

告别剧毒光气，催化羰化新径合成非对称脘显神威

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/30447.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

告别剧毒光气，催化羰化新径合成非对称脘显神威

。虽然“非对称脘”这一术语可能不为大众所熟知，但它在医药和农业领域却扮演着举足轻重的角色。作为抗肿瘤试剂、除草剂、杀虫剂以及超分子粘合材料的关键成分，非对称脘展现出了其广泛且重要的应用潜力，拥有广阔的发展前景。

11月15日，中国科学院兰州化学物理研究所研究员何林团队与武汉大学教授雷爱文团队共同协作，在催化羰基化领域取得了重要进展——他们成功利用一氧化碳或二氧化碳替代剧毒的光气，高效合成了含氮的羰基化合物非对称脘。这一研究成果不仅为化学工业带来了更为安全、环保的生产方式，更为新药研发、材料科学等提供了全新的可能性。相关论文发表于《科学》。



兰州化物所催化与转化课题组何林研究员团队（前排左四为何林）。受访者供图

从德国归来的羰基合成探索者

催化，这个看似神秘的过程，实则蕴含着巨大的能量。在反应中，催化剂自身不变，却能显著影响反应的进行，仿佛是一位无形的“指挥家”，引领着化学反应向着人们期望的方向前进。

2016年，何林完成德国的学业后选择了回国，将她的科研梦想植根于兰州化物所。面对众多的研究方向，何林凭借敏锐的科研直觉和对国家需求的深刻理解，将目光投向了胺的氧化羰基化这一相对冷门但潜力巨大的领域。

胺的氧化羰基化产物——含氮羰基化合物，在新材料、医药、农药等多个领域都展现出广泛的应用前景。然而，当时工业上主要采用的光气法制备方法存在诸多环境和技术问题，况且传统的光气法合成过程复杂且危险，需要分步进行，不仅涉及剧毒的光气，还会产生大量的腐蚀性盐酸。如何找到一种更安全、更高效的合成方法，成为了科研界亟待解决的问题。

何林深知，要推动这一领域的绿色可持续发展，必须探索新的合成路径。

于是，她决定将催化羰基化作为突破口，尽管这一方向在国际上的研究相对较少，但她坚信这将是未来科研的重要方向。通过不断尝试新的催化剂、优化反应条件，力求找到最高效、最环保的

胺的氧化羰基化合成方法。

科研路上的“荆棘”与“花朵”

非对称脎是一种特殊的化学物质，它的结构里有一个羰基（可以理解为一种特定的化学连接部分），而羰基的两边连接着两种不同的胺的分子片段（胺是另一种化学物质，可以理解为带有特定基团的氮原子）。

现在，工业上要制作这种非对称脎，直接做很难，因为两边的胺不一样，很难精确控制。所以，人们采用了一个分步的方法，这个方法叫做“光气法”。

据了解，光气法首先通过一氧化碳与氯气反应生成剧毒的光气，这一步为后续反应创造了条件；接着，利用一种胺与光气反应，生成异氰酸酯或酰氯作为中间产物，相当于将第一个胺“安装”到了羰基的一部分上；最后，再用另一种胺与这个中间产物反应，成功将第二个胺也“安装”到羰基上，从而生成所需的非对称脎衍生物，完成整个制备过程。

但是，在这个过程中，会产生很多盐酸，这是一种腐蚀性很强的酸，对设备和环境都有一定的危害。

为此研究团队绞尽脑汁，经过多角度思考和调研总结提出了同步胺识别的概念，这一创新性的思路，让非对称脎的合成变得简单而高效。何林说，“我们首创性利用上述同步识别效应，采用不同胺作为底物，通过生成的金属酰胺和自由基反应，实现选择性地一步生成高值非对称脎。在羰基源方面，可以采用一氧化碳，也可以从二氧化碳出发，实现对光气法含氮羰基化合物合成的流程再造。”

在研究过程中，研究团队遇到了诸多挑战和困难。如何确保在一步反应中，两种不同的胺能够准确地“找到”自己的位置，形成非对称脎？这成为了摆在团队面前的一大难题。

“我们获得了一级胺与二级胺共存时，钴中心仅活化一级胺的关键的单晶结构证据，结合雷老师团队利用快速扫描X射线吸收精细结构光谱揭示的二级胺与铜中心作用优先生成自由基证据。”何林介绍道，“这样有望一步通过亲核性进攻形成金属酰基关键物种，接着后一半胺的片段接上去时，利用金属铜中心可以得到胺的自由基。”这一发现，如同黑暗中的一缕曙光，照亮了团队的前进方向。

然而，要将这一发现转化为实际可行的合成方法，还需要大量的实验和验证。团队成员们夜以继日地工作，不断尝试、不断优化，终于找到了最佳的催化体系和反应条件。当第一份非对称脎成功合成时，整个团队都沸腾了。那一刻，所有的辛苦和付出都化为了无尽的喜悦和自豪。

“我当时想到了詹天佑《敬告青年工学者书》里面的话，‘加以种种之试验，作出种种之模型，虽失败于前，必改良于后，殚精竭虑，终有贯通之一日’。真的是不懈的努力，终于迎来了贯通。”何林笑着说道。

更值得一提的是，这一创新不仅减少了对有毒原料的依赖，还为二氧化碳的利用开辟了新的途径，具有重要的环保意义。



何林与合作者雷爱文。受访者供图。

科学殿堂的“洗礼”

2023年8月，研究团队向《科学》杂志提交了预投稿。没想到，在周五晚上9点多给编辑写信后，仅仅过了两个多小时，就收到了副主编的回信：“看起来是一个引人入胜且有价值的研究结果！我鼓励你们提交全文。”这份来自权威杂志的认可，让团队成员倍感振奋。

然而，第一次审稿并不顺利。论文收到了“一接一拒”的意见，编辑给出了拒稿的决定。面对这一挫折，团队成员并没有气馁。他们仔细阅读了审稿意见，认真反思了工作中的不足。

2024年8月6日，研究团队再次向《科学》杂志提交了重投的咨询邮件。这一次，他们的努力得到了回报。经过第二轮的审稿，论文顺利接收，他们的科研成果得到了国际同行的认可。

“这项研究能够成功的关键离不开合作”。何林强调与武汉大学雷爱文团队的紧密合作，“我们创新性地融合了亲核羰基化与自由基转化的半反应，共同绘制出了反应历程的全貌，这为我们发现非对称脲的独特反应窗口奠定了坚实基础。”

何林进一步介绍，该研究还成功应用了他们开发的新方法，实现了小分子成药的直接合成，如卡利拉嗪——一种用于治疗精神分裂症和躁狂抑郁症的药物。他们的方法仅需一步反应，就能以89%的高得率获得目标产物，且副产物仅为水，显著简化了传统制备流程。

“这一成果的背后，是我们提出的同步识别性活化概念。”何林解释说，这是一种全新的催化羰基化反应模式，为药物合成等领域带来了新机遇。团队目前正在积极推动多元醇酯高端基础油的设计合成与润滑性能测试全链条合作，期望通过联合攻关，在该领域取得新的突破。

未来，研究团队计划继续深耕一氧化碳、二氧化碳的催化利用领域，依托中国科学院兰州化学物理研究所低碳催化与二氧化碳重点实验室，聚焦实际应用场景，开展原创性工作。他们特别希望通过学科交叉平台的联动，激发新的研究思路。

相关论文链接：<https://www.science.org/doi/10.1126/science.adl0149>

作者：叶满山 来源：中国科学报

更多科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发