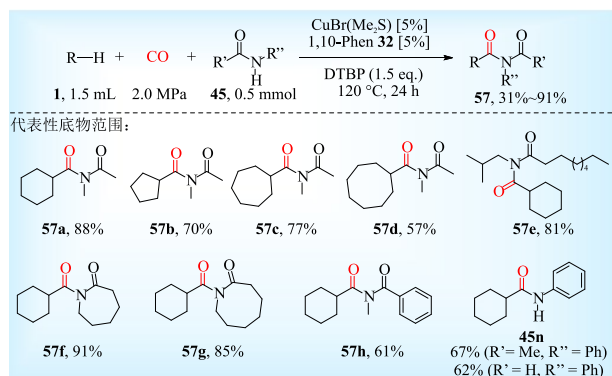


图20 铜催化的烷烃与CO和酰胺的自由基羰基化偶联反应^[80]

Fig. 20 Copper-catalyzed radical carbonylative coupling of alkanes with CO and amides^[80]

2017年,LU等^[67]以DTBP为自由基引发剂,进一步实现了非金属条件下环己烷与CO和酰胺的自由基羰基化偶联反应(图21)。与上例不同,该非金属催化条件下N-乙酰苯胺能生成相应的酰亚胺产物**57i**,而N-甲酰苯胺则生成脱甲酰基产物**45n**。值得注意的是,N-甲基甲酰胺以及甘氨酸衍生物2-乙酰氨基乙酸乙酯也能顺利参与反应,相应的酰亚胺化合物产率分别为69%和44%。

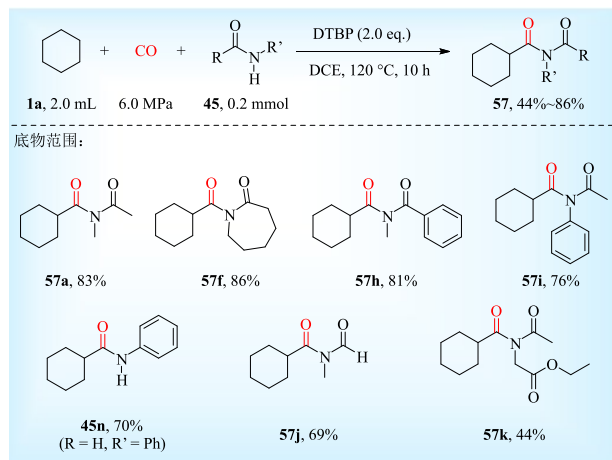


图21 非金属条件下环己烷与CO和酰胺的自由基羰基化偶联反应^[67]

Fig. 21 Metal-free radical carbonylative coupling of alkanes with CO and amides^[67]

2018年,ZHANG等^[81]在不添加配体的镍催化体系下,实现了环戊烷、环己烷、金刚烷、甲苯和乙

苯等简单烷烃、烷基芳烃与N-甲酰芳胺的氨基羰基化偶联反应(图22)。此反应能够很好地兼容一系列具有不同电性取代基的N-甲酰基(杂)芳胺,反应首先生成不稳定的酰亚胺中间体**57**,然后经脱甲酰化生成酰胺产物**45**。作者也尝试了环己烷与N-乙酰或丙酰基芳胺的羰基化偶联反应,得到了酰亚胺和酰胺的混合产物。若以N-苯甲酰苯胺为底物,则很难发生脱苯甲酰化,产物以酰亚胺为主。

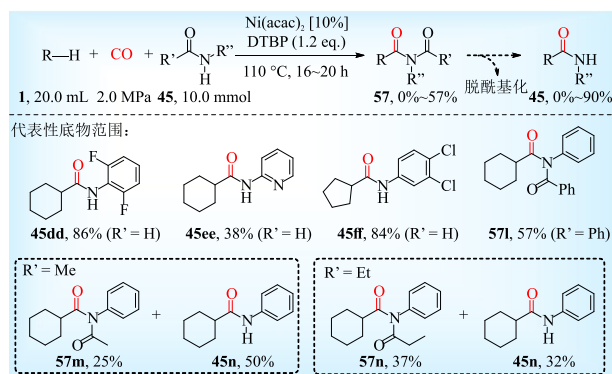


图22 镍催化的烷烃、烷基芳烃与CO和酰胺的自由基羰基化偶联反应^[81]

Fig. 22 Nickel-catalyzed radical carbonylative coupling of alkanes or alkylarenes with CO and amides^[81]

本章阐述了以偶氮二羧酸酯、胺、亚胺和酰胺作为反应试剂,通过与CO和简单烷烃、烷基芳烃进行自由基羰基化反应,合成包括酰肼、酰胺、 α -酮酰胺、 β -内酰胺和酰亚胺在内的酰胺类化合物的研究进展。与烷烃自由基羰基化制备酯类化合物一样,此类反应同样面临反应条件较为剧烈、特定烷烃区域选择性不佳以及气态C₁~C₄烷烃羰基化研究较少等问题。此外,目前尚未有其他胺类化合物(如磺酰胺、硫代酰胺、氨基酸、氨基醇和羟胺)与烷烃或烷基芳烃进行自由基氨基羰基化反应的报道,这为未来的研究开辟了方向。

4 酮类化合物的合成

羰基广泛存在于医药、农药、高分子材料和天然产物结构中,同时酮类化合物作为重要的有机合成中间体,在加成、氧化、还原和缩合等反应中扮演着关键角色。近年来,研究人员利用烷烃与CO及一系列不饱和化合物的羰基化和自由基加成级联反应,合成了包括烷基炔酮、烷基烯丙基酮、二烷基酮、 α,β -不饱和酮以及手性胺基酮在内的一系列酮类化合物。

4.1 烷基炔酮和烷基烯丙基酮

2006年, UENOYAMA等^[82]以偶氮二异丁腈(AIBN)为引发剂, 单分子链转移试剂苯乙炔基三氟甲基磺(58)为CF₃·自由基供体和炔烃类底物, 通过C₅~C₈环烷烃、C₁₂环烷烃、C₃~C₆非环状烷烃与CO和单分子链转移试剂58的三组分自由基羰基化反应, 合成了8例烷基炔酮化合物59(图23)。反应同时伴随烷烃直接炔基化副产物的生成, 副反应通过增大CO分压和降低苯乙炔基三氟甲基磺浓度得以抑制。采用烯丙基三氟甲基磺60作为单分子链转移试剂时, 通过与环己烷和CO的三组分自由基羰基化反应也能生成相应的烷基烯丙基酮产物61, 但产率较低, 反应同时伴随双键异构化、六组分偶联反应以及环己烷直接烯丙基化副产物62~64生成。

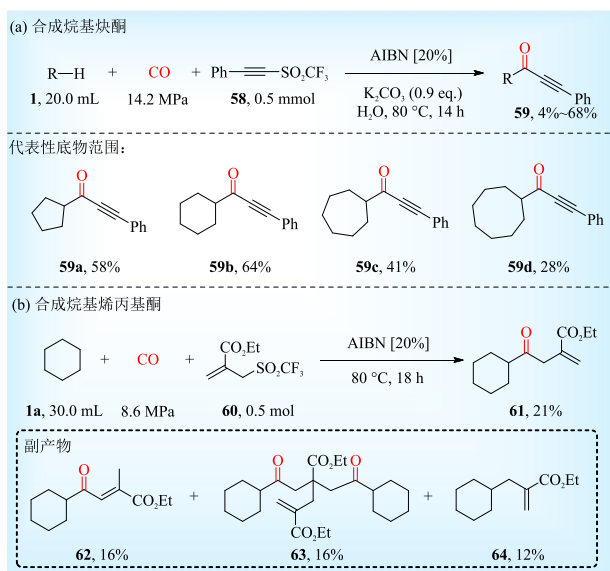
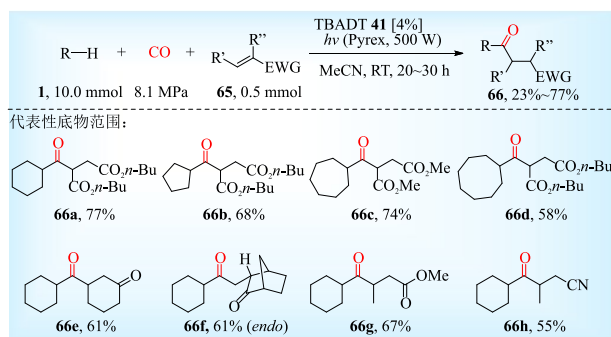


图23 烷烃与CO和炔基或烯丙基三氟甲基磺的自由基羰基化反应^[82]

Fig. 23 Radical carbonylation of alkanes with CO and ethynyl or allyl trifluoromethyl sulfone^[82]

4.2 二烷基酮和 α,β -不饱和酮

2011年, RYU等^[83]采用TBADT作为氢原子转移光催化剂, 在室温以及带有耐热玻璃衬垫的500 W氙灯照射下, 通过C₅~C₈环烷烃、金刚烷等重质烷烃与CO和缺电子烯烃65的三组分自由基羰基化反应, 合成了16例不对称二烷基酮类化合物66, 目标产物产率高达77%(图24)。此反应能兼容包括顺丁烯二酸酯、 α,β -不饱和酮、 α,β -不饱和酯以及 α,β -不饱和腈在内的一系列缺电子烯烃。氘同位素标记实验结果表明, 产物中的氢原子来自于还原态光催化剂而非溶剂。

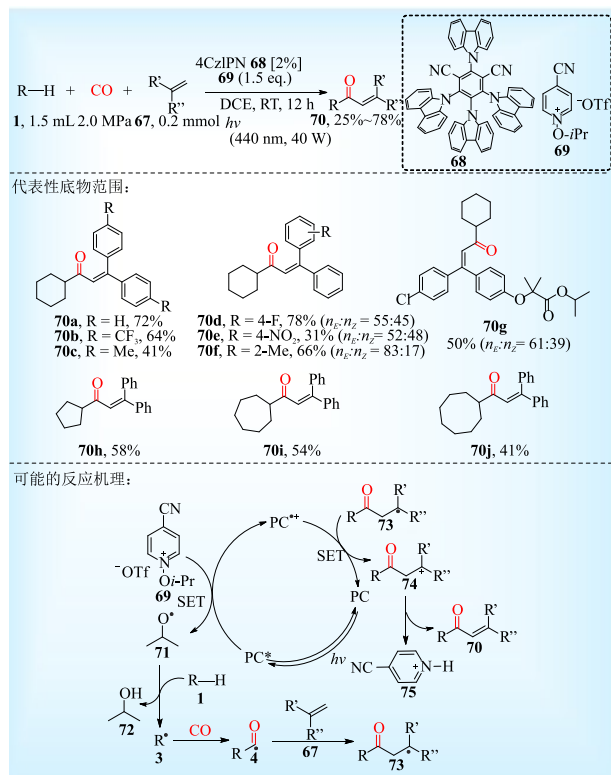


RT为室温; EWG为吸电子基团; *endo*为一对空间异构体中的内型。

图24 光催化的烷烃与CO和缺电子烯烃的自由基羰基化反应^[83]

Fig. 24 Photocatalyzed radical carbonylation of alkanes with CO and electron-deficient alkenes^[83]

2021年, CHEN等^[84]以1,2,3,5-四(吡啶-9-基)-4,6-二氰基苯(4CzIPN)68为有机光催化剂, N-烷氧基吡啶盐69为氧化剂和烷氧自由基前体, DCE为溶剂, 在室温、蓝光照射条件下经氢原子转移和光氧化还原过程实现了简单烷烃(C₅~C₈环烷烃、C₁₂环烷烃、正戊烷和正己烷)与一系列结构对称或不对称的1,1-二芳基烯烃甚至苯乙烯的羰基化偶联反应, 合成了25例 α,β -不饱和酮类化合物70, 目标产物产率高达78%(图25)。



$n_E:n_Z$ 为E式与Z式产物物质的量比; SET为单电子转移。

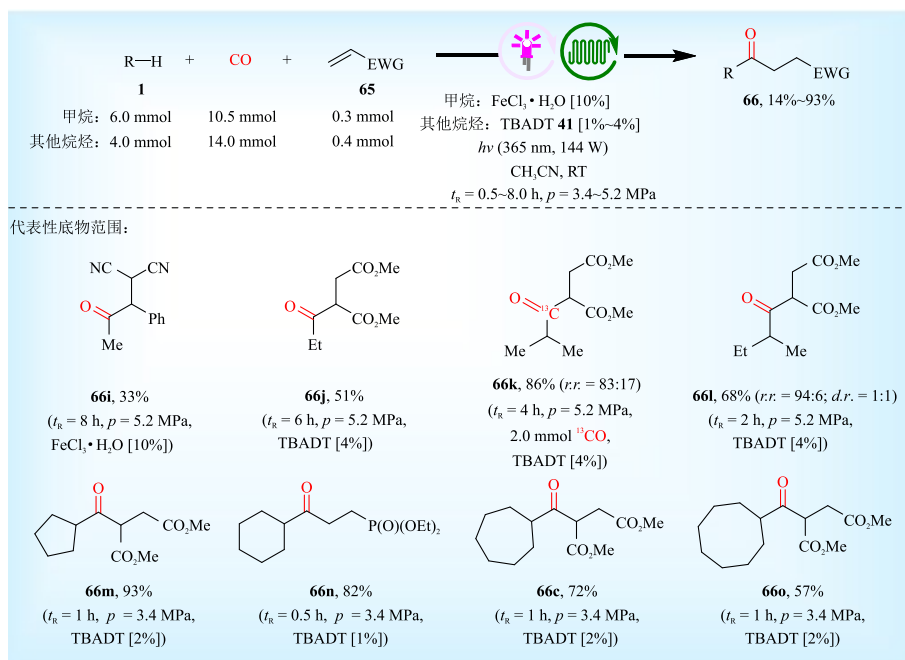
图25 光催化的烷烃与CO和烯烃的自由基羰基化反应^[84]

Fig. 25 Photocatalyzed radical carbonylation of alkanes with CO and alkenes^[84]

值得注意的是,采用不对称的1,1-二芳基烯烃作为底物,反应会生成一对*E/Z*异构体,以*E*式产物为主。由生物活性分子(如非诺贝特、贝沙罗汀)衍生而来的1,1-二芳基烯烃也能顺利参与羰基化反应,相应的目标产物产率中等,彰显了该方法的实用价值。就反应机理而言,激发态光催化剂PC*首先被N-烷氧基吡啶盐**69**氧化成光催化剂PC^{•+}自由基,还原生成的烷氧基自由基**71**,从烷烃**1**中攫取一个氢原子生成烷基自由基**3**,然后经自由基羰基化和双键加成生成烷基自由基**73**,该自由基再被PC^{•+}自由基氧化生成碳正离子**74**,最后脱质子化生成 α,β -不饱和酮**70**。

相比重质烷烃,C₁~C₄气态轻质烷烃在溶剂中的溶解度较差,且难以与CO同时扩散进入液相并达到足以促使烷烃自由基羰基化发生的浓度。同时,酰基自由基能逆向分解为烷基自由基和CO,生成的烷基自由基能够与不饱和烯烃发生Giese自由基加成副反应。因此,轻质烷烃的羰基化反应颇具

挑战性。2023年,RAYMENANTS等^[46]采用连续流光化学反应器,在室温以及TBADT或FeCl₃•6H₂O光催化剂作用下,实现了轻质烷烃(甲烷、乙烷、丙烷和正丁烷)或重质烷烃(C₅~C₈环烷烃、正戊烷和双环[2.2.1]庚烷)与CO和一系列Michael受体(α,β -不饱和酯、酮、腈、砜和磷酸酯)的三组分自由基羰基化反应,合成了41例不对称二烷基酮类化合物**66**,目标产物产率高达93%(图26)。值得注意的是,CH₄的羰基化采用FeCl₃•6H₂O作为氢原子转移光催化剂,FeCl₃•6H₂O可作为氯自由基供体参与到烷烃的氢原子攫取过程中。由于二级C—H键比一级C—H键的键能弱且形成的自由基更加稳定,丙烷和正丁烷的羰基化反应主要发生在二级C—H键上,环己烷的羰基化反应可放大至克级规模。此外,与釜式反应器相比,连续流反应器能够安全地容纳有毒CO气体和易燃烷烃,大大增加了气液接触面、光辐照面积以及反应压力,为轻质烷烃的增值化提供了一条具有发展前景的路线。



t_r为停留时间;p为反应压力;r:r为区域异构体比例。

图26 连续流光催化的烷烃与CO和缺电子烯烃的自由基羰基化反应^[46]

Fig. 26 Continuous-flow photocatalyzed radical carbonylation of alkanes with CO and electron-deficient alkenes^[46]

4.3 手性胺基酮

上述烷烃自由基羰基化反应仅能合成外消旋产物。鉴于手性分子在生命科学、制药和食品科学以及不对称催化等领域中的重要性,亟需通过有效的立体控制策略来实现烷烃和CO向手性分子的对映选择性转化。手性胺基酮结构不仅普遍存在于生物活性分子、药物分子和天然产物中,也是手性

胺类化合物的重要合成砌块,因此手性胺基酮的高对映选择性合成已成为合成化学领域中的重要研究课题。

2024年,DING等^[85]采用TBADT与1,1'-联-2-萘酚衍生的手性磷酸钠(CPA-Na)**77**组合催化剂,通过烷烃、CO、芳胺和脂肪酮**76**的四组分烷烃羰基化和不对称曼尼希反应(图27(a))以及烷烃、CO和

芳胺的三组分羰基化和不对称自由基加成级联反应(图27(b)),分别实现了32例 β -胺基酮**78**和18例 α -胺基酮**79**的对映选择性合成,对映选择性分别高达98%和95%。 C_5 ~ C_8 环烷烃、 C_{12} 环烷烃、金刚烷和全氘代环己烷均能参与反应,产物产率随环尺寸增大而降低,而线性烷烃(如正己烷、正戊烷)在最优条件下仅能生成微量产物。此外,在环烷烃、CO和芳胺体系中引入第四组分醛**80**,合成了4例两端带有不同烷基取代基的手性 α -胺基酮**81**,反应对映选择性高达97%(图27(c))。

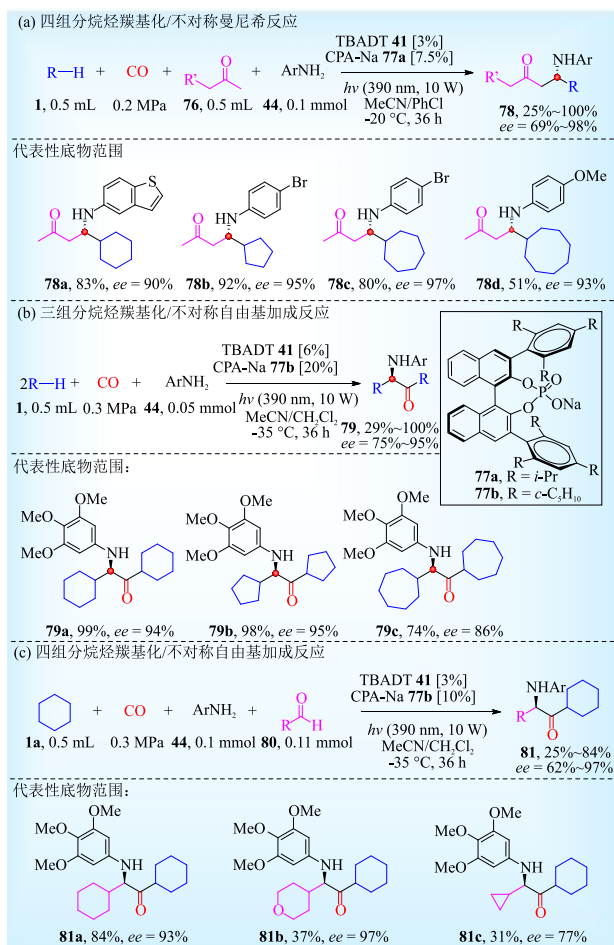


图27 烷烃的三组分或四组分自由基羰基化反应合成手性 β -胺基酮和 α -胺基酮^[85]

Fig. 27 Synthesis of chiral β -aminoketones and α -aminoketones via three- or four-component radical carbonylation reactions of alkanes^[85]

值得一提的是,采用集成批处理和连续流工艺,可实现 β -胺基酮和 α -胺基酮的克级合成,同时使得先前在批处理条件下不反应的正己烷和正戊烷活性大大提升。就反应机理而言,烷烃**1**和CO首先在光催化氢原子转移作用下生成醛**80**,其与芳胺**44**反应生成醛亚胺**82**,醛亚胺**82**再与酮**76**发生不对

称曼尼希反应生成 β -胺基酮**78**。在不加入酮的条件下,醛亚胺**82**会与酰基自由基**4**发生不对称加成反应生成 α -胺基酮**79**(图28)。

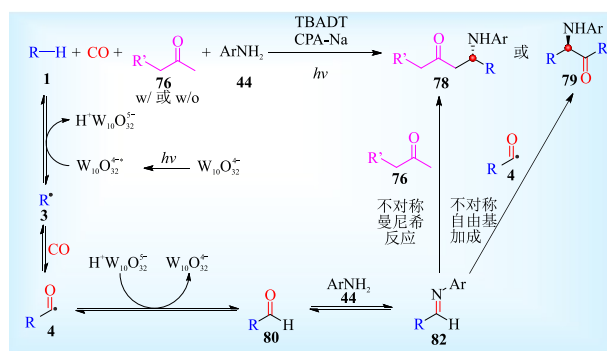


图28 手性 β -胺基酮和 α -胺基酮的合成路径^[85]

Fig. 28 Synthetic pathways of chiral β -aminoketones and α -aminoketones^[85]

本章阐述了烷烃与CO和一系列不饱和化合物(炔基酮、烯丙基酮和缺电子烯烃)发生自由基羰基化加成反应,合成烷基炔酮、烷基烯丙基酮、二烷基酮以及 α,β -不饱和酮的研究进展。未来可进一步探索烷烃、烷基芳烃与CO和其它不饱和化合物(如联烯、炔丙基酮和碳二亚胺)的自由基羰基化反应,以合成新型的酮类化合物。此外,本章也讨论了一例通过三组分、四组分反应合成手性胺基酮的报道,此反应涉及醛亚胺的原位生成及其与酰基自由基或酮类化合物进行的不对称自由基加成或不对称曼尼希反应。考虑到反应过程中生成的醛还可以与羟胺或肟类化合物缩合形成肟或腙类化合物,未来的研究可采用羟胺或肟代替芳胺,参照上述三组分、四组分反应策略,合成新型的手性胺基酮类化合物。

5 结语与展望

本文系统总结了以廉价易得的简单烷烃、烷基芳烃为原料,CO为羰基源,在过氧类引发剂或光催化剂作用下,通过与 H_2O 、 H_2O_2 、醇、芳基亚磺酸酯、偶氮二羧酸酯、胺、亚胺、酰胺或烯烃等试剂进行自由基羰基化偶联或加成反应,合成羧酸、酯、酰胺类(包括酰肼、酰胺、 α -酮酰胺、 β -内酰胺和酰亚胺)和酮类(包括手性胺基酮)高附加值羰基衍生物的研究进展。尽管过去15年间,烷烃、烷基芳烃与CO的自由基羰基化反应取得了较大进展,但依然存在一些问题亟需解决。首先,大部分自由基羰基化反应需要过渡金属催化剂以及过氧类引发剂(如 $K_2S_2O_8$ 、DTBP)参与,反应成本高、环境污染大且反应条件

较为剧烈。其次,特定烷烃(如线性烷烃)的羰基化过程存在复杂的区域选择性问题,容易产生直链和支链异构体的混合物。再者, $C_1\sim C_4$ 气态轻质烷烃在溶剂体系中的溶解度较低,难以与CO同时扩散进入液相并达到足够的浓度以促使烷烃自由基羰基化反应发生。此外,酰基自由基还可以逆向分解为烷基自由基和CO,而产生的烷基自由基又可与不饱和烯烃发生Giese自由基加成副反应。因此,轻质烷烃的自由基羰基化反应极具挑战性,反应规模化放大也受限。最后,包括硫代羰基化、氨基羰基化以及羰基化/自由基加成在内的羰基化反应类型还不够丰富,这些领域仍值得深入探索。

鉴于以上问题,未来的研究方向包括但不限于:(1)进一步开发非金属羰基化反应体系,降低反应成本并避免金属残留物污染。设计和合成新型非均相催化剂,促进催化剂回收利用。采用 O_2 、 H_2O_2 等清洁氧化剂代替 $K_2S_2O_8$ 和DTBP,并推动新型光、电介导的惰性烷烃、烷基芳烃与CO的自由基羰基化反应进展,避免外源氧化剂的使用,促进绿色化学化工的发展。(2)深入研究催化剂和自由基引发剂的立体电子效应,提高线性烷烃羰基化的区域选择性和整体反应效率。(3)开发新型光化学和流动化学反应装置,通过扩大光辐照面积、增强气液接触面以及提高反应压力,助力气态烷烃的羰基化反应及其规模化放大。(4)积极探索烷烃、烷基芳烃与CO和其他多种底物(如硫试剂、胺类化合物和不饱和化合物)的新型羰基化偶联反应,丰富自由基羰基化反应的类型。今后,随着新方法、新试剂、新催化体系以及新设备的不断研发,惰性烷烃、烷基芳烃与CO的自由基羰基化反应将迎来新的突破和发展。

参考文献

- [1] BARNARD C F J. Palladium-catalyzed carbonylation—A reaction come of age [J]. *Organometallics*, 2008, 27(21): 5402-5422.
- [2] BRENNFÜHRER A, NEUMANN H, BELLER M. Palladium-catalyzed carbonylation reactions of aryl halides and related compounds [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2009, 48(23): 4114-4133.
- [3] SUMINO S, FUSANO A, FUKUYAMA T, et al. Carbonylation reactions of alkyl iodides through the interplay of carbon radicals and Pd catalysts [J]. *Accounts of Chemical Research*, 2014, 47(5): 1563-1574.
- [4] WU X F. Palladium-catalyzed carbonylative transformation of aryl chlorides and aryl tosylates [J]. *RSC Advances*, 2016, 6(87): 83831-83837.
- [5] 王鹏, 史会兵, 赵德明, 等. 过渡金属催化氯代物的羰基化反应研究进展[J]. *化工进展*, 2023, 42(9): 4649-4666.
WANG P, SHI H B, ZHAO D M, et al. Recent advances on transition metal catalyzed carbonylation of chlorinated compounds [J]. *Chemical Industry and Engineering Progress*, 2023, 42(9): 4649-4666.
- [6] LIU Q, ZHANG H, LEI A W. Oxidative carbonylation reactions: Organometallic compounds (R—M) or hydrocarbons (R—H) as nucleophiles [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2011, 50(46): 10788-10799.
- [7] GADGE S T, GAUTAM P, BHANAGE B M. Transition metal-catalyzed carbonylative C—H bond functionalization of arenes and $C(sp^3)$ —H bond of alkanes [J]. *The Chemical Record*, 2016, 16(2): 835-856.
- [8] ZHU C, LIU J, LI M B, et al. Palladium-catalyzed oxidative dehydrogenative carbonylation reactions using carbon monoxide and mechanistic overviews [J]. *Chemical Society Reviews*, 2020, 49(2): 341-353.
- [9] 武泽臣, 程沧, 张扬会. 过渡金属催化的碳氢键与一氧化碳的反应[J]. *有机化学*, 2021, 41(6): 2155-2174.
WU Z C, CHENG C, ZHANG Y. Transition metal-catalyzed reactions of C—H bonds with carbon monoxide [J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 2021, 41(6): 2155-2174.
- [10] LIU Y, CHEN Y H, YI H, et al. An update on oxidative C—H carbonylation with CO [J]. *ACS Catalysis*, 2022, 12(13): 7470-7485.
- [11] PENG J B, GENG H Q, WU X F. The chemistry of CO: Carbonylation [J]. *Chem*, 2019, 5(3): 526-552.
- [12] AKHREM I S, AFANAS' EVA L V, VITT S V, et al. First examples of the selective carbonylation of $C_6\sim C_{10}$ linear alkanes to tertiary carbonyl-containing compounds [J]. *Mendeleev Communications*, 2002, 12(5): 180-182.
- [13] LI S, CHEN G, FENG C G, et al. Ligand-enabled γ -C—H olefination and carbonylation: Construction of β -quaternary carbon centers [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2014, 136(14): 5267-5270.
- [14] HASEGAWA N, CHARRA V, INOUE S, et al. Highly regioselective carbonylation of unactivated $C(sp^3)$ —H bonds by ruthenium carbonyl [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2011, 133(21): 8070-8073.
- [15] YOO E J, WASA M, YU J Q. Pd(II)-catalyzed carbonylation of $C(sp^3)$ —H bonds: A new entry to 1,4-dicarbonyl compounds [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132(49): 17378-17380.
- [16] BANERJEE A, SARKAR S, PATEL B K. C—H functionalisation of cycloalkanes [J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2017, 15(3): 505-530.
- [17] 王长城, 刘峰, 施章杰. 低碳烷烃均相转化研究进展[J]. 中

- 国科学: 化学, 2020, 50(7): 756-765.
- WANG C C, LIU F, SHI Z J. Homogeneous functionalization of light alkanes [J]. *SCIENTIA SINICA Chimica*, 2020, 50(7): 756-765.
- [18] PULCINELLA A, MAZZARELLA D, NOËL T. Homogeneous catalytic C(sp³)-H functionalization of gaseous alkanes [J]. *Chemical Communications*, 2021, 57(78): 9956-9967.
- [19] VELASCO-RUBIO Á, MARTÍNEZ-BALART P, ÁLVAREZ-CONSTANTINO A M, et al. C—C bond formation via photocatalytic direct functionalization of simple alkanes [J]. *Chemical Communications*, 2023, 59(62): 9424-9444.
- [20] CHANG L, WANG S, AN Q, et al. Resurgence and advancement of photochemical hydrogen atom transfer processes in selective alkane functionalizations [J]. *Chemical Science*, 2023, 14(25): 6841-6859.
- [21] SAKAKURA T, TANAKA M. Efficient catalytic C—H activation of alkanes: Regioselective carbonylation of the terminal methyl group of *n*-pentane by RhCl(CO)(PMe₃)₂ [J]. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1987, 10: 758-759.
- [22] AKHREM I. Selective and effective functionalization of alkanes and cycloalkanes with CO by polyhalomethanes combined with aluminum halides in organic media [J]. *Topics in Catalysis*, 1998, 6(1): 27-39.
- [23] OSHITA M, CHATANI N. Efficient synthesis of 1-adamantanecarboxaldehyde by the GaCl₃-mediated carbonylation of adamantane under mild reaction conditions [J]. *Organic Letters*, 2004, 6(23): 4323-4325.
- [24] FERGUSON R R, CRABTREE R H. Mercury-photosensitized sulfination, hydrosulfination, and carbonylation of hydrocarbons: Alkane and alkene conversion to sulfonic acids, ketones, and aldehydes [J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 1991, 56(19): 5503-5510.
- [25] BOESE W T, GOLDMAN A S. Photochemical cyclohexane carbonylation cocatalyzed by d⁸ transition metal carbonyls and aromatic ketones and aldehydes [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1992, 114(1): 350-351.
- [26] BOESE W T, GOLDMAN A S. Alkane carbonylation photocatalyzed by aromatic ketones under high CO pressure [J]. *Tetrahedron Letters*, 1992, 33(16): 2119-2122.
- [27] JAYNES B S, HILL C L. Radical carbonylation of alkanes via polyoxotungstate photocatalysis [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1995, 117(16): 4704-4705.
- [28] CHOI J C, KOBAYASHI Y, SAKAKURA T. C—H bond activation in dense carbon dioxide: Rhodium-catalyzed methane carbonylation and alkane dehydrogenation [J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2001, 66(15): 5262-5263.
- [29] SAKAKURA T, ISHIGURO K, OKANO M, et al. Homogeneous catalysis in liquefied gas. Complex-catalyzed selective and direct conversion of propane to butanal at room temperature [J]. *Chemistry Letters*, 2005, 26(11): 1089-1090.
- [30] FUJIWARA Y, TAKAKI K, WATANABE J, et al. Thermal activation of alkane C—H bonds by palladium catalysts. carbonylation of alkanes with carbon monoxide [J]. *Chemistry Letters*, 1989, 18(9): 1687-1688.
- [31] NAKATA K, YAMAOKA Y, MIYATA T, et al. Palladium(II) and/or copper(II)-catalyzed carboxylation of small alkanes such as methane and ethane with carbon monoxide [J]. *Journal of Organometallic Chemistry*, 1994, 473(1): 329-334.
- [32] FUJIWARA Y, TABAKI K, TANIGUCHI Y. Exploitation of synthetic reactions via C—H bond activation by transition metal catalysts. Carboxylation and aminomethylation of alkanes or arenes [J]. *Synlett*, 1996, (7): 591-599.
- [33] ASADULLAH M, TANIGUCHI Y, KITAMURA T, et al. Cobalt catalyzed carboxylation reaction of saturated hydrocarbons with CO in the presence of K₂S₂O₈ and TFA under mild conditions [J]. *Tetrahedron Letters*, 1999, 40(50): 8867-8871.
- [34] TANIGUCHI Y, HAYASHIDA T, SHIBASAKI H, et al. Highly efficient vanadium-catalyzed transformation of CH₄ and CO to acetic acid [J]. *Organic Letters*, 1999, 1(4): 557-560.
- [35] KIRILLOVA M V, KIRILLOV A M, POMBEIRO A J L. Metal-free and copper-promoted single-pot hydrocarboxylation of cycloalkanes to carboxylic acids in aqueous medium [J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2009, 351(17): 2936-2948.
- [36] KIRILLOVA M V, KIRILLOV A M, KUZNETSOV M L, et al. Alkanes to carboxylic acids in aqueous medium: Metal-free and metal-promoted highly efficient and mild conversions [J]. *Chemical Communications*, 2009, 17: 2353-2355.
- [37] KIRILLOVA M V, KIRILLOV A M, POMBEIRO A J L. Mild, single-pot hydrocarboxylation of gaseous alkanes to carboxylic acids in metal-free and copper-promoted aqueous systems [J]. *Chemistry—A European Journal*, 2010, 16(31): 9485-9493.
- [38] KIRILLOV A M, KIRILLOVA M V, POMBEIRO A J L. Multicopper complexes and coordination polymers for mild oxidative functionalization of alkanes [J]. *Coordination Chemistry Reviews*, 2012, 256(23): 2741-2759.
- [39] SUTRADHAR M, KIRILLOVA M V, DA SILVA M F C, et al. Tautomeric effect of hydrazone schiff bases in tetranuclear Cu(II) complexes: Magnetism and catalytic activity towards mild hydrocarboxylation of alkanes [J]. *Dalton Transactions*, 2013, 42(47): 16578-16587.
- [40] KIRILLOVA M V, FERNANDES T A, ANDRÉ V, et al. Mild C—H functionalization of alkanes catalyzed by

- bioinspired copper(II) cores [J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2019, 17(33): 7706-7714.
- [41] PAUL A, RIBEIRO A P C, KARMAKAR A, et al. A Cu(II) MOF with a flexible bifunctionalised terpyridine as an efficient catalyst for the single-pot hydrocarboxylation of cyclohexane to carboxylic acid in water/ionic liquid medium [J]. *Dalton Transactions*, 2016, 45(32): 12779-12789.
- [42] RIBEIRO A P C, MARTINS L M D R S, CARABINEIRO S A C, et al. Gold nanoparticles deposited on surface modified carbon xerogels as reusable catalysts for cyclohexane C—H activation in the presence of CO and water [J]. *Molecules*, 2017, 22(4): 603.
- [43] RIBEIRO A P C, MARTINS L M D R S, CARABINEIRO S A C, et al. Gold nanoparticles deposited on surface modified carbon materials as reusable catalysts for hydrocarboxylation of cyclohexane [J]. *Applied Catalysis A: General*, 2017, 547: 124-131.
- [44] PAKRIEVA E, RIBEIRO A P C, MARTINS L M D R S, et al. Commercial gold(III) complex supported on functionalized carbon materials as catalyst for cyclohexane hydrocarboxylation [J]. *Catalysis Today*, 2020, 357: 39-45.
- [45] MATIAS I A S, RIBEIRO A P C, ALEGRIA E C B A, et al. C-scorpionate iron(II) complexes as highly selective catalysts for the hydrocarboxylation of cyclohexane [J]. *Inorganica Chimica Acta*, 2019, 489: 269-274.
- [46] RAYMENANTS F, MASSON T M, SANJOSÉ-ORDUNA J, et al. Efficient C(sp³)—H carbonylation of light and heavy hydrocarbons with carbon monoxide via hydrogen atom transfer photocatalysis in flow [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2023, 62(36): e202308563.
- [47] GUNSALUS N J, KOPPAKA A, PARK S H, et al. Homogeneous functionalization of methane [J]. *Chemical Reviews*, 2017, 117(13): 8521-8573.
- [48] 申志兵, 付娆, 唐瑞源, 等. 甲烷低温活化机理及其参与的化学反应研究进展[J]. *低碳化学与化工*, 2023, 48(4): 1-7. SHEN Z B, FU R, TANG R Y, et al. Research progress on low temperature activation mechanism of methane and its involved chemical reactions [J]. *Low-Carbon Chemistry and Chemical Engineering*, 2023, 48(4): 1-7.
- [49] 余海杰, 李潇, 冉建速, 等. 甲烷选择性氧化制含氧化合物催化剂研究进展[J]. *低碳化学与化工*, 2023, 48(5): 9-21. YU H J, LI X, RAN J S, et al. Research progress in catalysts for selective oxidation of methane to oxygenated compounds [J]. *Low-Carbon Chemistry and Chemical Engineering*, 2023, 48(5): 9-21.
- [50] EZHOVA N N, KOLESNICHENKO N V, MAXIMOV A L. Modern methods for producing acetic acid from methane: New trends (a review) [J]. *Petroleum Chemistry*, 2022, 62: 40-61.
- [51] LIN M, SEN A. Direct catalytic conversion of methane to acetic acid in an aqueous medium [J]. *Nature*, 1994, 368: 613-615.
- [52] NARSIMHAN K, MICHAELIS V K, MATHIES G, et al. Methane to acetic acid over Cu-exchanged zeolites: Mechanistic insights from a site-specific carbonylation reaction [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2015, 137(5): 1825-1832.
- [53] SHAN J J, LI M W, ALLARD L F, et al. Mild oxidation of methane to methanol or acetic acid on supported isolated rhodium catalysts [J]. *Nature*, 2017, 551: 605-608.
- [54] TANG Y, LI Y T, FUNG V, et al. Single rhodium atoms anchored in micropores for efficient transformation of methane under mild conditions [J]. *Nature Communications*, 2018, 9: 1231.
- [55] WU B, LIN T J, LU Z X, et al. Fe binuclear sites convert methane to acetic acid with ultrahigh selectivity [J]. *Chem*, 2022, 8(6): 1658-1672.
- [56] CHENG Q P, YAO X L, LI G N, et al. Atomically dispersed iron-copper dual-metal sites synergistically boost carbonylation of methane [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2024, 63(43): e202411048.
- [57] WANG C W, SUN Y, WANG L J, et al. Oxidative carbonylation of methane to acetic acid on an Fe-modified ZSM-5 zeolite [J]. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2023, 329: 122549.
- [58] DONG C Y, MARINOVA M, TAYEB K B, et al. Direct photocatalytic synthesis of acetic acid from methane and CO at ambient temperature using water as oxidant [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2023, 145(2): 1185-1193.
- [59] KOHLPAINTNER C W, BELLER M. Palladium-catalyzed carbonylation of benzyl chlorides to phenylacetic acids—A new two-phase process [J]. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 1997, 116(1-2): 259-267.
- [60] JONES R V H, LINDSELL W E, PALMER D D, et al. Palladium-catalyzed carbonylation of arylmethyl halides: Efficient synthesis of arylacetic acid and esters [J]. *Tetrahedron Letters*, 2005, 46(50), 8695-8697.
- [61] LAPIDUS A L, ELISEEV O L, BONDARENKO T N, et al. Exceptionally simple catalytic system for the carbonylation of benzyl halides [J]. *Mendeleev Communications*, 2009, 19(5): 256-257.
- [62] DING Y Z, HUANG R B, ZHANG W, et al. Nickel-catalyzed oxidative carbonylation of alkylarenes to arylacetic acids [J]. *Organic Letters*, 2022, 24(43): 7972-7977.
- [63] XIE P, XIE Y J, QIAN B, et al. Palladium-catalyzed oxidative carbonylation of benzylic C—H bonds via nondirected C(sp³)—H activation [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2012, 134(24): 9902-9905.

- [64] LU L J, SHI R Y, LIU L Y, et al. Oxidative alkane C—H alkoxycarbonylation [J]. *Chemistry—A European Journal*, 2016, 22(41): 14484-14488.
- [65] XIONG Q, XU D D, SHAN C H, et al. Investigating the mechanism of palladium-catalyzed radical oxidative C(sp³)—H carbonylation: A DFT study [J]. *Chemistry—An Asian Journal*, 2019, 14(5): 655-661.
- [66] LI Y H, WANG C S, ZHU F X, et al. Copper-catalyzed alkoxycarbonylation of alkanes with alcohols [J]. *ChemSusChem*, 2017, 10(7): 1341-1345.
- [67] LU L J, CHENG D Y, ZHAN Y F, et al. Metal-free radical oxidative alkoxycarbonylation and imidation of alkanes [J]. *Chemical Communications*, 2017, 53(51): 6852-6855.
- [68] XIAO W J, VASAPOLLO G, ALPER H. Highly regioselective palladium-catalyzed thiocarbonylation of allenes with thiols and carbon monoxide [J]. *Journal of the Organic Chemistry*, 1998, 63(8): 2609-2612.
- [69] HIRSCHBECK V, GEHRTZ P H, FLEISCHER I. Regioselective thiocarbonylation of vinyl arenes [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2016, 138(51): 16794-16799.
- [70] AI H J, ZHAO F Q, GENG H Q, et al. Palladium-catalyzed thiocarbonylation of alkenes toward linear thioesters [J]. *ACS Catalysis*, 2021, 11(6): 3614-3619.
- [71] CAI S Z, YU R R, LI C, et al. Nickel-catalyzed enantioselective hydrothiocarbonylation of cyclopropenes [J]. *Organic Letters*, 2023, 25(48): 8683-8687.
- [72] LI Y H, ZHU F X, WANG Z C, et al. Synthesis of thioethers and thioesters with alkyl arylsulfonates as the sulfenylation agent under metal-free conditions [J]. *Chemistry—An Asian Journal*, 2016, 11(24): 3503-3507.
- [73] RYU I, TANI A, FUKUYAMA T, et al. Efficient C—H/C—N and C—H/C—CO—N conversion via decatungstate-photoinduced alkylation of diisopropyl azodicarboxylate [J]. *Organic Letters*, 2013, 15(10): 2554-2557.
- [74] XIE P, XIA C G, HUANG H M. Palladium-catalyzed oxidative aminocarbonylation: A new entry to amides via C—H activation [J]. *Organic Letters*, 2013, 15(13): 3370-3373.
- [75] LIU H Z, LAURENCZY G, YAN N, et al. Amide bond formation via C(sp³)—H bond functionalization and CO insertion [J]. *Chemical Communications*, 2014, 50(3): 341-343.
- [76] LI Y H, ZHU F X, WANG Z C, et al. Copper-catalyzed carbonylative synthesis of aliphatic amides from alkanes and primary amines via C(sp³)—H bond activation [J]. *ACS Catalysis*, 2016, 6(8): 5561-5564.
- [77] LU L J, PEI X L, MEI Y, et al. Carbon nanofibrous microspheres promote the oxidative double carbonylation of alkanes with CO [J]. *Chem*, 2018, 4(12): 2861-2871.
- [78] LU L J, QIU F Y, ALHUMADE H, et al. Tuning the oxidative mono- or double-carbonylation of alkanes with CO by choosing a Co or Cu catalyst [J]. *ACS Catalysis*, 2022, 12(15): 9664-9669.
- [79] DING Y Z, WU J N, HUANG H M. Carbonylative formal cycloaddition between alkylarenes and aldimines enabled by palladium-catalyzed double C—H bond activation [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2023, 145(9): 4982-4988.
- [80] LI Y H, DONG K W, ZHU F X, et al. Copper-catalyzed carbonylative coupling of cycloalkanes and amides [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2016, 55(25): 7227-7230.
- [81] ZHANG H, DAI C W, LIU L C, et al. Nickel(II)-catalyzed efficient aminocarbonylation of unreactive alkanes with formanilides—Exploiting the deformylation behavior of imides [J]. *Tetrahedron*, 2018, 74(27): 3712-3718.
- [82] UENOYAMA Y, FUKUYAMA T, MORIMOTO K, et al. Trifluoromethyl-radical-mediated carbonylation of alkanes leading to ethynyl ketones [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2006, 89(10): 2483-2494.
- [83] RYU I, TANI A, FUKUYAMA T, et al. Atom-economical synthesis of unsymmetrical ketones through photocatalyzed C—H activation of alkanes and coupling with CO and electrophilic alkenes [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2011, 50(8): 1869-1872.
- [84] CHEN L, HOU J, ZHENG M, et al. Carbonylative coupling of simple alkanes and alkenes enabled by organic photoredox catalysis [J]. *Chemical Communications*, 2021, 57(79): 10210-10213.
- [85] DING W W, HE Z Y, SAYED M, et al. Enantioselective synthesis of β - and α -amino ketones through reversible alkane carbonylation [J]. *Nature Synthesis*, 2024, 3(4): 507-516.