CO₂催化转化合成喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮及其衍生物研究进展

刘猛帅¹, 平冉¹, 孙建敏^{2*}

1. 青岛科技大学化工学院, 生态化工国家重点实验室培育基地, 青岛 266042;

2. 哈尔滨工业大学化工与化学学院, 城市水资源与水环境国家重点实验室, 哈尔滨 150080

* 联系人, E-mail: sunjm@hit.edu.cn

2020-03-31 收稿, 2020-05-06 修回, 2020-05-25 接受, 2020-05-29 网络版发表

国家自然科学基金(21972034, 21805154, 21673060)、山东省自然科学基金(ZR2018BB009)和淄博高新区绿色智能工艺研发中心项目(20200025)资助

摘要 喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮及其衍生物具有广泛的生物学和药理学活性, 是重要的医药中间体. 相比于使用有毒或特殊试剂的传统合成方法, 以CO₂和邻氨基苯腈为原料, 经羧环化反应合成喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮及其衍生物更符合“绿色化学”和“原子经济”的概念, 同时还可以实现CO₂的资源化利用. 本文围绕CO₂与邻氨基苯腈的羧环化反应, 系统综述了均相与多相催化剂的最新研究进展, 对比阐述了不同结构催化剂的活性、对模型反应物的活化及催化转化行为, 指出了目前所发展的催化剂存在的关键科学问题, 为CO₂清洁高效转化合成喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮及其衍生物新型催化材料的设计与发展指明了方向.

关键词 二氧化碳利用, 邻氨基苯腈, 喹唑啉二酮, 均相催化剂, 多相催化剂

CO₂是一种主要的温室气体, 由于人类活动导致大气中CO₂的浓度持续增加, 已引发系列严重的环境问题, 如温室效应、全球变暖、海平面上升等, 因而CO₂的减排势在必行. 另一方面, CO₂也是储量丰富、价格低廉、无毒、可再生的C1资源, 开发行之有效的清洁催化技术, 以CO₂为合成子, 通过构筑C-C、C-N以及C-O键可制备高附加值化工与能源产品, 在实现CO₂减排的同时, 还可以对CO₂进行资源化利用, 从而降低对不可再生化石资源的消耗, 从环境保护及可持续发展化学的角度来讲, 均具有重要意义, 已引起人们广泛关注^[1-4].

喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮及其衍生物具有广泛的生理学和药理学活性, 是合成布那唑嗪(bunazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)、哌唑嗪(prazosin)及折那司他(zenare-

stat)等药物的重要中间体^[5]. 关于此类化合物的合成, 研究人员通过选择不同合成原料已开发出多种合成路径, 如通过邻氨基苯甲酸与尿素^[6]、邻氨基苯甲酰胺与光气^[7]、邻氨基苯甲酸与氰酸钾^[8]、硝基苯甲酰胺与CO^[9]、以及邻氨基苯甲酸甲酯与各种异硫代化合物进行加成反应^[10]. 然而, 以上合成路线普遍存在以下问题: (1) 原料毒性较大、安全性低; (2) 反应条件苛刻、且有副产物生成; (3) 易造成三废污染, 不满足环境友好性. 针对以上所存在的问题, 目前人们已开发出替代的绿色合成路径, 即以CO₂和邻氨基苯腈为原料, 通过二者的羧环化反应合成喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮及其衍生物(图1), 该反应路线符合原子经济性, 可取代传统剧毒工艺, 满足绿色化学的要求, 展现出广阔的发展前景. 然而, 由于CO₂具有热力学稳定性及动力学惰性, 二者

引用格式: 刘猛帅, 平冉, 孙建敏. CO₂催化转化合成喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮及其衍生物研究进展. 科学通报, 2020, 65: 3349-3359

Liu M S, Ping R, Sun J M. Advances in catalytic conversion of CO₂ for synthesis of quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones and their derivatives (in Chinese). Chin Sci Bull, 2020, 65: 3349-3359, doi: [10.1360/TB-2020-0349](https://doi.org/10.1360/TB-2020-0349)

图1 (网络版彩色)CO₂与邻氨基苯腈反应Figure 1 (Color online) Reaction of CO₂ and 2-aminobenzonitriles

反应的进行需要开发高效的催化剂体系. 本文对目前所报道的催化剂体系进行了分类总结与探讨, 并对分析了它们在反应中的催化行为, 指出了催化剂的发展方向.

1 无催化剂条件下合成喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

在无催化剂条件下, 韩布兴课题组^[11]研究了CO₂与邻氨基苯腈在不同溶剂中的反应行为, 如乙腈、四氢呋喃、甲苯、环己烷和水, 对比研究发现, 在所考察的有机溶剂中反应基本不发生; 而当以H₂O作溶剂时, 在相同的反应条件下(16°C, 14 MPa, 21 h), 喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮收率可达92%. 通过测试邻氨基苯腈的酸碱性可知(p*K*_a=0.77), 其过弱的碱度不能直接与酸性CO₂发生反应. 山西师范大学吴海顺课题组^[12]通过理论计算也表明只有在碱性环境中才能有效促进CO₂与邻氨基苯腈之间的羧环化反应. 为了研究H₂O溶剂在反应中发挥的作用, 韩布兴课题组^[13]采用密度泛函理论(DFT)计算的方法, 对CO₂与邻氨基苯腈在H₂O溶剂中可能存在的反应路径分别进行了能垒计算, 如图2所示. 利用自洽反应场(SCRF)的导体极化连续模型(CPCM)评估了H₂O的溶剂效应, 发现在H₂O溶剂中, CO₂和邻氨基苯腈反应路径的相应势能曲线接近于气相的势能曲线, 说明H₂O溶剂未能促进CO₂和邻氨基苯腈的反应. 通过对比研究各种可能的反应路径, 发现路径(7)反应能垒最低. 即反应最容易按照路径(7)进行, 得出CO₂与H₂O形成H₂CO₃是促进羧环化反应进行的关键, H₂CO₃更有利于与邻氨基苯腈发生加成反应, 主要归因于H₂CO₃分子结构中羰基O原子与羟基之间的协同作用. 同时, 分别对反应后续发生的分子内重排与分子内脱水路径中各中间体、过渡态进行了分析. 通过计算分子内重排过程各步反应能垒, 如图S1所示, 发现路径A反应最大能垒为40.6 kcal/mol; 而路径B反应最大能垒为32.7 kcal/mol, 决定反应速率的主要步骤为中间体(9)到中间体(10)的转化, 即C-O键的断裂和C-N

图2 (网络版彩色)CO₂与邻氨基苯腈在H₂O溶剂中可能的反应路径^[13]Figure 2 (Color online) Possible reaction paths of CO₂ and 2-aminobenzonitriles in H₂O solvent^[13]

键的形成过程. 经过与路径A对比, 得出分子内重排过程更倾向于沿着路径B进行, 从而生成中间体(12). 中间体(12)的分子内脱水过程同样有两条可能的反应路径, 如图S2所示. 一是直接通过羰基C亲电进攻氨基N, 以及质子H从氨基N原子转移至羰基O原子的过程, 生成四面体中间体(13), 再释放出水分子后得到最终产物喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮, 该路径反应最大能垒为54.1 kcal/mol; 二是以H₂CO₃充当“质子桥”促进分子内脱水, 中间体(12)通过氢键作用与H₂CO₃结合生成分子内环化的中间体(14), 利用N原子对羰基C原子的亲核进攻生成中间体(15), 进而释放出水分子生成最终产物. 计算发现H₂CO₃不仅可充当反应物, 还可作为质子转移试剂促进分子内脱水, 此路径总能垒为46.9 kcal/mol. 然而, 限于单纯在H₂O溶剂体系下CO₂与邻氨基苯腈反应

条件苛刻, 研究人员已开发出系列均相与多相碱性催化剂应用于该反应中, 并取得了很大进展。

2 均相催化CO₂转化合成喹唑啉-2,4(1*H*, 3*H*)-二酮

2.1 无机碱金属催化剂

碱金属对CO₂具有活化作用, Bhanage课题组^[14]以碱金属碳酸盐为催化剂, 在DMF溶剂中考察了CO₂与邻氨基苯腈羧环化反应的催化行为。通过对催化剂的筛选与反应条件的优化, 发现以Cs₂CO₃为催化剂, 在反应温度为100°C、CO₂压力为1.3 MPa条件下反应4 h, 喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮产品收率可达95%, 且Cs₂CO₃对不同取代基邻氨基苯腈与CO₂的羧环化反应均展现出一定的催化活性, 并提出了可能的催化反应机理(图3)。在Cs₂CO₃存在下邻氨基苯腈分子中氨基发生质子转移, 原位形成的“裸负离子”(酰胺)具有亲核性, 与CO₂反应迅速生成氨基甲酸酯; 经过亲核环化、分子内重排及质子转移等过程得到最终产品喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮。

邓天龙课题组^[15]以绿色、丰富、易得的含有Li⁺、Na⁺、K⁺和Mg²⁺等阳离子, Cl⁻、CO₃²⁻和SO₄²⁻等阴离子的盐湖卤水为反应介质, 研究了所含的不同无机阴、阳离子对CO₂与邻氨基苯腈反应的催化活性。通过分析不同来源的盐湖卤水组成以及酸碱性对催化活性的影响, 发现pH≤7的盐湖卤水活性不明显, 而对于pH≥7的盐湖卤水能够有效催化CO₂和邻氨基苯腈的羧环化反应。碱性与酸性盐湖卤水的主要区别是组分中含有硼酸盐和CO₃²⁻。研究还发现随着硼酸盐和CO₃²⁻浓度的增加, 产品喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮的收率升高, 优化出自扎布耶的碱性盐湖卤水(pH 9.69)催化活性最佳,

在140°C、1 MPa CO₂压力下反应8 h, 产品收率可达98%, 该报道丰富了可应用于促进CO₂与邻氨基苯腈反应的催化体系类型。综上所述, 通过与无催化剂条件下进行对比, 采用无机碱金属催化体系可以改善反应条件并提高反应效率, 然而要实现CO₂与邻氨基苯腈羧环化反应在温和条件下高效进行, 仍需设计开发新型高活性催化体系。

2.2 有机碱催化剂

均相有机碱对CO₂具有更优异的活化能力, 在催化反应中具有广泛应用。Mizuno课题组^[16]首次报道了在DMF溶剂中以1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(DBU, 3 equiv.)超强有机碱作为催化剂对CO₂与邻氨基苯腈反应的催化活性。通过调控DBU/DMF用量, 可以实现常温常压条件下对CO₂的高效催化转化。为了避免DMF溶剂的使用, 同时降低DBU催化剂的用量, Mizuno课题组^[17]进一步提出在超临界CO₂绿色体系中进行反应的策略, 超临界CO₂同时作为反应溶剂与反应物, 在80°C条件下仅需10mol%~20mol% DBU用量即可高效催化CO₂与邻氨基苯腈反应, 高选择性得到目标产物, 避免了额外挥发性有机溶剂的使用。同时, 他们对DBU可能的催化反应机制进行了推测, 如图4所示。随后, 何良年课题组^[18]同样在超临界CO₂条件下考察了四甲基胍(TMG)的催化活性, 在无溶剂、低催化剂用量(2mmol%)情况下可以高收率得到喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮及其系列衍生物。相比于无机碱金属催化剂而言, 有机超强碱催化剂更易于使CO₂与邻氨基苯腈的羧环化反应高效进行。

西华大学李唯一课题组^[19]采用DFT计算对TMG催化CO₂与邻氨基苯腈反应中各反应物、过渡态、中间体及产物的几何构型进行了优化, 探索出能量最低反

图3 Cs₂CO₃催化CO₂与邻氨基苯腈反应机理^[14]

Figure 3 Reaction mechanism of CO₂ and 2-aminobenzonitriles using Cs₂CO₃ catalyst^[14]

图4 DBU催化CO₂与邻氨基苯腈反应机理^[16,17]

Figure 4 Reaction mechanism of CO₂ and 2-aminobenzonitrile using DBU catalyst^[16,17]

应路径,并对计算结果进行深入分析,总结出TMG催化过程主要包括以下4个反应阶段:(1) TMG辅助邻氨基苯腈的氨基固定二氧化碳;(2) 生成的氨基甲酸酯对腈基进行分子内亲核进攻;(3) 生成异氰酸酯中间体;(4) 分子内环化与质子氢迁移.以上计算结果清晰阐述了强碱性催化剂在反应过程中的作用机制.通过以上分析可知,有机超强碱作为均相催化剂对CO₂与邻氨基苯腈反应具有优异的催化活性,然而其过强的碱性对反应设备提出了更高的要求;此外,反应结束后,有机碱催化剂与产物的分离通常采用水与甲基叔丁基醚分别萃取的方法来实现.水相中的有机碱在循环使用前需要高温除水,该过程易引起催化剂结构的破坏及三废污染,从而限制了其大规模工业应用.为了解决以上问题,关新新课题组^[20,21]报道了以水为溶剂,以温控型三聚氰胺为催化剂在CO₂与邻氨基苯腈反应中的应用,该反应体系在高温时相互混溶呈均相,反应结束后采用热过滤方法分离产物.三聚氰胺催化剂在低温下可自动从水溶剂中结晶析出,易于实现催化剂的简易分离.通过对三聚氰胺催化活性的考察,发现在温度为120℃,CO₂压力为4.2 MPa条件下反应18 h,可得到92%的产品收率,且回收的催化剂可以实现循环使用,然而仍存在反应条件苛刻的弊端.为了进一步开发高活性催化体系,邓天龙课题组^[22]最近报道了廉价、易得的NEt₃/ZnI₂复合催化体系,经研究发现Lewis酸-碱的协同作用有利于反应的高效进行,在常温、低压条件下即可得到满意的产品收率.分析原因在于该体系可以同时实现邻氨基苯腈与CO₂的活化,降低了反应能垒,具体活化与转化机理如图S3所示,为催化体系的设计提供了新思路.基于以上分析,可以发现催化体系碱性强度是影响活性的重要因素之一,但并非决定性因素.发展适合的催化体系需要兼顾对反应物的活化作用,同时还应全面考虑催化剂的安全性、稳定性及循

环使用性能.

2.3 离子液体催化剂

离子液体(ILs)由于具有许多独特的性质,如高稳定性、低蒸气压及结构可设计性,作为环境友好型反应溶剂与催化剂在多个领域得到了广泛研究^[23].近年来,围绕CO₂与邻氨基苯腈羧环化反应研究者已经报道出各类不同结构的离子液体^[24-36],如图5所示,其催化活性分别列于表1.相比于以上报道的无机/有机碱催化体系,离子液体在该反应中的应用取得了显著进展.在2009年,Bhanage课题组^[24]首次提出将咪唑类离子液体[Bmim]OH(IL-1)作为溶剂与催化剂应用于CO₂与邻氨基苯腈的反应,虽然反应条件相对比较苛刻(120℃, 3 MPa, 18 h),但是验证了离子液体在催化转化CO₂合成喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮及其系列衍生物反应中的可行性.韩布兴课题组^[25]通过设计不同阴、阳离子结构,对比考察了不同结构的离子液体作为溶剂与催化剂对CO₂与邻氨基苯腈反应的促进作用.结果发现离子液体[Bmim]⁺[CH₃COO]⁻(IL-2)活性优异,可以使反应在常压条件下进行,相比于[Bmim]OH催化剂,反应条件更加温和.

随后,研究者报道了系列季铵盐离子液体在催化CO₂与邻氨基苯腈反应中的应用.例如,Fujita课题组^[26]报道了用四丁基氟化铵(IL-3)为催化剂,在溶剂DMSO中进行反应,虽然能够得到令人满意的产品收率,但需要额外2 MPa的CO₂压力,并且反应温度较高.Mizuno课题组^[27,28]提出利用离子型多金属氧酸盐TBA₂[WO₄](IL-5, TBA=四丁基铵)作为催化剂用于CO₂转化合成喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮反应中,通过优化反应条件,在DMSO溶剂中反应活性得到进一步提高.作者结合反应动力学模型的建立及理论计算的方法,详细解析了TBA₂[WO₄]对CO₂和邻氨基苯腈的同时活化及转化机理(图S4).根据表1所对比的不同类型离子液体在优化条件下的催化活性,可知咪唑阴离子型催化剂活性较佳,基本可以实现对1 atm CO₂进行催化转化.通过合理设计阴、阳离子结构,王从敏课题组^[29]报道了系列基于咪唑阴离子的催化剂,筛选出阳离子为胆碱的[Ch][Im](IL-7)催化效果最好,在80℃、1 bar(1 bar=0.1 MPa)O₂压力条件下反应20 h,可以得到98%的产品收率.同时考察了[Ch][Im]在模拟烟道气环境下直接合成喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮的催化活性,发现在50℃、0.15 bar CO₂压力条件下反应36 h,仍然可以得到93%的产品分离收率,表现出优异的催化活性.相比于季铵

图 5 所报道的离子液体催化剂结构^[3,5,24-36]Figure 5 The structures of reported ionic liquids^[3,5,24-36]表 1 不同离子液体对CO₂与邻氨基苯腈反应的催化活性Table 1 Catalytic activity of various ionic liquids for the reaction of CO₂ with 2-aminobenzonitrile

催化剂	溶剂	温度(°C)	压力(MPa)	催化剂用量(equiv.)	时间(h)	收率(%)	文献
IL-1	无	120	3	0.25	18	90	[24]
IL-2	无	90	0.1	1	10	92	[25]
IL-3	DMSO	110	2	1	24	97	[26]
IL-4	H ₂ O	90	2	1	24	92	[36]
IL-5	DMSO	100	2	0.02	24	90	[27]
IL-6	DMSO	100	0.1	0.22	24	86	[35]
IL-7	无	80	0.1	1	20	98	[29]
IL-8	无	100	8.5	0.1	12	91	[34]
IL-9	DMSO	90	0.1	0.1	20	69	[33]
IL-10	无	80	0.1	0.5	8	94	[30]
IL-11	无	100	2	3	6	78	[3]
IL-12	无	120	0.1	4	24	84	[31]
IL-13	无	80	0.1	1	20	87	[29]
IL-14	无	30	0.1	3	24	97	[23]
IL-15	无	120	0.1	4	24	92	[31]
IL-16	无	120	0.1	4	24	96	[31]
IL-17	无	60	2	3	6	98	[3]
IL-18	无	50	0.1	1	12	94	[5]

盐离子液体催化剂, 季磷盐离子液体具有更低的黏度和更高的分解温度. 中国科学院化学研究所刘志敏课题组^[30]报道的基于2-甲基咪唑阴离子的季磷盐[Bu₄P][2-MIm](IL-10)在80°C、1 bar CO₂压力条件下, 降低催化剂用量同样可以得到优异的产品收率, 且催化效率得到进一步提高.

此外, 刘志敏课题组^[23,30]与何良年课题组^[31]分别采用简易“一步法”通过强碱与弱质子酸发生中和反应制备了系列质子型离子液体, 研究了其作为溶剂与催化剂在CO₂与邻氨基苯腈羧环化反应中的应用, 如图5与表1所示. 其中, 以DBU和三氟乙醇发生中和反应而构建的[HDBU⁺][TfE⁻](IL-14)离子液体催化活性最佳. 适当延长反应时间, 实现了常温、常压且无额外溶剂条件下催化CO₂与邻氨基苯腈的耦合反应, 且产品收率高达97%, 并提出了可能的催化反应机理(图6). 刘涛课题组^[32]采用密度泛函理论对[HDBU⁺][TfE⁻]催化CO₂与邻氨基苯腈羧环化反应各阶段如CO₂进攻、分子内重排、分子内环化等进行了理论模拟与能垒计算, 深入揭示出阴、阳离子对反应物的协同活化对反应发生的重要性, 为新型离子液体催化剂的功能设计提供了理论依据.

在此基础上, 本课题组^[5]设计出可同时活化CO₂与邻氨基苯腈的三氮唑质子型离子液体, 如图7所示. 通过考察不同阳离子对催化活性的影响, 优化出[HTMG][Triz](IL-18)对反应具有较佳的催化效果. 在50°C、0.1 MPa CO₂压力下反应12 h, 喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮收率可高达94%. 同时以[HTMG][Triz]为反应介质, 研究了对模拟烟道气中低浓度CO₂的捕集性能, 并将吸收活化的CO₂直接“一锅法”转化成了喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮, 得到了优异的产品收率. 与超强有机碱如DBU、TMG等催化对比发现, 制备成离子液体后催化剂碱性

图6 [HDBU⁺][TfE⁻]催化CO₂与邻氨基苯腈反应机理^[23]
Figure 6 Reaction mechanism of CO₂ and 2-aminobenzonitrile using [HDBU⁺][TfE⁻] catalyst^[23]

有所降低, 然而活性却得到明显增强. 进一步说明了催化剂碱性强度并不是影响催化活性的决定性因素, 催化剂的高活性主要归因于分子结构中阴、阳离子对反应物的协同活化能力. 此外, 该类离子液体制备简单、结构稳定且易于回收、能够多次循环利用, 表现出广阔的发展前景.

3 多相催化CO₂转化合成喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

3.1 无机二元金属氧化物

鉴于均相催化剂结构稳定性方面的缺陷, 其在循环利用过程中易造成结构破坏与流失, 发展不同类型的多相催化剂也已有报道. Bhanage课题组^[37]采用共沉淀法制备了MgO/ZrO₂固体碱催化剂, 研究了其在CO₂转化合成喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮及其衍生物反应中的催化活性. 如图S5所示, 通过系统考察了不同催化剂碱度、溶剂、反应条件等因素对催化活性的影响, 得出

图7 (网络版彩色)三氮唑型离子液体对CO₂捕集与转化^[5]
Figure 7 (Color online) CO₂ capture and conversion by triazolium-based ionic liquid^[5]

最佳的反应条件下: DMF为溶剂、反应温度130°C、CO₂压力3.7 MPa、MgO/ZrO₂用量10wt%、反应时间12 h时产品收率可高达92%。鉴于该反应中反应物邻氨基苯腈与产物喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮均为固体,使用多相催化剂必然要额外引入溶剂。为了使反应更具有环境友好性,Yadav课题组^[38]采用同样的方法制备了镧镁混合氧化物(La-Mg MO)催化剂,报道了其在绿色H₂O溶剂中对反应的催化行为。通过对催化剂结构及碱度进行调控,系统研究了催化剂的反应活性及循环回用性能。基于该催化体系的反应机理与韩布兴课题组^[11]报道的单独在H₂O溶剂中的反应机理类似。同样是CO₂与水相互作用形成H₂CO₃,碱性催化剂的存在使H₂CO₃(弱酸)吸附在催化剂表面的碱性位点上,实现了CO₂分子的活化,并最大程度降低了反应的活化能,使反应得以有效进行。通过建立动力学模型,计算出反应活化能为23.3 kcal/mol。然而,由于催化剂碱度较低,其对CO₂的活化作用较弱,反应仍需在苛刻的条件下进行(14°C、3.5 MPa、14 h)。

3.2 无机-有机固载型催化剂

采用浸渍法或共价键合法将活性中心固载到结构稳定的纳米材料上,不仅能够保证活性中心发挥应有的催化作用,还可增大催化剂与反应物之间的接触面积,简化分离过程^[39]。何良年课题组^[40]以廉价、易得、易结构修饰的磁铁矿(Fe₃O₄)为载体,开发了系列有机碱功能化的Fe₃O₄磁性催化剂(图8),研究了在催化CO₂

转化合成喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮及其衍生物反应中的应用,该类催化剂在反应中的作用机制与有机碱催化机制相同。通过对不同碱修饰中心的考察,优化出Fe₃O₄固载的1,5,7-三氮杂二环[4.4.0]癸-5-烯(TBD@Fe₃O₄)催化剂活性较优,以甲苯为溶剂,在120°C、4 MPa压力条件下反应16 h,仅得到66%的产品分离收率,相比于以上报道的超强有机碱如DBU、TMG等均相催化剂,虽然TBD@Fe₃O₄可以简化催化剂分离过程,然而催化活性有待进一步提高。

基于类似的研究思路,Bhanage课题组^[42,43]将有机胺与[Hmim]OH活性组分分别固载到MCM-41和SiO₂载体上;Sarmah和Srivastava^[41]将碱性有机胺与不同离子液体固载到沸石载体上(图8),在溶剂DMF或H₂O参与下,分别研究了材料的催化活性。通过对反应条件的优化及对不同底物的普适性考察,发现反应达到满意的产物收率仍需要苛刻的反应条件,其进一步应用受到限制。Sadeghzadeh课题组^[44]以纤维状纳米二氧化硅(KCC-1)为载体,超支化聚缩水甘油(HPG)作为稳定剂,通过在载体上生长不同金属纳米颗粒,得到了KCC-1/HPG/X材料(X = Au、Pd或Cu),并成功应用于非均相催化CO₂与邻氨基苯腈反应中。相比于报道的其他类固载型材料,KCC-1/HPG/X表现出较高的活性。在以H₂O为溶剂、100°C、1.5 MPa条件下反应40 min,产品收率可高达82%~96%,反应效率得到明显提高,而且还表现出优异的循环回用性能。虽然该新型多功能材料在多相催化CO₂与邻氨基苯腈反应中取得了显著进展,然而

图8 (网络版彩色)有机碱与离子液体固载化多孔纳米材料^[40,42]

Figure 8 (Color online) Organic bases and ionic liquids immobilized porous nanomaterials^[40,42]

尚不能达到与均相催化剂相媲美的催化活性。且基于该材料的催化反应机制目前还尚不清楚,是需要深入开展的研究工作。

4 结论与展望

相比于传统合成路线,以CO₂与邻氨基苯腈为原料合成高附加值喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮及其衍生物具有环境友好、价廉、原料易得等多方面的优势,是具有工业化前景的反应路线。然而,目前所报道的大部分催化剂仍需要挥发性有机溶剂的使用,且催化反应条件比较苛刻。相对而言,离子液体作为绿色溶剂与催化剂,应用于转化CO₂合成喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮及其

衍生物反应中,在催化活性、催化剂与产物的分离及普适性等方面均表现出明显优势,是具有发展潜力的催化剂。然而,一方面目前催化性能优异的离子液体大多是基于有机超强碱的质子型离子液体,其高活性仍然依赖于催化剂的超强碱性,从工业化的角度考虑,必然会大大提高对反应设备的要求;另一方面,基于离子液体的高成本,其在长期运转过程中的稳定性及循环使用性尚无保证。因此,加强对离子液体阴、阳离子协同催化反应机理的研究,从反应物活化的角度定向设计阴、阳离子结构,开发对反应物同时具有优异活化能力、低碱度、高稳定性新型离子液体成为今后CO₂与邻氨基苯腈羧环化反应催化剂的发展方向。

参考文献

- 1 Zhu A, Tang M, Lv Q, et al. Fixation of CO₂ in structurally diverse quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones under ambient conditions. *J CO₂ Util*, 2019, 34: 500–506
- 2 He L N. Carbon Dioxide Chemistry (in Chinese). Beijing: Science China Press, 2013. 42–98 [何良年. 二氧化碳化学. 北京: 科学出版社, 2013. 42–98]
- 3 Liu F, Ping R, Zhao P, et al. Succinimide-based ionic liquids: An efficient and versatile platform for transformation of CO₂ into quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones under mild and solvent-free conditions. *ACS Sustain Chem Eng*, 2019, 7: 13517–13522
- 4 Yu B, Zou B, Hu C W. Recent applications of polyoxometalates in CO₂ capture and transformation. *J CO₂ Util*, 2018, 26: 314–322
- 5 Liu F S, Ping R, Gu Y Q, et al. Efficient one pot capture and conversion of CO₂ into quinazoline-2,4(1*H*, 3*H*)-diones using triazolium-based ionic liquids. *ACS Sust Chem Eng*, 2020, 8: 2910–2918
- 6 Willis M C, Snell R H, Fletcher A J, et al. Tandem palladium-catalyzed urea arylation-intramolecular ester amidation: Regioselective synthesis of 3-alkylated 2,4-quinazolinediones. *Org Lett*, 2006, 8: 5089–5091
- 7 Shi D Q, Dou G L, Li Z Y, et al. An efficient synthesis of quinazoline-2,4-dione derivatives with the aid of a low-valent titanium reagent. *Tetrahedron*, 2007, 63: 9764–9773
- 8 Vorbrüggen H, Krolkiewicz K. The introduction of nitrile-groups into heterocycles and conversion of carboxylic groups into their corresponding nitriles with chlorosulfonylisocyanate and triethylamine. *Tetrahedron*, 1994, 50: 6549–6558
- 9 Akazome M, Yamamoto J, Kondo T, et al. Palladium complex-catalyzed intermolecular reductive *N*-heterocyclization: Novel synthesis of quinazoline derivatives from 2-nitrobenzaldehyde or 2-nitrophenyl ketones with formamide. *J Organomet Chem*, 1995, 494: 229–233
- 10 Li Z, Huang H, Sun H, et al. Microwave-assisted efficient and convenient synthesis of 2,4(1*H*,3*H*)-quinazolinediones and 2-thioxoquinazolines. *J Comb Chem*, 2008, 10: 484–486
- 11 Ma J, Han B, Song J, et al. Efficient synthesis of quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones from CO₂ and 2-aminobenzonitriles in water without any catalyst. *Green Chem*, 2013, 15: 1485–1489
- 12 Ren Y, Meng T T, Jia J, et al. A computational study on the chemical fixation of carbon dioxide with 2-aminobenzonitrile catalyzed by 1-butyl-3-methyl imidazolium hydroxide ionic liquids. *Comput Theor Chem*, 2011, 978: 47–56
- 13 Ma J, Hu J, Lu W, et al. Theoretical study on the reaction of CO₂ and 2-aminobenzonitrile to form quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione in water without any catalyst. *Phys Chem Chem Phys*, 2013, 15: 17333–17341
- 14 Patil Y P, Tambade P J, Jagtap S R, et al. Cesium carbonate catalyzed efficient synthesis of quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones using carbon dioxide and 2-aminobenzonitriles. *Green Chem Lett Rev*, 2008, 1: 127–132
- 15 Hu J, Chen S, Guo Y, et al. Basic salt-lake brine: An efficient catalyst for the transformation of CO₂ into quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones. *ChemSusChem*, 2018, 11: 4219–4225
- 16 Mizuno T, Okamoto N, Ito T, et al. Synthesis of 2,4-dihydroxyquinazolines using carbon dioxide in the presence of DBU under mild conditions. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 1051–1053
- 17 Mizuno T, Ishino Y. Highly efficient synthesis of 1*H*-quinazoline-2,4-diones using carbon dioxide in the presence of catalytic amount of DBU. *Tetrahedron*, 2002, 58: 3155–3158

- 18 Gao J, He L N, Miao C X, et al. Chemical fixation of CO₂: Efficient synthesis of quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones catalyzed by guanidines under solvent-free conditions. *Tetrahedron*, 2010, 66: 4063–4067
- 19 Li W, Yang N, Lyu Y. A mechanistic study on guanidine-catalyzed chemical fixation of CO₂ with 2-aminobenzonitrile to quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione. *Org Chem Front*, 2016, 3: 823–835
- 20 Zhao G Y, Mu L L, Ullah L, et al. CO₂ involved synthesis of quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones in water using melamine as a thermoregulated catalyst. *Can J Chem*, 2019, 97: 212–218
- 21 Mu L L. Catalyzed carbon dioxide synthesis of quinazoline-2,4-(1*H*, 3*H*)-diones with green method (in Chinese). Master Dissertation. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2016 [慕玲玲. 绿色催化CO₂合成喹唑啉-2,4-(1*H*, 3*H*)-二酮的研究. 硕士学位论文. 郑州: 郑州大学, 2016]
- 22 Chen S, Wang Z, Hu J, et al. Efficient transformation of CO₂ into quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones at room temperature catalyzed by a ZnI₂/NEt₃ system. *New J Chem*, 2019, 43: 16164–16168
- 23 Zhao Y, Yu B, Yang Z, et al. A protic ionic liquid catalyzes CO₂ conversion at atmospheric pressure and room temperature: Synthesis of quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 5922–5925
- 24 Patil Y P, Tambade P J, Deshmukh K M, et al. Synthesis of quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones from carbon dioxide and 2-aminobenzonitriles using [Bmim]OH as a homogeneous recyclable catalyst. *Catal Today*, 2009, 148: 355–360
- 25 Lu W, Ma J, Hu J, et al. Efficient synthesis of quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones from CO₂ using ionic liquids as a dual solvent-catalyst at atmospheric pressure. *Green Chem*, 2014, 16: 221–225
- 26 Fujii A, Matsuo H, Choi J C, et al. Efficient synthesis of 2-oxazolidinones and quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones from CO₂ catalyzed by tetrabutylammonium fluoride. *Tetrahedron*, 2018, 74: 2914–2920
- 27 Kimura T, Sunaba H, Kamata K, et al. Efficient [WO₄]²⁻-catalyzed chemical fixation of carbon dioxide with 2-aminobenzonitriles to quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones. *Inorg Chem*, 2012, 51: 13001–13008
- 28 Kimura T, Kamata K, Mizuno N. A bifunctional tungstate catalyst for chemical fixation of CO₂ at atmospheric pressure. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 6700–6703
- 29 Shi G, Chen K, Wang Y, et al. Highly efficient synthesis of quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones from CO₂ by hydroxyl functionalized aprotic ionic liquids. *ACS Sustain Chem Eng*, 2018, 6: 5760–5765
- 30 Zhao Y, Wu Y, Yuan G, et al. Azole-anion-based aprotic ionic liquids: Functional solvents for atmospheric CO₂ transformation into various heterocyclic compounds. *Chem Asian J*, 2016, 11: 2735–2740
- 31 Lang X D, Yu Y C, Li Z M, et al. Protic ionic liquids-promoted efficient synthesis of quinazolines from 2-aminobenzonitriles and CO₂ at ambient conditions. *J CO₂ Util*, 2016, 15: 115–122
- 32 Mu X, Han L, Liu T. How and why a protic ionic liquid efficiently catalyzes chemical fixation of CO₂ to quinazoline-2,4-(1*H*,3*H*)-diones: Electrostatically controlled reactivity. *J Phys Chem A*, 2019, 123: 9394–9402
- 33 Hulla M, Chamam S M A, Laurenczy G, et al. Delineating the mechanism of ionic liquids in the synthesis of quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione from 2-aminobenzonitrile and CO₂. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 10559–10563
- 34 Lang X D, Zhang S, Song Q W, et al. Tetra-butylphosphonium arginine-based ionic liquid-promoted cyclization of 2-aminobenzonitrile with carbon dioxide. *RSC Adv*, 2015, 5: 15668–15673
- 35 Yu B, Kim D, Kim S, et al. Cyanuric acid-based organocatalyst for utilization of carbon dioxide at atmospheric pressure. *ChemSusChem*, 2017, 10: 1080–1084
- 36 Lu W, Ma J, Hu J, et al. Choline hydroxide promoted chemical fixation of CO₂ to quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones in water. *RSC Adv*, 2014, 4: 50993–50997
- 37 Patil Y P, Tambade P J, Parghi K D, et al. Synthesis of quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones from carbon dioxide and 2-aminobenzonitriles using MgO/ZrO₂ as a solid base catalyst. *Catal Lett*, 2009, 133: 201–208
- 38 Rasal K B, Yadav G D. La-Mg mixed oxide as a highly basic water resistant catalyst for utilization of CO₂ in the synthesis of quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione. *RSC Adv*, 2016, 6: 111079
- 39 Panda A G, Jagtap S R, Nandurkar N S, et al. Regioselective hydroformylation of allylic alcohols using Rh/PPh₃ supported ionic liquid-phase catalyst, followed by hydrogenation to 1,4-butanediol using Ru/PPh₃ supported ionic liquid-phase catalyst. *Ind Eng Chem Res*, 2008, 47: 969–972
- 40 Zhao Y N, Yu B, Yang Z Z, et al. Magnetic base catalysts for the chemical fixation of carbon dioxide to quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones. *RSC Adv*, 2014, 4: 28941–28946
- 41 Sarmah B, Srivastava R. Activation and utilization of CO₂ using ionic liquid or amine-functionalized basic nanocrystalline zeolites for the synthesis of cyclic carbonates and quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione. *Ind Eng Chem Res*, 2017, 56: 8202–8215
- 42 Nale D B, Rana S, Parida K, et al. Amine functionalized MCM-41: An efficient heterogeneous recyclable catalyst for the synthesis of quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones from carbon dioxide and 2-aminobenzonitriles in water. *Catal Sci Technol*, 2014, 4: 1608–1614
- 43 Nale D B, Saigaonkar S D, Bhanage B M. An efficient synthesis of quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione from CO₂ and 2-aminobenzonitrile using

[Hmim]OH/SiO₂ as a base functionalized supported ionic liquid phase catalyst. *J CO₂ Util*, 2014, 8: 67–73

44 Sadeghzadeh S M. Spidery catalyst for the synthesis of quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones. *Catal Sci Technol*, 2016, 6: 1435–1441

补充材料

图S1 分子内重排路径

图S2 分子内脱水路径

图S3 ZnI₂/NEt₃催化CO₂与邻氨基苯腈反应机理推测

图S4 TBA₂[WO₄]催化CO₂与邻氨基苯腈反应机理

图S5 MgO/ZrO₂催化CO₂与邻氨基苯腈反应

本文以上补充材料见网络版csb.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

Summary for “CO₂催化转化合成喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮及其衍生物研究进展”

Advances in catalytic conversion of CO₂ for synthesis of quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones and their derivatives

Mengshuai Liu¹, Ran Ping¹ & Jianmin Sun^{2*}

¹ State Key Laboratory Base of Eco-chemical Engineering, College of Chemical Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, China;

² State Key Laboratory of Urban Water Resource and Environment, School of Chemistry and Chemical Engineering, Harbin Institute of Technology, Harbin 150080, China

* Corresponding author, E-mail: sunjm@hit.edu.cn

To mitigate climate change, the reduction of anthropogenic carbon dioxide (CO₂) emissions is of paramount importance. Also CO₂ is an abundant, cheap, and non-toxic C1 resource. Chemical fixation of CO₂ into high valuable chemicals or fuels has been attracting much attention from the viewpoints of CO₂ emission reduction and energy structure reformation. Carbon atom in CO₂ is present in its most oxidized state, which gives CO₂ inherent thermodynamic stability and kinetic inertness, the highly efficient and selective utilization of CO₂ as a reagent in modern organic synthesis without sensitive and expensive organometallic reagents are highly challenging. Quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones and their derivatives have multiple biological and pharmacological activities, and are also important pharmaceutical intermediates. They can be used for the synthesis of important drugs such as bunazosin, doxazosin, prazosin, and zenarestat. Compared with traditional synthetic methods using toxic or specialized reagents, the coupling reaction of CO₂ and 2-aminobenzonitriles for the synthesis of quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones is an alternative strategy. The synthetic route conforms to the concepts of “green chemistry” and “atomic economy”, and it also realizes the CO₂ resource utilization.

In this mini review, the latest research progress and catalytic behaviors of various homogeneous and heterogeneous catalysts for the carboxyclization reaction of CO₂ and 2-aminobenzonitriles are systematically summarized, such as organic bases, ionic liquids, metal oxide, and inorganic/organic supported catalyst. Nevertheless, most of them often suffer from the requirement for high temperature and pressure, from poor reusability, and from the requirement for volatile organic solvents (e.g., DMF, DMSO, THF). Herein, the effects of catalyst structures, reaction parameters, and catalyst recyclability of the reported catalyst systems are contrastively described, and the key scientific problems about the current catalysts are pointed out. In comparison with the reported catalysts, it concludes that the ionic liquids as green solvent and catalyst show obvious advantages in catalytic activity, separation and scope of substrate due to their attractive properties, which make them interesting candidates for the cleaner synthesis of quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones. By rational designing of the anions and cations structure, the ionic liquids can realize simultaneous activation of CO₂ and the substrates, and exhibit comparable catalytic performance and simple separation under milder and greener conditions without any additional organic solvents. Especially for the superbase-based protic ionic liquids, the literatures have reported that they can realize chemical conversion of CO₂ and 2-aminobenzonitriles into various quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones under mild reaction conditions, even at atmospheric pressure and room temperature. The ionic liquids provide new insights into fundamental chemical transformations and gives great opportunity to redesign the processes to improve their efficiency and sustainability. In this review, the feasible reaction mechanisms without a catalyst and with various catalysts and solvents are also provided and analyzed. In addition, the results of density functional theory (DFT) calculations to the reactants activation and catalytic conversion are given and compared, which will indicate the development direction for designing new catalytic materials.

CO₂ utilization, 2-aminobenzonitrile, quinazoline diketone, homogeneous catalyst, heterogeneous catalyst

doi: [10.1360/TB-2020-0349](https://doi.org/10.1360/TB-2020-0349)