

抗癌药中间体 2-噻吩甲酸制备新工艺研究

姜维佳¹, 雷伟², 陈杰^{2,3}, 王青¹, 王玉高^{2*}

(1.山西中医药大学神经生物学研究中心, 山西 晋中 030619;

2.太原理工大学化学工程与技术学院, 山西 太原 030024;

3.长庆油田(榆林)油气有限公司, 陕西 榆林 719000)

摘要:在促进剂 K_2CO_3/TiO_2 的作用下,通过二氧化碳的羧基化反应成功地将噻吩转化为 2-噻吩甲酸,并优化了合成条件,考察了促进剂 K_2CO_3/TiO_2 的结构、性质对合成路线的影响。结果表明, K_2CO_3/TiO_2 起主要促进作用的为表面无定型 K_2CO_3 ;考虑到产物的热稳定性,反应温度不宜超过 $300^\circ C$;产物在反应刚开始的 1 h 内大量生成,此后生成速率急速下降。该研究不仅开发了新颖、环保和高效的 2-噻吩甲酸合成路线,还拓展了二氧化碳的高效利用途径。

关键词:2-噻吩甲酸;抗癌药中间体;二氧化碳;羧基化;合成

中图分类号:TQ214

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2024)06-0175-06

DOI:10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2024.06.034

Study on new preparation technology for 2-thiophenic acid as an intermediate of anticancer drug

JIANG Wei-jia¹, LEI Wei², CHEN Jie^{2,3}, WANG Qing¹, WANG Yu-gao^{2*}

(1.Neurobiology Research Center, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China;

2.College of Chemical Engineering and Technology, Taiyuan University of Technology, Taiyuan 030024, China;

3.PetroChina Changqing Oilfield (Yulin) Oil and Gas Co., Ltd., Yulin 719000, China)

Abstract: Under the promotion of K_2CO_3/TiO_2 , thiophene is successfully converted to 2-thiophenic acid by carboxylation of carbon dioxide. The synthesis conditions are optimized, and the influences of the structure and properties of K_2CO_3/TiO_2 promoter on the synthesis route are evaluated. The results show that the amorphous K_2CO_3 on the surface of K_2CO_3/TiO_2 plays the major promotion role. Considering the thermal stability of the product, the reaction temperature should not exceed $300^\circ C$. The product is generated in large quantity within 1 hour at the beginning of the reaction, and the generation rate rapidly decreases thereafter. This study develops a novel, environmentally friendly, and efficient synthesis route for 2-thiophenic acid, and also expands the efficient utilization pathways for carbon dioxide.

Key words: 2-thiophenic acid; anticancer drug intermediate; carbon dioxide; carboxylation; synthesis

雷替曲塞是一种胸腺合成酶抑制剂^[1],进入细胞内部被代谢成多聚谷氨酸类化合物,通过抑制胸苷酸合成酶断裂肿瘤细胞的 DNA,进而发挥抗癌作用。在对结直肠癌等恶性肿瘤治疗中,其副反应发生率、应用广泛^[2-3]。

2-噻吩甲酸(2-TCA)是雷替曲塞合成的重要中间体^[4-5],其绿色制备路线对雷替曲塞产品的合成具有重要影响。当前 2-TCA 工业化生产路径主要包括以下 3 种^[6-7]:原料噻吩通过甲酰化反应生成中间产物 2-噻吩甲醛,然后借助工业级次氯酸钠或银氨溶液发生氧化反应,得到目标产物 2-TCA;原料噻吩通过酰化反应生成中间产物 2-乙酰噻吩,

然后借助工业级次氯酸钠或者硝酸进行氧化反应,最终生成 2-TCA;噻吩通过溴化反应生成 2-溴噻吩,与格氏试剂发生反应,然后快速加入甲酸三乙酯进行加成和水解得到 2-噻吩甲醛,最后通过双氧水氧化生成目标产物。但是这些合成方法存在反应步骤多、原子效率低和使用有毒试剂且排放大量废弃物等缺点。

人类社会对能源需求增长的同时导致二氧化碳大量排放,这对生态环境造成了严重影响,因此,二氧化碳的减排、利用和封存受到人们的广泛关注^[8-11]。二氧化碳具有来源广泛、无毒和不可燃等特征^[12],可用作碳源与芳香族化合物生成芳酸类化

收稿日期:2023-10-12;修回日期:2024-04-04

基金项目:山西中医药大学中西医结合基础学科 2022 年度开放课题(2022-XK-003);山西省基础研究计划资助项目(202203021221069)

作者简介:姜维佳(1989-),女,硕士,讲师,主要从事药物合成分析和药理等方面的研究,jiangweijia551@sxtcm.edu.cn;王玉高(1988-),男,博士,副教授,硕士生导师,主要从事温室气体分离和利用方面的研究,通讯联系人,wangyugao@tyut.edu.cn。

合物^[13-15],这不仅有利于实现二氧化碳的资源化利用,还有助于开发芳酸合成的新路线。

1989年, Screttas等^[16]以噻吩为反应物,在有机溶剂中加入正丁基锂和二氧化碳,于室温下反应20h,2-TCA的收率最高可达80%。2014年, Pieber等^[17]以噻吩为底物、四氢呋喃为溶剂、二异丙基氨基锂为催化剂,在1.9当量的二氧化碳压力下快速反应,可生成收率为86%的2-TCA。但由于正丁基锂和二异丙基氨基锂的价格较为昂贵、化学稳定性差,因而使得该类反应的大规模使用受到限制。2012年, Nemoto等^[18]以噻吩为反应物、甲苯为溶剂,在催化剂EtAlCl₂作用下,于100℃与二氧化碳反应3h,可获得收率为30%的2-TCA。路易斯酸类催化剂具有活性高、价格低等优势,但该类催化剂在空气中易潮解且对设备腐蚀严重。2021年,天津大学曾爱武课题组^[19]在相对温和的无溶剂羧酸盐辅助的Cs₂CO₃(半)熔融状态下实现噻吩和二氧化碳的直接羧化反应。此反应中使用安全易得的碳酸盐作为促进剂,大大降低了反应成本,提高了反应的安全性,有利于2-TCA新合成路线的开发。但该反应中需要加入小分子羧酸盐来形成熔融体系,加大了产物后续分离的难度。

Kanan课题组^[20-21]通过M₂CO₃/TiO₂作为促进剂成功实现了包括苯、噻吩及苯并噻吩在内的芳香族化合物与二氧化碳的直接羧化反应,并对比了噻吩及苯并噻吩的反应活性。但未对2-TCA的工艺合成进行详细研究,且对促进剂的性质关注较少。在此基础上,笔者以K₂CO₃/TiO₂作为促进剂,系统研究了噻吩与二氧化碳羧化反应生成2-TCA的合成条件,并对M₂CO₃/TiO₂促进剂的组成结构进行了表征。

1 实验部分

1.1 溶剂和试剂

噻吩、2-TCA、3-TCA、2,5-噻吩二甲酸(2,5-TDCA)、碳酸二甲酯(DMC)、碳酸钾和二氧化钛(TiO₂),均为分析纯;二氧化碳气体为高纯级别;高效液相色谱(HPLC)中使用了色谱纯的乙腈和甲醇溶剂作为流动相。

1.2 实验步骤

碳酸盐的负载:配制0.5、1.0、1.5、2.0 mol/L和2.5 mol/L的K₂CO₃溶液,分别取1 mL溶液和1 g商业TiO₂混合均匀后,在60℃条件下真空干燥

12 h去除多余水分,获得不同负载量的K₂CO₃/TiO₂。

以噻吩和二氧化碳为原料,在高温高压环境下通过羧化反应生成噻吩羧酸盐,再通过DMC将噻吩羧酸盐转变成相应的酯类化合物,反应流程如图1所示。反应可分为两部分,即噻吩的羧化和噻吩羧酸盐的甲基化。

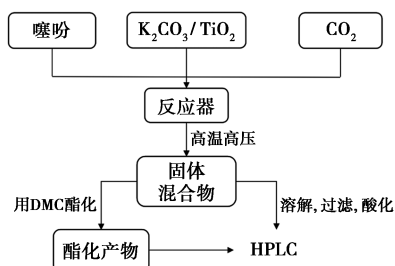


图1 实验流程图

1.2.1 噻吩的羧化

称取一定量制备好的K₂CO₃/TiO₂(以0.2 g TiO₂为准)放于固定床反应器中,通入二氧化碳检查反应装置的气密性,然后将系统压力升至1 MPa并完成3次气体置换。控制背压阀将气压调至反应所需压力,流量计控制二氧化碳的进气速度,同时打开冷却装置。通过温度控制系统将中心温度控制在反应所需温度后打开进料泵,待泵压等于系统压力后开始计时反应。

待反应结束中心温度降至50℃以下排空二氧化碳,取出K₂CO₃/TiO₂置于烧杯中加水超声清洗。然后过0.45 μm的无机滤膜减压抽滤得到产物溶液,将所得滤液转移至圆底烧瓶中,加入3 mL稀盐酸(1 mol/L)使其充分酸化,再进行旋蒸浓缩至<5 mL。由于噻吩羧酸的水溶性不好,需加入1 mL乙腈避免产物析出,最后定容至10 mL。最后过0.22 μm滤头进行HPLC检测分析。

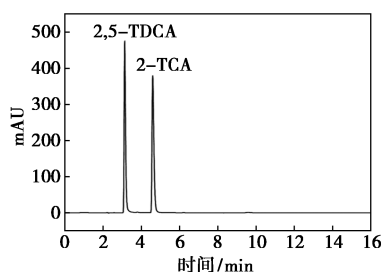
1.2.2 噻吩羧酸盐的甲基化

取0.25 g反应后的固体混合物和0.5 mL DMC于高压釜中,充氮气至1.0 MPa并完成3次气体置换后进行反应。待反应结束后将反应釜取出并快速冷却至室温。然后泄压加入适当乙腈和水,将所得混合物减压过滤,定容。最后过0.22 μm滤头进行HPLC检测分析。

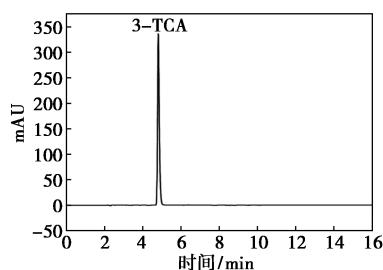
1.3 样品分析

对噻吩羧酸和甲基化后噻吩甲酸甲酯(MTC)进行HPLC分析,测试条件为:柱温为40℃,进样量为10 μL,固定相为Agilent ZORBAX SB-C18色谱

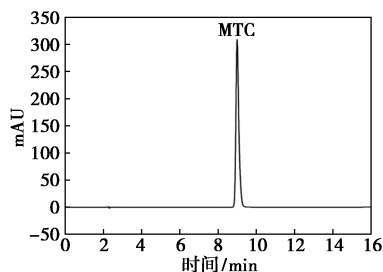
柱(5.0 $\mu\text{m} \times 4.6 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}$),紫外检测波长为260 nm,流动相为等体积比的甲醇和20 mmol/L的磷酸二氢钾缓冲溶液(pH=2.2),流量为1 mL/min。2-TCA、3-TCA、MTC和2,5-噻吩二甲酸(2,5TDCA)的外标曲线如图2和表1所示。



(a) 2-TCA、2,5-TDCA 的外标曲线图



(b) 3-TCA 的外标曲线图



(c) MTC 的外标曲线图

图2 噻吩羧酸和MTC的HPLC色谱图

表1 噻吩羧酸和MTC标准物的外标曲线

标物	线性方程	R^2	线性范围/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
2,5-TDCA	$y = 32.1653x - 68.9896$	0.99825	20~100
2-TCA	$y = 32.3040x - 19.3758$	0.99927	20~100
MTC	$y = 32.6676x - 19.6501$	0.99815	20~100

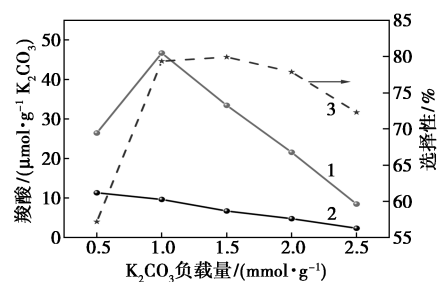
通过XRD和氮气物理吸附分析测定 TiO_2 和 $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{TiO}_2$ 的组成结构性质。XRD测试参数为:样品形态为均匀粉末,测试靶材为铜靶,扫描范围为 $5 \sim 90^\circ$,扫描速度为 $5^\circ/\text{min}$,管电压为35 kV,管电流为30 mA,扫描步宽为 0.02° 。氮气物理吸附仪测试条件为:脱气温度为 200°C ,脱气时长为6 h,气体氛围为高纯 N_2 ,在测得数据后依据数学模型进行分析

计算。样品的比表面积利用BET方程模型进行计算,样品孔径分布和孔容使用BJH方程计算。

2 结果和讨论

2.1 K_2CO_3 负载量对羧基化反应的影响

经过HPLC检测,产物中主要为2,5-TDCA和2-TCA,而3-TCA占比很低,大部分实验条件下可忽略不计,故后续分析主要关注2,5-TDCA和2-TCA的变化。 K_2CO_3 在反应中起主要促进作用, K_2CO_3 负载量对噻吩羧基化的影响如图3所示。2-TCA的收率和选择性均随着 K_2CO_3 的负载量的增加先增大后减小。当 K_2CO_3 负载量为 0.5 mmol/g 时,2-TCA的选择性最低,为57.2%;当 K_2CO_3 负载量达到 1.0 mmol/g 时,收率和选择性都取得了很好的效果;当 K_2CO_3 负载量大于 1.0 mmol/g 时,2-TCA的收率和选择性均随着 K_2CO_3 负载量的增加发生明显的下降。此外,2,5-TDCA的收率随着负载量的增大呈现下降趋势。



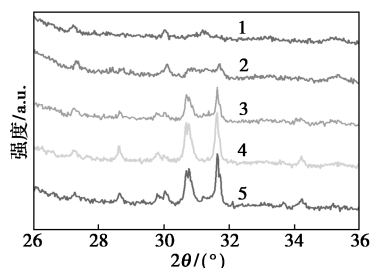
1—2-TCA的收率;2—2,5-TDCA的收率;3—2-TCA的选择性

图3 TiO_2 上不同 K_2CO_3 负载量对噻吩羧基化的影响

反应条件:噻吩流量为 0.1 mL/min ,温度为 300°C ,二氧化碳压力为 0.5 MPa ,反应时间为2 h。

对不同负载量的 $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{TiO}_2$ 分别进行了XRD衍射分析,结果如图4所示。当 K_2CO_3 的负载量为 0.5 mmol/g 和 1.0 mmol/g 时没有发现 K_2CO_3 的衍射特征峰;当 K_2CO_3 的负载量为 1.5 mmol/g 时, K_2CO_3 的衍射特征峰开始出现(30.7° 和 31.7°)^[22],此后负载量越高, K_2CO_3 的衍射特征峰强度越高。由于低负载量时并没有发现 K_2CO_3 的衍射特征峰,此时 K_2CO_3 以无定型状态存在。结合图3的分析结果,当 K_2CO_3 的负载量为 0.5 mmol/g 和 1.0 mmol/g 时,产物的总收率较高,因此反应中起主要促进作用的为 K_2CO_3 和 TiO_2 表面的无定型 K_2CO_3 。随着 K_2CO_3 负载量的增加, $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{TiO}_2$ 表

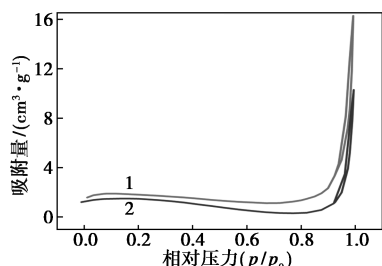
面的 K_2CO_3 逐渐结晶型,无定型 K_2CO_3 比例减少,导致负载量大于 1.0 mmol/g 后目标产物 2-TCA 的总收率出现明显下降。



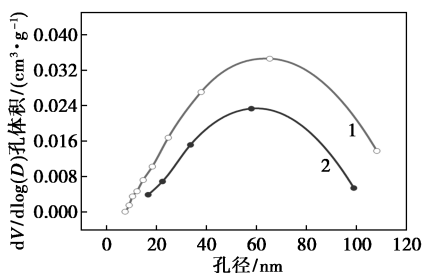
1—0.5 mmol/g;2—1.0 mmol/g;3—1.5 mmol/g;
4—2.0 mmol/g;5—2.5 mmol/g

图 4 不同 K_2CO_3 负载量 K_2CO_3/TiO_2 的 XRD 谱图

氮气吸附-脱附等温曲线和孔径分布如图 5 所示,其比表面积和平均孔径如表 2 所示。从图 5 和表 2 中可以看出, TiO_2 在负载了 1 mmol K_2CO_3 后,孔容和孔径都在一定程度上减小,说明 K_2CO_3 不仅负载在 TiO_2 的表面,而且在孔内部也有 K_2CO_3 存在。



(a) 氮气吸附-脱附等温线



(b) 孔径分布

1— TiO_2 ;2— K_2CO_3/TiO_2

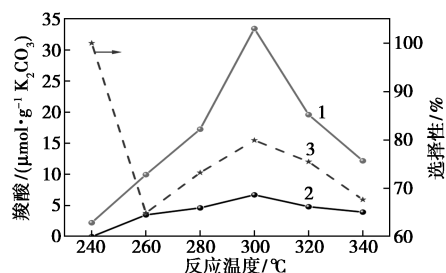
图 5 TiO_2 和 K_2CO_3/TiO_2 的氮气吸附-脱附等温线和孔径分布

表 2 TiO_2 和 K_2CO_3/TiO_2 的比表面积、孔容和孔径

样品	BET 比表面积/ ($m^2 \cdot g^{-1}$)	孔容/ ($m^3 \cdot g^{-1}$)	孔径/ nm
TiO_2	5.19	0.025	19.39
K_2CO_3/TiO_2	5.18	0.016	12.27

2.2 反应条件对羧基化反应的影响

反应温度是影响羧基化反应的关键因素之一,反应温度对噻吩羧基化反应的影响如图 6 所示。2-TCA 和 2,5-TDCA 均随反应温度的升高呈现先上升后下降的趋势。当反应温度为 240℃ 时,只有 2-TCA 生成,没有 2,5-TDCA 生成,此时 2-TCA 的选择性达到 100%。随着反应温度升高,2,5-TDCA 才慢慢生成,2-TCA 的选择性发生急速地下降。在 260~300℃ 之间,2-TCA 的选择性从 64.9% 上升到 79.9%,可见这段温度范围内 2-TCA 的生成速率要大于 2,5-TDCA。并且反应温度达到 320℃ 时,2 个产物的收率达到最高。之后随着反应温度的升高反应收率出现下降趋势,原因是温度过高造成反应产物一定程度上的分解。

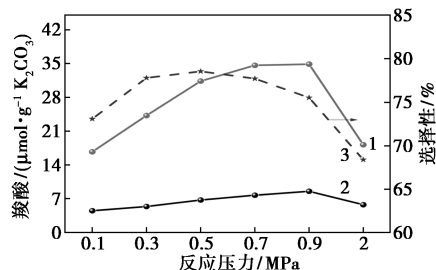


1—2-TCA 的收率;2—2,5-TDCA 的收率;3—2-TCA 的选择性

图 6 反应温度对噻吩羧基化反应的影响

反应条件:噻吩流量为 0.1 mL/min,负载量为 1.5 mmol/g,二氧化碳压力为 0.5 MPa,反应时间为 2 h。

二氧化碳初始压力对噻吩羧基化反应的影响如图 7 所示。从图 7 中可以看出,二氧化碳初始压力从 0.1 MPa 升高到 2 MPa,产物的收率呈现出先上升后下降的规律。反应过程中,噻吩的进料速度保持不变,当初始二氧化碳的压力过小时,反应体系中二氧化碳的分压过小,导致反应收率较低。此时羧



1—2-TCA 的收率;2—2,5-TDCA 的收率;3—2-TCA 的转化率

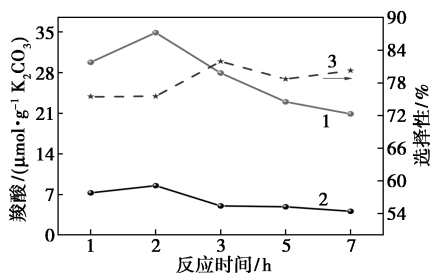
图 7 二氧化碳初始压力对噻吩羧基化反应的影响

反应条件:噻吩流量为 0.1 mL/min,温度为 300℃,负载量为 1.5 mmol/g,反应时间为 2 h。

酸的总收率为 16.7 $\mu\text{mol/g K}_2\text{CO}_3$ 。

进一步提高二氧化碳的初始压力,反应体系中二氧化碳的分压渐渐升高,产物的收率也渐渐升高。当二氧化碳初始压力达到 0.7 MPa 时,产物的总收率达到 34.6 $\mu\text{mol/g K}_2\text{CO}_3$ 。此后再增加压力,产物的收率几乎不再增长。当二氧化碳初始压力达到 0.9 MPa 时,产物的总收率达到了 34.9 $\mu\text{mol/g K}_2\text{CO}_3$ 。此后增加二氧化碳的初始压力至 2.0 MPa 时,产物的总收率出现了下降。原因是二氧化碳的初始压力过高,造成反应体系中二氧化碳的分压过高,噻吩的分压过低。同样地,2-TCA 的选择性基本也保持这一规律。由于噻吩和二氧化碳都参与反应,任何一组分的分压过高都会在一定程度上对反应不利,所以在实验中必须保证反应体系中噻吩和二氧化碳的相对含量在合理的范围内。当噻吩的进料速度为 0.1 mL/min 时,二氧化碳的初始压力控制在 0.7~0.9 MPa 时产物的收率较优。

反应时间对噻吩羧基化反应的影响如图 8 所示。从图 8 中可以看出,随着反应时间的延长,产物的总收率和 2-TCA 的选择性都表现出先上升后下降的规律。当反应时间为 1 h 时,产物的总收率为 29.8 $\mu\text{mol/g K}_2\text{CO}_3$,2-TCA 的选择性为 75.5%;反应时间延长至 2 h 时,2-TCA 的选择性仍为 75.5%,没有发生变化,产物总收率为 34.9 $\mu\text{mol/g K}_2\text{CO}_3$ 。与反应时间 1 h 相比,产物的总收率仅仅增加了 5.1 $\mu\text{mol/g K}_2\text{CO}_3$ 。由此可见,此反应是一个快速反应,在刚开始的 1 h 内,产物大量生成,此后产物的生成速率急速下降。文献[23]中表明,在气固反应体系中,固体产物的存在会通过阻碍气固相接触减缓羧基化反应的进行。原因是产物生成后附着在 $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{TiO}_2$ 表面,造成 $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{TiO}_2$ 表面孔道堵塞,使得 $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{TiO}_2$ 孔道内部的 K_2CO_3 与气相中的噻



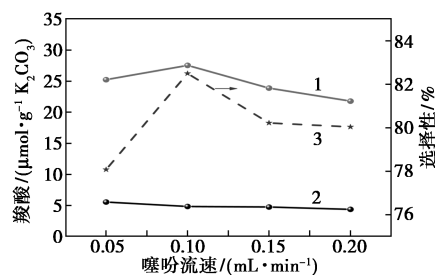
1—2-TCA 的收率;2—2,5-TDCA 的收率;3—2-TCA 的选择性

图 8 反应时间对噻吩羧基化反应的影响

反应条件:噻吩流量为 0.1 mL/min,温度为 300℃,二氧化碳压力为 0.9 MPa,负载量为 1.5 mmol/g。

吩和二氧化碳接触困难。因此后续的实验可以考虑适当增加 TiO_2 载体的孔径,避免 $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{TiO}_2$ 表面因产物的累积而造成堵塞。此后再延长反应时间产物的总收率发生了下降,原因是噻吩在长时间的高温环境中发生了脱羧反应。

噻吩进料速度对噻吩羧基化的影响如图 9 所示。从图 9 中可以看出,噻吩的进料速度对产物的总收率影响不是很明显,在相同的实验条件下,总收率的最大值和最小值仅仅相差 5.8 $\mu\text{mol/g K}_2\text{CO}_3$ 。但是,随着噻吩进料速度的增加,2-TCA 的选择性发生了明显的变化,呈现先增高后降低的规律,原因也与反应体系中噻吩的分压有关。当噻吩的进料速度从 0.05 mL/min 增加至 0.1 mL/min 时,由于反应体系体积恒定,导致噻吩的分压增加,加快噻吩与二氧化碳的羧基化反应速率,因此 2-TCA 的选择性上升。进一步增加噻吩的进料速度,由于反应体系恒压,导致二氧化碳的分压减小,噻吩与二氧化碳的羧基化反应速率也减小,导致 2-TCA 的选择性发生下降,因此,反应体系中噻吩和二氧化碳的相对含量必须保持在一个相对合理的值。



1—2-TCA 的收率;2—2,5-TDCA 的收率;3—2-TCA 的选择性

图 9 噻吩进料速度对噻吩羧基化的影响

反应条件:反应时间 2 h,温度为 300℃,二氧化碳压力为 0.7 MPa,负载量 1.5 mmol/g。

2.3 噻吩羧基化产物的甲基化反应

噻吩与二氧化碳羧基化后主要以盐的形式存在,为了实现反应的连续性,将噻吩甲酸盐进行甲基化,并通过蒸馏的方式从反应体系中分离出来。碳酸二甲酯是一种无毒、安全的甲基化试剂,在苯酚、苯胺以及羧酸的甲基化方面起着重要的作用^[24]。

利用碳酸二甲酯将 $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{TiO}_2$ 表面的羧酸盐甲基化转变为沸点较低的 MTC。通过查阅文献,甲基化的温度(200℃左右)普遍低于羧基化的温度,并且二氧化碳在甲基化反应过程中存在干扰,因此,选择在 180、200℃和 220℃于 1.0 MPa 氮气气氛中进行实验,结果如表 3 所示。

表 3 噻吩羧酸盐的直接甲基化

反应温度/℃	氮气压力/MPa	$n(\text{MTC})/\mu\text{mol}$	收率/%
180	1.0	0.50	3.98
200	1.0	11.51	91.05
220	1.0	8.86	70.07

注:噻吩羧基化反应温度为 320℃。

从表 3 中可以看出,180、200℃ 和 220℃ 时的收率分别为 3.98%、91.05%、70.07%,可见在 200℃ 时甲基化效果较好。

3 结论

$\text{K}_2\text{CO}_3/\text{TiO}_2$ 的表征结果表明,较优的负载量为 1.0 mmol/g,起主要促进作用的为 $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{TiO}_2$ 表面的无定型 K_2CO_3 ; 比表面积发达的载体可以使 K_2CO_3 得到更均匀的负载,提高 $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{TiO}_2$ 的比表面积可以提供更多的活性位点。

较优的羧基化反应条件为反应温度为 300℃、压力为 0.7 MPa、时间为 2 h、噻吩进料速度为 0.1 mL/min。通过探究单因素条件对噻吩和二氧化碳羧基化反应发现:2-TCK 与 2,5-TDCK 分步生成,并且分别在 307℃ 和 310℃ 时开始分解,反应温度不能过高;该反应是一个快速反应,在刚开始的 1 h 内,产物大量生成,此后产物的生成速率急速下降;反应体系中噻吩和二氧化碳任一组分分压过高或者过低都会对收率造成很大影响。羧酸盐的甲基化温度较低,在 200℃ 时得到了收率为 91.05% 的 MTC;另外,为排除二氧化碳在甲基化反应过程中存在的干扰,反应需在 N_2 气氛下进行。

参考文献

- [1] 王云峰,赵洪伟,孙建民,等.雷替曲塞在晚期消化系统肿瘤化疗中的应用[J].现代生物医学进展,2016,16(2):369-372.
- [2] 曹云娣,严文跃,刘宝瑞,等.雷替曲塞的研究进展及临床应用[J].临床医学研究与实践,2016,1(11):178-183.
- [3] 徐利本,周菊英.雷替曲塞抗肿瘤作用的基础及临床研究[J].中国老年学杂志,2022,42(2):502-505.
- [4] 虞心红,毛庆华,张卫东,等.胸苷酸合成酶抑制剂雷替曲塞的合成[J].华东理工大学学报:自然科学版,2005,31(2):184-188.
- [5] 刘方亮,张玲,马淑涛.雷替曲塞的制备工艺研究[J].齐鲁药事,2009,28(11):685-687.
- [6] 郭海昌.2-噻吩甲酸的环境友好合成工艺[J].化工中间体,2007,(12):13-14.
- [7] 石鹏远.噻吩与 CO_2 在碳酸盐体系的直接羧化反应[D].天津:天津大学,2021.
- [8] Chen S, Liu J, Zhang Q, et al. A critical review on deployment planning and risk analysis of carbon capture, utilization, and storage (CCUS) toward carbon neutrality[J]. Renewable and Sustainable Energy Reviews, 2022, 167: 112537.
- [9] 赵志强,张贺,焦畅,等.全球 CCUS 技术和应用现状分析[J].现代化工,2021,41(4):5-10.
- [10] 谢和平,刘涛,吴一凡,等. CO_2 的能源化利用技术进展与展望[J].工程科学与技术,2022,54(1):145-156.
- [11] Jiang K, Ashworth P, Zhang S, et al. China's carbon capture, utilization and storage (CCUS) policy: A critical review[J]. Renewable and Sustainable Energy Reviews, 2020, 119(C): 109601.
- [12] Todankar B, Yaakob Y, Kalita G, et al. Electrochemical reactivity investigation of urea oxidation reaction in nichrome/nitrogen doped carbon nanofibers synthesized by CVD method[J]. Chemistry Select, 2022, 7(26): e202201386.
- [13] 张志智,周明东,孙京,等.二氧化碳羧基化利用探讨[J].化工进展,2019,38(1):229-243.
- [14] 孙玉琴,王玉高,申峻,等.碳酸盐催化苯五甲酸与 CO_2 羧基化反应的研究[J].太原理工大学学报,2020,51(6):801-807.
- [15] Wang Y G, Guo C Y, Shen J, et al. A sustainable and green route to furan-2,5-dicarboxylic acid by direct carboxylation of 2-furoic acid and CO_2 [J]. Journal of CO_2 Utilization, 2021, 48: 101524.
- [16] 张明.噻吩-2,5-二甲酸及其衍生物的合成与结构表征[D].天津:河北工业大学,2015.
- [17] Pieber B, Glasnov T, Kappe C O. Flash carboxylation: Fast lithiation-carboxylation sequence at room temperature in continuous flow[J]. RSC Advances, 2014, 4(26): 13430-13433.
- [18] Nemoto K, Onozawa S, Konno M, et al. Direct carboxylation of thiophenes and benzothiophenes with the aid of EtAlCl_2 [J]. Bulletin of the Chemical Society of Japan, 2012, 85(3): 369-371.
- [19] Zhang Q, Shi P, Zeng A. Carboxylate-assisted carboxylation of thiophene with CO_2 in the solvent-free carbonate medium[J]. Catalysts, 2022, 12(4): 369.
- [20] Beckman E J. Sustainable Chemistry putting carbon dioxide to work[J]. Nature, 2016, 531(7593): 180-181.
- [21] Porter T M, Kanan M W. Carbonate-promoted C-H carboxylation of electron-rich heteroarenes[J]. Chem Sci, 2020, 11(43): 11936-11944.
- [22] 吴雁,王豪,钟婷,等.水滑石负载碳酸钾的微波法制备及其促进酯化原油脱酸性能[J].燃料化学学报,2011,39(11):831-837.
- [23] Graham R, Dick, Amy D, Frankhouser, Aanindeeta Banerjee, et al. A scalable carboxylation route to furan-2,5-dicarboxylic acid[J]. Green Chemistry, 2017, 19(13): 2966-2972.
- [24] 吴雁,王豪,钟婷,等.水滑石负载碳酸钾的微波法制备及其促进酯化原油脱酸性能[J].燃料化学学报,2011,39(11):831-837. ■