扩环氮杂环卡宾前体鎓盐的合成进展

杨亮茹* 魏 栋 买文鹏 毛 璞*

(河南工业大学化学化工学院 郑州 450001)

摘要 氮杂环卡宾(N-heterocyclic carbenes, NHCs)作为一种新兴配体,在现代有机化学中有非常重要的应用.有关NHCs的初期研究较多集中在易于合成、性质稳定的咪唑衍生五元-NHCs及其金属化合物,近年研究发现的六元、七元等扩环-NHCs,由于其独特的立体和化学特性而成为现代有机化学的又一研究热点.氮杂环鎓盐去质子化是获得NHCs的常用方法,因而扩环-NHCs前体鎓盐的合成是影响扩环-NHCs研究进展的一个重要因素,就近年来扩环-NHCs前体鎓盐的合成进展作一综述.

关键词 氮杂环卡宾; 扩环; 前体

Development on the Synthesis of Ring Expanded N-Heterocyclic Carbene Precursors

Yang, Liangru* Wei, Dong Mai, Wenpeng Mao, Pu*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan University of Technology, Zhengzhou 450001)

Abstract As a kind of novel developed ligands, N-heterocyclic carbenes (NHCs) play very important roles in the development of modern organic chemistry. Early studies on NHCs have been mainly focused on imidazole derived five membered heterocycles, due to their easy accessibility and comparably stable properties. Recently, ring expanded NHCs, such as six- or seven-membered NHCs became another research hot spot due to their steric characteristics and chemical properties. Because deprotonation of the heterocyclic onium salt precursors is by far the most commonly used method to access NHCs, the synthesis of the precursors remains a key factor affecting the development of ring expanded NHCs. This review will summarize the progress on the synthesis of ring expanded NHC precursors.

Keywords N-heterocyclic carbene; ring expanded; precursor

氮杂环卡宾(N-heterocyclic carbenes, NHCs)的历史可以追溯到1962年Wanzlick^[1]首次提出NHCs的存在,但它的黄金时代则是近20年.1991年,Arduengo等^[2]首次分离并全面表征了NHCs单体,使NHCs化学的发展出现了一个飞跃,越来越多的研究者^[3]将目光投向这一研究领域.因此,NHCs及其金属化合物迅速发展成为有机化学、配位化学、均相催化、材料化学以及药物化学研究领域的热点课题之一.

NHCs作为一种新兴配体,具有较强的 σ -配位能力、独特的反应活性和分子结构易于调控的优点,在金属有机化学和过渡金属催化方面得到广泛应用^[4].Grubbs, Schrock和Chauvin由于其在NHCs过渡金属催化烯烃复分解方面的突出成就,而被共同授予2005年

诺贝尔化学奖.有关NHCs初期研究较多集中于易于合成、性质稳定的咪唑衍生五元-NHCs及其金属化合物,近几年来关于NHCs的研究扩展到六元、七元等扩环杂环体系.研究者将杂环原子数大于五的NHCs称为扩环-氮杂环卡宾(ring expanded NHCs, RE-NHCs).与传统的五元-NHCs相比,RE-NHCs除表现出更强的碱性之外,由于N—C_{carbene}—N之间的夹角增大,致使N原子上取代基的改变对配体电子效应和空间效应的影响更显著;同时,环的构型也不再局限于五元环的平面构型,导致其形成金属化合物的反应活性、及生成的金属化合物的稳定性、催化反应的活性和选择性均发生改变,因而RE-NHCs在现代有机化学中发挥着越来越重要的作用^[5].RE-NHCs研究中,RE-NHCs前体鎓盐的合成是最

* E-mail: lryang@haut.edu.cn; maopu@haut.edu.cn

Received November 19, 2012; revised December 10, 2012; published online December 18, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21172055), the Plan for Scientific Innovation Talent (No. 11CXRC10) & Doctoral Scientific Fund Project (No. 2009BS010) of Henan University of Technology.

国家自然科学基金(No. 21172055)、河南工业大学科技创新人才培育计划(No. 11CXRC10)和博士基金(No. 2009BS010)资助项目.

关键的因素. 本文就近年来 RE-NHCs 前体合成进展作如下综述.

1 扩环氮杂环卡宾前体鎓盐的合成

五元-NHCs 前体鎓盐一般通过现有的五元杂环、或多组分一锅煮的方法获得^[6], 但 RE-NHCs 前体鎓盐的合成, 利用五元环已有的方法却很难实现. 文献报道, 合成 RE-NHCs 前体鎓盐的主要策略如图 1 所示, 即二胺和甲酰基化合物关环(path a)或取代甲脒与双亲电试剂关环(path b).

图 1 RE-NHCs 前体鎓盐的主要合成策略

Figure 1 Major synthetic strategies to access RE-NHC precursors

1.1 甲酰基化合物关环合成鎓盐

通过甲酰基化合物关环合成鎓盐有 3 种途径(图 2): (a)甲醛与取代二胺关环生成氮杂环, 再经 NXS ($X = \text{Br}, \text{I}$)脱氢生成鎓盐; (b)甲醛缩合物与取代二胺关环生成氮杂环亚胺, 再与卤代烃反应生成鎓盐(path b); (c)原甲酸酯与取代二胺关环直接生成氮杂环鎓盐(path c).

图 2 甲酰基化合物关环合成鎓盐的方法

Figure 2 Synthesis of NHC precursors from formacyl derivatives

1.1.1 HCHO 关环间接合成 RE-NHCs 前体鎓盐

RE-NHCs 的研究较多集中于咪唑衍生的六元-NHCs, 其前体咪唑鎓盐的合成一般由六氢咪唑经 NXS ($X = \text{Br}, \text{I}$)脱氢, 或 1,4,5,6-四氢咪唑与卤代烃离子化反应得到. Perillo 小组^[7]于 2000 年首先报道了多聚甲醛与 1,3-二取代丙二胺进行关环反应, 生成 N,N' -二取代六氢咪唑后, 再经 NXS 作用脱氢、季铵化反应得到四氢咪唑鎓盐(图 3). 利用胺上取代基的不同, 可获得不同烷基、芳基取代的四氢咪唑鎓盐.

图 3 HCHO 与二胺关环合成四氢咪唑鎓盐

Figure 3 Synthesis of tetrahydropyrimidinium salts through the reaction of HCHO with diamines

利用六氢咪唑经 NBS 作用脱氢季铵化、阴离子交换这一方法, Buchmeiser 教授课题组^[8]合成了多种 N,N' -二芳基/烷基取代四氢咪唑鎓盐衍生物(图 4), 并进一步应用于系列六元-NHCs 金属化合物(包括 Ag, Cu, Rh, Ru 等)的合成及均相和非均相催化研究.

图 4 HCHO 与 1,3-双取代丙二胺反应合成四氢咪唑鎓盐

Figure 4 Synthesis of tetrahydropyrimidinium salts through the reaction of HCHO with 1,3-disubstituted propylene diamines

Orelli 等^[9]发现多聚甲醛与单取代丙二胺反应可得亚甲基桥联双六氢咪唑. 在此研究基础上, Mao 等^[10]制得亚甲基桥联的双 N -芳基取代六氢咪唑后, 再经 NBS 脱氢、季铵化反应, 得到亚甲基桥联的四氢咪唑双鎓盐, 并将其应用于金属化反应. 结果发现, 此鎓盐与 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 在 DMSO 中反应进行直接金属化反应时, 未得到预期的 NHCs-Pd 化合物, 却意外得到了四氢咪唑-Pd 配合物, 且此类配合物对 Suzuki 偶联反应表现出优异的催化性能(图 5). 这一结果表明在使用四氢咪唑鎓盐为配体前体、钯催化 Suzuki 偶联反应中, 活性物种可能并不仅限于 NHCs-Pd 化合物.

图5 四氢嘧啶双鎓盐及四氢嘧啶钯化合物的合成

Figure 5 Synthesis of di-tetrahydropyrimidinium salts and palladium complexes of tetrahydropyrimidine

1.1.2 DMF-DMA 关环合成 RE-NHCs 前鎓盐

甲基衍生物与取代二胺关环生成氮杂环亚胺, 再与卤代烃反应生成鎓盐是间接合成扩环氮杂环卡宾前体鎓盐的一种有效方法^[11]. 六元氮杂环亚胺(1,4,5,6-四氢嘧啶)一般由 DMF/DMA (*N,N'*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛)与单取代丙二胺反应得到.

Çetinkaya 等^[12]通过 *N*-取代-1,3-丙二胺与 DMF/DMA 的关环反应合成了系列 *N*-取代-1,4,5,6-四氢嘧啶, 进一步与卤代烃反应得到鎓盐. 实验发现, 取代基为烷基时, 一步反应即得到高收率的 *N*-烷基取代-1,4,5,6-四氢嘧啶; 而取代基为芳基时, 则先生成六氢嘧啶衍生物, 再经高温脱二甲胺才得到 *N*-芳基取代-1,4,5,6-四氢嘧啶. *N*-取代-1,4,5,6-四氢嘧啶在常温下与卤代烃反应可得目标产物四氢嘧啶鎓盐(图6). 此方法可应用于 *N,N'*-对称、不对称取代四氢嘧啶鎓盐以及桥联四氢嘧啶双鎓盐的合成. DMF/DMA 与四胺发生关环反应, 直接生成桥联的双氮杂环化合物, 进一步与卤代烃反应, 可得桥联四氢嘧啶双鎓盐(图6). 这一策略为系列 RE-NHCs 前体鎓盐的合成提供了简单有效的途径. 而且, 此处单取代 1,4,5,6-四氢嘧啶衍生物的合成简单易行, 在 *N,N'*-不对称取代四氢嘧啶鎓盐的合成中具有重要应用价值, 然而在合成 *N*-芳基取代等较大位阻的单鎓盐时有一定的局限性.

Özdemir 课题组^[13]合成了系列直链烷基、二苄基桥联的双-(1,4,5,6-四氢嘧啶鎓盐)并将其作为配体前体, 与 Pd(OAc)₂、碱用于催化 Suzuki 偶联反应(图7), 结果发现对反应活性较低的芳基氯与苯硼酸的偶联有很好的催化效果. 他们认为在此体系中, 四氢嘧啶鎓盐作为 NHCs 前体, 在碱的作用生成 NHCs-Pd 活性物种催化反应.

1.1.3 原甲酸酯关环合成 RE-NHCs 前体鎓盐

酸催化原甲酸三酯与取代二胺关环可直接生成 NHCs 前体鎓盐. 1999 年, Alder 等^[14]将等物质的量的 *N,N'*-二异丙基丙二胺和 NH₄BF₄ 在 HC(OEt)₃ 中加热回流得到关环产物四氢嘧啶鎓盐, 并将其与强碱 NaN-

图6 *N,N'*-不对称取代四氢嘧啶鎓盐及桥联四氢嘧啶双鎓盐的合成

Figure 6 Synthesis of dissymmetrical *N,N'*-disubstituted tetrahydropyrimidinium salts and bridged di-tetrahydropyrimidinium salts

图7 直链烷基、二苄基桥联的双-四氢嘧啶鎓盐的合成

Figure 7 Synthesis of linear alkyl or dibenzyl bridged di-tetrahydropyrimidinium salts

(SiMe₃)₂ 在低温下反应, 首次分离鉴定了游离的六元-NHCs(图8), 且证实它们可以与碱金属(Li, Na, K)形成络合物.

图8 首次分离的游离六元-NHC

Figure 8 The first isolated free six-membered NHC

2003 年, Richeson 等^[15]在酸性条件下将 *N,N'*-二异丙基取代萘二胺在 HC(OEt)₃ 中加热至 70 °C 合成了萘嵌间二氮杂苯鎓盐, 用 LiN(SiMe₃)₂ 脱氢得到相应的 NHCs(图9). 通过这一方法, 他们^[16]又合成了系列杂环 N 上带有不同取代基团的系列萘嵌间二氮杂苯鎓盐, 并研究了 LiN(SiMe₃)₂ 作用下的脱氢反应. 结果表明, 由于不同 *N*-取代基性质的影响, 萘嵌间二氮杂苯鎓盐在 LiN(SiMe₃)₂ 作用下可脱氢分别生成游离的 NHCs, NHCs

的二聚产物——取代乙烯、或发生分解反应。此方法可制得系列具有独特立体性质和供电特性的 RE-NHCs 前体。

图9 蔡嵌间二氮杂苯鎓盐的合成及反应

Figure 9 Synthesis and reactions of N,N' -disubstituted pe-rimidine salts

通过钯催化芳基溴与1,3-丙二胺的Buchwald-Hartig反应, Herrmann课题组^[17]合成了 N,N' -二芳基取代丙二胺, 进一步在 NH_4BF_4 存在下与 $\text{HC}(\text{OEt})_3$ 关环得到 N,N' -二芳基取代四氢嘧啶鎓盐后, 进行了金属化反应(图10)。

图10 四氢嘧啶鎓盐及其 NHC-Ag 化合物的合成和反应

Figure 10 Synthesis and reactions of tetrahydropyrimidine salts and its NHC-Ag complex

结果发现, 四氢嘧啶鎓盐与 Ag_2O 反应生成单 NHCs-Ag 化合物后, 进一步与 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ 反应时生成双 NHCs-Ag 化合物, 而没有生成预期的金属交换产物——NHCs-Pd 化合物。通过 NHCs-Ag 化合物与其他金属前体的金属交换反应, 合成种类繁多的 NHCs-金属化合物, 在五元咪唑卡宾体系中广为应用^[18]。研究表明, 六元-NHCs-Ag 化合物中的 NHCs—Ag 键较典型的咪唑 NHCs—Ag 键强, 即六元-NHCs 具有较强的 σ -配位能力, 希望通过金属交换, 得到不同金属化合物则较为困难。

在杂环上引入取代基, 可提高分子的空间效应。Grubbs 等用二取代丙二酰氯和芳胺反应合成丙二酰胺衍生物, 经硼烷还原为取代丙二胺, 进一步与 NH_4BF_4 在 $\text{HC}(\text{OEt})_3$ 中共热得到二甲基取代四氢嘧啶鎓盐后, 经 $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ 作用生成游离 NHCs。此游离 NHCs 与 $(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ 反应生成 NHCs-Ru 化合物(图11)^[19]。尽管此六元 NHCs-Ru 化合物对烯烃复分解的催化性能稍差于五元的咪唑 NHCs 类似物, 但其引入基团后的空间相互作用为催化剂的选择性研究开辟了新的方向。

图11 甲基取代四氢嘧啶鎓盐及其 NHC-Ru 化合物的合成

Scheme 11 Synthesis of di-methyl substituted tetrahydropyrimidine salts and its NHC-Ru complex

丙二胺衍生物的合成是很重要的一步, 不同胺前体的选择将决定最终鎓盐 N 上的取代基。2006 年, Kotschy 等^[20]报道了一种模板式的 NHCs 前体合成方法, 其中六元-NHCs 前体鎓盐的合成使用 3-氯丙酰氯为原料, 经酰胺化、叠氮取代、还原获得单取代丙二胺, 单取代丙二胺再与卤代芳烃在钯催化下生成不对称双取代丙二胺, 最后经 $\text{HC}(\text{OMe})_3$ 在酸催化下关环生成不对称取代的四氢嘧啶鎓盐(图12)。

以双取代丁二胺为原料, Cavell 等^[21]首次合成了手性和非手性的七元-NHCs 前体鎓盐, 但手性鎓盐的合成

图 12 六元-NHCs 前体鎧盐的模板合成

Figure 12 Modular synthesis of six-membered-NHC precursors

采用甲醛关环后经 NBS 脱氢途径更有效. 非手性的七元-NHCs 前体鎧盐与 $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ 作用获得游离卡宾, 再与 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, 或 $\text{Pt}(\text{nbe})_3$ 反应得到七元 NHCs-Rh, Ir, Pt 化合物(图 13). 而手性的七元-NHCs 鎧盐仅在 LDA 作用下生成游离卡宾, 再与 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 反应得到手性七元-NHCs-Ir 化合物(图 13). 研究结果表明七元-NHCs 表现出较五元咪唑 NHCs 更强的 σ -配位能力, 增大的 $\text{N}-\text{C}_{\text{carbene}}-\text{N}$ 夹角和强的碱性也正是许多催化反应所期望的优点.

图 13 非手性和手性七元-NHCs 前体鎧盐的合成及反应

Figure 13 Synthesis and reactions of chiral and achiral seven-membered-NHC precursors

当 N 上取代基含有配位原子时, 在金属化反应过程中, 可形成螯合环, 提高稳定性. 2008 年, Cetinkaya 等^[22]通过 NH_4PF_6 存在下 $\text{HC}(\text{OEt})_3$ 与双取代二胺的关环反应, 合成了取代基含有配位原子的功能化五元、六元、七元-NHCs 前体鎧盐(图 14), 并考察了他们作为卡宾前体对 Heck 反应的催化性能. 发现以 Cs_2CO_3 或 $t\text{-BuOK}$ 为碱, 1.0 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂前体, 2.0 mol% 鎧盐为配体前体组成的催化体系, 在 $\text{DMF}-\text{H}_2\text{O}$ ($V:V=1:1$) 中对不同取代芳基溴与苯乙烯的反应, 表现出优于单取代咪唑鎧盐体系的催化性能; 而对芳基氯的反应基本没有催化活性, 收率不足 5%.

图 14 取代基含有配位原子的五元、六元、七元-NHCs 前体鎧盐

Figure 14 Synthesis of five-, six-, or seven-membered-NHC precursors containing donor atom functionalized substituents

二茂铁具有独特的氧化-还原特性, Bielawski 课题组^[23]和 Siemeling 课题组^[24]利用 HBF_4 或 NH_4BF_4 存在下 $\text{HC}(\text{OR})_3$ ($\text{R}=\text{Me}, \text{Et}$) 与 1,1'-双取代二茂铁二胺的关环反应, 分别合成了二茂铁衍生的 RE-NHCs 前体鎧盐及其金属化合物(Rh, Mo), 并利用二茂铁独特的电化学特性考察了此类具有较强供电能力 NHCs 配体的氧化-还原特性(图 15).

图 15 二茂铁衍生的 RE-NHCs 前体鎧盐的合成

Figure 15 Synthesis of ferrocene derived RE-NHC precursors

2009 年 Wilhelm 等^[25]将天然的手性源—樟脑二胺衍生物引入 RE-NHCs, 合成了对称取代和非对称取代的手性双环 NHCs 前体鎧盐(图 16), 经 $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ 脱氢得到强亲核性游离 NHCs. 由于樟脑中 C-10 上的甲基取代基对手性诱导起着关键作用, 所以此游离 NHCs 对烯酮和醛的[2+2]加成反应表现出良好的催化活性和立体选择性. 此方法反应条件温和, 收率相对较高, 在设计

合成结构新颖的手性扩环 NHCs 前体鎓盐研究中有重要应用价值. 使用类似方法, Newman 和 Cavell 等^[26]合成了 N,N' -二苄基和 N,N' -二(2-吡啶甲基)取代的手性双环 NHCs 六氟磷酸鎓盐衍生物(图 17). 通过 $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ 脱氢得到游离 NHCs 后, 再与金属前体反应, 获得了其 Ag, Rh, Ir 和 Ni 等金属化合物.

图 16 手性双环 NHCs 前体鎓盐的合成

Figure 16 Synthesis of chiral bicyclic NHC precursors

图 17 手性双环 NHCs 前体鎓盐

Figure 17 Chiral bicyclic NHC precursors

以氟苯取代咪唑^[27]为原料, McQuade 等^[28]首次设计合成了含稠环刚性结构的手性六元-NHCs 前体鎓盐及相应的 NHCs-Rh, Cu 化合物(图 18). NHCs-Rh 化合物的

图 18 含稠环刚性结构的手性六元-NHCs 前体鎓盐的合成

Figure 18 Synthesis of rigid chiral six-membered annulated NHC precursors

晶体结构表明苯环、嘧啶和咪唑 3 个稠合环具有共平面结构, 外围的三甲基苯基和二苯基取代咪唑分别表现出较强的空间位阻和手性效应. NHCs-Cu 化合物对 α,β -不饱和酯的 β -硼烷化反应具有优异的催化活性和立体选择性, 进一步证实了此类配体可提供良好的手性环境.

文献^[29]报道的大多数 NHCs 具有近平面的氮杂环结构, 因而限制了 N-原子上取代基的空间排列. 利用 NH_4BF_4 活化下 $\text{HC}(\text{OEt})_3$ 与 N,N' -双烷基取代联苯二胺或联苯二胺的关环反应, Stahl 等^[30]首先合成了 C_2 对称性的扭曲七元-NHCs 前体鎓盐及其 Pd, Ag 化合物(图 19). 若芳胺上带有取代基, 则限制联芳轴的旋转, 得到手性七元-NHCs 前体鎓盐(图 20). 对于双芳基取代的联苯二胺, 由于 N 上的电子云密度下降, 其亲核性变差, 则无法利用四氟硼酸活化下, 原甲酸酯的关环反应制备其鎓盐. 此研究为手性七元-NHCs 的研究奠定了基础, 对开发高效的手性氮杂环卡宾催化剂具有重要指导意义.

图 19 七元-NHCs 前体鎓盐的合成

Figure 19 Synthesis of seven-membered NHC precursors

1.2 脒法合成扩环-氮杂环卡宾前体鎓盐

二取代脒和双亲电试剂在碱性条件下关环是近年发展的一种合成 RE-NHCs 前体鎓盐的新方法. 由于脒合成简单且对空气和水分稳定^[31], 此法迅速发展为合成新型 RE-NHCs 前体的重要方法.

Bertrand 等^[32]首先研究了此方法在扩环氨基-烷基-NHCs 前体合成中的应用. 碳-取代醛亚胺与强碱 LDA 作用生成氮杂烯丙基阴离子, 再和取代 1,3-二溴丙烷反应, 生成碳链增长的溴代醛亚胺衍生物, 加热发生分子

图 20 手性七元-NHCs 前体鎓盐的合成

Figure 20 Synthesis of chiral seven-membered NHC precursors
内关环生成鎓盐(图 21).

图 21 六元-氨基-烷基-NHCs 前体的合成

Figure 21 Synthesis of six-membered amino alkyl NHC precursors

二芳基甲脒经 $n\text{-BuLi}$ 处理后和 1,3-二溴丙烷或邻二苄溴反应, 生成四氢嘧啶鎓盐和苯并七元-NHCs 前体鎓盐(图 22), 收率分别为 50% 和 53%^[32]. 相对于 Herrmann 等^[17]以取代二胺、 HC(OEt)_3 和 NH_4BF_4 为原料合成此四氢嘧啶鎓盐(收率 23%)而言, 脒法合成产率较高, 但经历氮杂烯丙基阴离子历程, 要求操作过程无水且底物具有强的耐碱性.

图 22 苯并七元-NHCs 前体鎓盐的合成

Figure 22 Synthesis of benzo-seven-membered NHC precursors

脒法合成在含其它杂原子的鎓盐研究中有重要应用价值. 通过 N -芳基硫代酰胺盐或 N -芳基膦代酰胺盐和 1,3-二溴丙烷的反应, Bertrand 等^[32,33]合成了六元 S,N -, P,N -杂环鎓盐(图 23).

图 23 六元 S,N -, P,N -NHCs 前体鎓盐的合成

Figure 23 Synthesis of six-membered S,N -, P,N -NHC precursors

Cavell 等^[34]将 Bertrand 的脒法合成进行改进, 使用 K_2CO_3 催化、将 N,N' -二芳基脒和二溴烷烃在乙腈中一锅煮合成了氮杂环鎓盐(图 24). 改进后的方法无需惰性气体保护, 操作方便, 应用范围广泛且产率高, 可合成五元到八元不同尺寸的饱和氮杂环鎓盐. 在合成八元或空间位阻较大的氮杂环鎓盐时, 反应时间相对较长.

图 24 一锅煮法合成 RE-NHCs 前体鎓盐

Figure 24 One-pot synthesis of RE-NHC precursors

2005 年, Bertrand 课题组^[35]使用溴代硼烷作为双亲电试剂, 通过其与 *N*-三甲基硅基取代环己基甲脒的关环反应合成含硼六元-NHCs 前体鎓盐(图 25), 经四甲基哌啶基锂作用可得游离 NHCs, 在环上引入了硼原子。

图 25 含硼六元-NHCs 前体鎓盐的合成

Figure 25 Synthesis of B-containing six-membered NHC precursors

通过 Me_3SiOTf (三氟甲磺酸三甲基硅酯)活化下氯代硼烷和 *N*-三甲基硅基取代芳基甲脒的关环反应, Roesler 等^[36]合成了系列含硼的六元氮杂环内鎓盐。经 $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ 处理可得具有芳香性的含硼六元氮杂环化合物, 六个 π 电子分布于两个通过 B—N 键连接的类烯丙基结构单元(N—C—N 和 B—C—B)。具有芳香性的含硼六元氮杂环化合物经 *n*-BuLi 或 PhCH_2K 脱氢可得类似于苯基阴离子的杂环-Li 或 K 化合物。所得杂环-K 化合物经 18-冠-6 处理后可得类苯基阴离子, 在结构和性质上具有卡宾和碳负离子的双重特点(图 26)。

图 26 含硼六元-NHCs 前体鎓盐及其金属化合物的合成

Figure 26 Synthesis of B-containing six-membered NHC precursors and the corresponding metal complexes

Lavigne 等^[37]通过 DCC (*N,N'*-二环己基碳二亚胺)活化下二芳基脒和单取代丙二酸的关环反应, 高收率的合成了含羰基的六元氮杂环内鎓盐, 再经 *n*-BuLi 或 $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ 处理, 得丙二酰胺阴离子功能化的六元-NHCs(图 27), 其与金属前体反应得到 Ag, Rh 化合物。相对于 2-咪唑或 2-咪唑啉 NHCs, 此杂环骨架为阴离子的六元-NHCs 表现出更强的 σ -配位能力。

图 27 羰基功能化六元-NHCs 前体鎓盐的合成及反应

Figure 27 Synthesis and reactions of carbonyl functionalized six-membered NHC precursors

二芳基脒与双取代丙二酰二氯在 Et_3N 催化下关环, 却生成 2-氯-4,6-二羰基-5,5-双取代-六氢嘧啶^[38]。这是由于两个羰基不构成共轭体系, 在形成的六元环内表现为两个孤立的酰胺基团, 导致其间的次甲基缺电子而被 Cl^- 离子进攻生成氯代六氢嘧啶衍生物, 经 $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ 处理可得酰胺功能化的六元-NHCs(图 28)。

图 28 六元酰胺-酰胺-NHCs 的合成

Figure 28 Synthesis of six-membered amide amide NHC

通过邻苯二甲酰氯与二芳基脒反应, Bielawski 课题组^[39]合成了氯代含羰基的苯并七元氮杂环化合物, 再经 $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ 处理得到含羰基的苯并七元-NHCs。而 NSiMe_3 取代的二芳基脒与双取代丙二酰二氯反应关环后, 再与 Me_3SiOTf 反应则可抑制插入反应, 得到含两个羰基的六元氮杂环鎓盐^[40]。他们还合成了杂环骨架含一个羰基的六元-NHCs 前体鎓盐及游离的 NHCs, 并系统研究了所引入的羰基官能团对 NHCs 亲电性、亲核性和化学性质的影响(图 29)^[41]。

利用丙二酸和二芳基脒的关环反应, Hudnall 课题组^[42]合成了丙烯醛功能化的六元-NHCs 前体内鎓盐, 再

图 29 羰基功能化六元、七元-NHCs 的合成

Scheme 29 Synthesis of carbonyl functionalized six-, seven-membered NHCs

用 MeOTf(三氟甲基磺酸甲酯)处理, 得到三氟甲基磺酸鎓盐. 鎓盐经 $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ 处理可得丙烯醛功能化的六元-NHCs, 与金属前体 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 或小分子(CS_2 , $t\text{-Bu-N}\equiv\text{C}$)可进一步发生反应(图 30).

图 30 丙烯醛功能化六元-NHCs 前体的内鎓盐的合成及反应
Figure 30 Synthesis and reactions of acryl-functionalized six-membered NHC precursors

2012 年, Bertrand 等^[43]以甲脒衍生物和 3-哌啶甲醇为原料, 巧妙地合成了含一个桥头氮的双环-NHCs 前体鎓盐(图 31). 鎓盐低温下经 $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ 处理可得游离 NHCs, 与金属前体 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 或小分子(CO_2 , $\text{Cy-N}\equiv\text{C}$)也可进一步发生反应.

图 31 含桥头氮双环-NHCs 前体鎓盐的合成及反应
Figure 31 Synthesis and reactions of bicyclic NHC precursors containing N at bridgehead

以氟代苯基脒为原料, Roesler 等^[44]合成了系列氟代苯取代的含羰基的六元氮杂环两性离子盐, 经 $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ 处理后, 再与 Rh 前体反应, 可得到其 Rh 化合物(图 32). 氟取代基的引入显著影响所得 NHCs 的 σ -供电子配位能力和 π -接受电子能力.

图 32 氟代苯取代的含羰基的六元-NHCs 前体的合成及反应
Figure 32 Synthesis and reactions of carbonyl functionalized six-membered NHC precursors containing fluoroaryl substituents

1.3 合成扩环-氮杂环卡宾前体的其它方法

2012 年, Ganter 等报道了以六氢均三嗪^[45]为骨架 NHCs 前体鎓盐及游离 NHCs 的合成和表征(图 33)^[46]. 以六氢均三嗪环衍生物为原料, 经三苯甲基四氟硼酸盐或 NBS 氧化处理可得杂环鎓盐, 低温经 $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ 处理得游离 NHCs, 与单质 S, Te 或金属前体 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 可进一步发生反应.

2 结论与展望

NHCs 及其金属化合物已发展成为一个重要研究体系, 六元、七元等 RE-NHCs 及其金属化合物均已见报道. NHCs 配体的杂环尺寸和结构、杂原子的种类和个数、以及取代基的位置和性质, 对其过渡金属配合物的

图 33 以六氢均三嗪为骨架 NHCs 前体鎓盐的合成及反应
Figure 33 Synthesis and reactions of NHC precursors containing triazine backbones

活性和稳定性都有重要的影响。与传统的五元-NHCs 相比, RE-NHCs 的杂环骨架不仅具有独特的立体特征, 杂环骨架上可引入官能团的种类和数目也更具有多样性, 在调控相应 NHCs 的配体性质时将发挥重要作用。此处所总结的 RE-NHCs 前体合成, 将为未来更多结构多样的 RE-NHCs 的合成及其在现代有机化学各个领域的广泛应用奠定基础。

References

- [1] Wanzlick, H.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1962**, *1*, 75.
- [2] Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.
- [3] (a) Diez-Gonzalez, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*(8), 3612.
(b) Samojlowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*(8), 3708.
(c) Poyatos, M.; Mata, J. A.; Peris, E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*(8), 3677.
(d) Hindi, K. M.; Panzner, M. J.; Tessier, C. A.; Cannon, C. L.; Youngs, W. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*(8), 3859.
(e) Qu, M. N.; He, J. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1388 (in Chinese).
(屈孟男, 何金梅, 有机化学, **2011**, *31*, 1388.)
- [4] (a) Hahn, F. E.; Jahnke, M. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122.
(b) Dröge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940.
(c) Schuster, O.; Yang, L.; Raubenheimer, H. G.; Albrecht, M. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3445.
(d) Budagumpi, S.; Haque, R. A.; Salman, A. W. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 1787.
(e) Jiang, L.; Li, Z. N.; Zhao, D. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 200 (in Chinese).
(姜岚, 李争宁, 赵德峰, 有机化学, **2010**, *30*, 200.)
(f) Li, J. Y.; Peng, J. J.; Li, X. N.; Ma, L.; Bai, Y.; Zhang, G. D.; Lai, G. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1468 (in Chinese).
(厉嘉云, 彭家建, 李小年, 马磊, 白赢, 张国栋, 来国桥, 有机化学, **2010**, *30*, 1468.)
(g) Yu, Y. F.; Shan, F. J.; Li, Z. N.; Jiang, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 443 (in Chinese).
(于艳飞, 单凤军, 李争宁, 姜岚, 有机化学, **2011**, *31*, 443.)
(h) Gao, Y. X.; Zhou, H. Y.; Li, Y. Q.; Wang, J. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1493 (in Chinese).
(高艳炫, 周宏勇, 李云庆, 王家喜, 有机化学, **2012**, *32*, 1493.)
(i) Xu, Q.; Shi, M. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1593 (in Chinese).
(徐琴, 施敏, 化学学报, **2012**, *70*, 1593.)
- [5] (a) Spallek, M. J.; Riedel, D.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K.; Trapp, O. *Organometallics* **2012**, *31*, 112.
(b) Hashmi, A. S. K.; Lothschütz, C.; Böhling, C.; Rominger, F. *Organometallics* **2011**, *30*, 2411.
(c) Hashmi, A. S. K.; Lothschütz, C.; Graf, K.; Häffner, T.; Schuster, A.; Rominger, F. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1407.
- [6] (a) Benhamou, L.; Chardon, E.; Lavigne, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2705.
(b) Mao, P.; Cai, Y. J.; Xiao, Y. M.; Yang, L. R.; Xue, Y.; Song, M. P. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2010**, *185*, 2418.
- [7] Orelli, L. R.; Garcia, M. B.; Perillo, I. A. *Heterocycles* **2000**, *53*, 2437.
- [8] (a) Mayr, M.; Wurst, K.; Ongania, K. H.; Buchmeiser, M. R. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1256.
(b) Yang, L.; Mayr, M.; Wurst, K.; Buchmeiser, M. R. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5761.
(c) Bantu, B.; Wang, D.; Wurst, K.; Buchmeiser, M. R. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12145.
(d) Imlinger, N.; Wurst, K.; Buchmeiser, M. R. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4433.
(e) Zhang, Y.; Wang, D.; Wurst, K.; Buchmeiser, M. R. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5728.
(f) Mayr, M.; Buchmeiser, M. R. *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 231.
(g) Kumar, P. S.; Wurst, K.; Buchmeiser, M. R. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1275.
(h) Bantu, B.; Pawar, G. M.; Wurst, K.; Decker, U.; Axel M. Schmidt, A. M.; Buchmeiser, M. R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1970.
(i) Bantu, B.; Pawar, G. M.; Decker, U.; Wurst, K.; Schmidt, A. M.; Buchmeiser, M. R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3103.
- [9] Bisciglia, J. A.; Garcia, M. B.; Massa, R.; Magri, M. L.; Zani, M.; Gutkind, G. O.; Orelli, L. R. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *85*.
- [10] (a) Mao, P.; Liu, X.; Yang, L.; Yuan, J.; Song, M. *Acta Crystallogr.* **2011**, *E67*, m62.
(b) Mao, P.; Yang, L.; Xiao, Y.; Yuan, J.; Liu, X.; Song, M. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *705*, 39.
- [11] (a) Ahdulla, R. F.; Brinhey, R. S. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1675.
(b) Cetinkaya, E.; Hitchcock, P. B.; Jasim, H. A.; Lappert, M. F.; Spyropoulos, K. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1992**, 561.
- [12] (a) Alici, B.; Cetinkaya, E.; Cetinkaya, B. *Heterocycles* **1997**, *45*, 29.
(b) Mercan, D.; Çetinkaya, E.; Çetinkaya, B. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1359.
- [13] (a) Alici, B.; Özdemir, İ.; Gürbüz, N.; Çetinkaya, E.; Çetinkaya, B. *Heterocycles* **2005**, *65*, 1439.
(b) Özdemir, İ.; Demir, S.; Çetinkaya, B. *ARKIVOC* **2007**, *xiii*, 71.
- [14] Alder, R. W.; Blake, M. E.; Bortolotti, C.; Bufali, S.; Butts, C. P.; Linehan, E.; Oliva, J. M.; Orpen, A. G.; Quayle, M. J. *Chem. Com-*

- mun.* **1999**, 241.
- [15] Bazinet, P.; Yap, G. P. A.; Richeson, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13314.
- [16] Bazinet, P.; Ong, T.-G.; O'Brien, J. S.; Lavoie, N.; Bell, E.; Yap, G. P. A.; Korobkov, I.; Richeson, D. S. *Organometallics* **2007**, *26*, 2885.
- [17] Herrmann, W. A.; Schneider, S. K.; Öfele, K.; Sakamoto, M.; Herdtweck, E. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2441.
- [18] Lin, J. C. Y.; Huang, R. T. W.; Lee, C. S.; Bhattacharyya, A.; Hwang, W. S.; Lin, I. J. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3561.
- [19] Yun, J.; Martinez, E. R.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2004**, *23*, 4172.
- [20] Paczal, A.; Bényei, A. C.; Kotschy, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5969.
- [21] Iglesias, M.; Beetstra, D. J.; Stasch, A.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B.; Coles, S. J.; Cavell, K. J.; Dervisi, A.; Fallis, I. A. *Organometallics* **2007**, *26*, 4800.
- [22] Özdemir, I.; Gürbüz, N.; Gök, Y.; Çetinkaya, B. *Heteroat. Chem.* **2008**, *19*, 82.
- [23] Khranov, D. M.; Rosen, E. L.; Lynch, V. M.; Bielawski, C. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2267.
- [24] (a) Siemeling, U.; Färber, C.; Bruhn, C. *Chem. Commun.* **2009**, 98.
(b) Siemeling, U.; Färber, C.; Leibold, M.; Bruhn, C.; Mücke, P.; Winter, R. F.; Sarkar, B.; Hopffgarten, M. V.; Frenking, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, *31*, 4607.
- [25] (a) Reddy, P. V. G.; Tabassum, S.; Blanrue, A.; Wilhelm, R. *Chem. Commun.* **2009**, 5910.
(b) Yang, Z. H.; Wang, L. X.; Zhou, Z. H.; Zhou, Q. L.; Tang, C. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1579.
(c) He, K.; Zhou, Z.; Wang, L.; Li, K.; Zhao, G.; Zhou, Q.; Tang, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10505.
- [26] Newman, P. D.; Cavell, K. J.; Kariuki, B. M. *Organometallics* **2010**, *29*, 2724.
- [27] Busacca, C. A.; Lorenz, J. C.; Grinberg, N.; Haddad, N.; Lee, H.; Li, Z.; Liang, M.; Reeves, D.; Saha, A.; Varsolona, R.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 341.
- [28] (a) Park, J. K.; Lackey, H. H.; Rexford, M. D.; Kovnir, K.; Shatruk, M.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5008.
(b) Davis, E. M.; Nanninga, T. N.; Tjong, H. I.; Winkle, D. D. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 843.
(c) Jurkauskas, V.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2417.
- [29] (a) Scarborough, C. C.; Grady, M. J. W.; Guzei, I. A.; Gandhi, B. A.; Bunel, E. E.; Stahl, S. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5269.
(b) Scarborough, C. C.; Popp, B. V.; Guzei, I. A.; Stahl, S. S. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 6143.
- [30] (a) Scarborough, C. C.; Guzei, I. A.; Stahl, S. S. *Dalton Trans.* **2009**, 2284.
(b) Scarborough, C. C.; Bergant, A.; Sazama, G. T.; Guzei, I. A.; Spencer, L. C.; Stahl, S. S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5084.
(c) Rogers, M. M.; Wendlandt, J. E.; Guzei, I. A.; Stahl, S. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2257.
- [31] Roberts, R. M. *J. Org. Chem.* **1949**, *14*, 277.
- [32] Jazzar, R.; Liang, H.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 3201.
- [33] Frey, G. D.; Song, M.; Bourg, J. B.; Donnadieu, B.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. *Chem. Commun.* **2008**, 4711.
- [34] (a) Iglesias, M.; Beetstra, D. J.; Knight, J. C.; Ooi, L. L.; Stasch, A.; Coles, S.; Male, L.; Hursthouse, M. B.; Cavell, K. J.; Dervisi, A.; Fallis, I. A. *Organometallics* **2008**, *27*, 3279.
(b) Lu, W. Y.; Cavell, K. J.; Wixey, J. S.; Kariuki, B. *Organometallics* **2011**, *30*, 5649.
- [35] Präsang, C.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10182.
- [36] (a) Forster, T. D.; Krahulic, K. E.; Tuononen, H. M.; McDonald, R.; Parvez, M.; Roesler, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6356.
(b) Krahulic, K. E.; Tuononen, H. M.; Parvez, M.; Roesler, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5858.
- [37] (a) César, V.; Lugan, N.; Lavigne, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11286.
(b) César, V.; Lugan, N.; Lavigne, G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11432.
- [38] César, V.; Lugan, N.; Lavigne, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 361.
- [39] Hudnall, T. W.; Tennyson, A. G.; Bielawski, C. W. *Organometallics* **2010**, *29*, 4569.
- [40] Hudnall, T. W.; Bielawski, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16039.
- [41] Blake, G. A.; Moerdyk, J. P.; Bielawski, C. W. *Organometallics* **2012**, *31*, 3373.
- [42] Mushinski, R. M.; Squires, B. M.; Sincerbox, K. A.; Hudnall, T. W. *Organometallics* **2012**, *31*, 4862.
- [43] Martin, D.; Lassauque, N.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6172.
- [44] Hobbs, M. G.; Knapp, C. J.; Welsh, P. T.; Borau-Garcia, J.; Ziegler, T.; Roesler, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14520.
- [45] Lewis, R. T.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1484.
- [46] Makhoulouf, A.; Frank, W.; Ganter, C. *Organometallics* **2012**, *31*, 2001.

(Qin, X.)