



铜 *N*-杂环卡宾化合物的合成及其在有机合成中的应用

刘 波¹ 陈万芝^{*2}

(¹ 中国石油化工股份有限公司, 上海石油化工研究院, 上海 201208)

(² 浙江大学化学系, 杭州 310028)

摘要: *N*-杂环卡宾铜化合物具有简便易得, 价廉低毒, 性质稳定, 结构类型多样并易于修饰等诸多优点, 在很多领域具有重要的应用价值, 因此铜的 *N*-杂环卡宾化学在过去十几年中得到了快速发展。本文结合我们的工作, 总结铜 *N*-杂环卡宾化合物的合成方法、结构特点、转移卡宾配体用于合成其它金属卡宾化合物以及催化应用。

关键词: *N*-杂环卡宾; 铜; 合成; 应用; 催化

中图分类号: O614.12 文献标识码: A 文章编号: 1001-4861(2014)01-0020-17

DOI: 10.11862/CJIC.2014.068

Synthesis and Applications of Copper *N*-heterocyclic Carbene Complexes

LIU Bo¹ CHEN Wan-Zhi^{*2}

(¹Shanghai Research Institute of Petrochemical Technology, Sinopec, Shanghai 201208, China)

(²Department of Chemistry, Zhejiang University, Xixi Campus, Hangzhou 310028, China)

Abstract: The *N*-heterocyclic carbene (NHC) chemistry of copper has been flourishing in the past two decades. Cu-NHC complexes are of low cost and low toxicity which are easily available via various synthetic routes. Their structural diversity and ease of structural modification offer excellent opportunities for their versatile applications in the fields of catalysis, medicine, and materials. This review summarizes the synthetic routes to Cu-NHC complexes, structural features, carbene transfer reactivities and their applications in synthesis of other metal-NHC complexes, as well as their applications in catalysis.

Key words: *N*-heterocyclic carbenes; copper complexes; synthesis; applications; catalysis

过渡金属氮杂环卡宾化学近 20 年来发展迅速, 在有机合成, 药物化学以及材料化学领域已有广泛研究。据 Amazon 网站查询, 已有十几种有关氮杂环卡宾化学的专著相继出版。国际期刊 Dalton Transactions, Organometallics, Coordination Chemistry Reviews 和 Chemical Reviews 也出版了有关氮杂环卡宾化学的专辑。相对于广泛研究的钯, 钌, 铂和银等贵金属氮杂环卡宾化合物, 铜卡宾化合物 Cu-NHCs 容易制备, 性质稳定, 价廉低毒, 也得到人们

广泛的关注。自 1993 年 Arduengo 等^[1]报道了第一例 *N*-杂环卡宾铜化合物以来, 已有数百种铜卡宾化合物被成功合成并表征了结构。特别是近年来, 铜卡宾化学发展迅速, Cu-NHCs 的合成方法多种多样并日臻完善, 其性质被进一步深入研究, 新的催化应用不断涌现, 部分常用的 Cu-NHCs 甚至已经实现商品化, 因此很有必要对铜 *N*-杂环卡宾化学做一综述。本文根据最近的研究进展以及我们课题组的研究工作, 着重总结 Cu-NHCs 的合成方法, 转移卡宾

收稿日期: 2013-09-30。收修改稿日期: 2013-11-05。

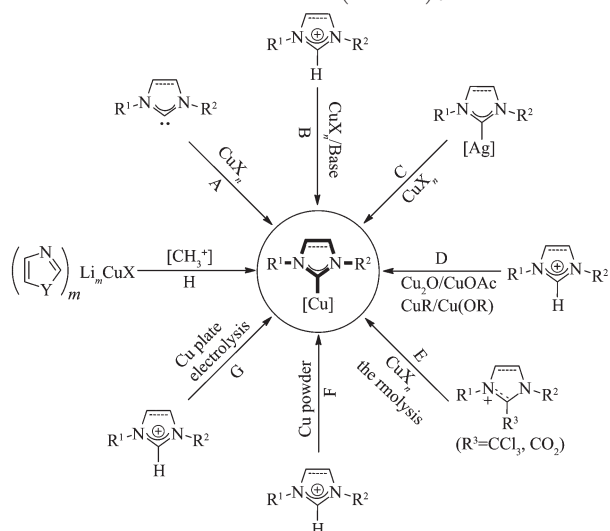
国家自然科学基金(No.20872129, 21072170)资助项目。

*通讯联系人。E-mail: chenwzz@zju.edu.cn, Tel: 0571-88273314

配体的性质与应用, 在有机合成中的催化应用, 并简要介绍 Cu-NHCs 的结构特点与物化性质。

1 *N*-杂环卡宾铜化合物的制备

金属有机化合物制备的难易将直接影响其性质的研究, 以及进一步的应用。经过十几年的发展, 目前已有多种方法可用于 Cu-NHC 化合物的合成, 根据 NHC 前体和活化方法的不同, 我们将 Cu-NHC 化合物的制备方法总结如下(图式 1):

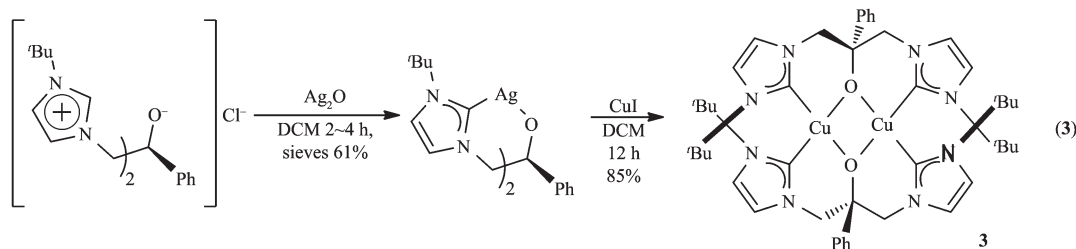
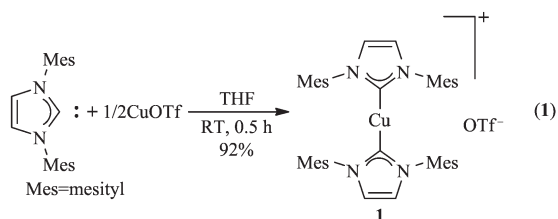


图式 1 Cu-NHC 化合物的制备方法

Scheme 1 Synthetic methods of Cu-NHC complexes

1.1 游离 NHC 配位反应

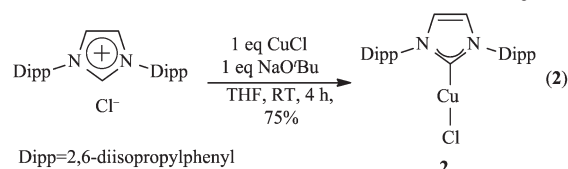
Cu-NHCs 可以通过游离卡宾与合适的铜盐配位反应得到。如式 1 所示, Arduengo 等^[1]用 2 mol 的游离卡宾与 1 mol 的 CuOTf 反应得到了双卡宾 Cu(I) 化合物 **1**, 这是第一个被报道的 Cu-NHC 化合物。这种合成路线使用游离卡宾, 受限于游离卡宾的制备不便以及不稳定性。由于大部分游离氮杂环卡宾



不能分离得到, 这种制备方法只局限于能稳定存在的 *N*-杂环卡宾配体。

1.2 一锅合成法

2003 年 Buchwald 等^[2]首次将咪唑盐、CuCl、NaO^tBu 于 THF 中一锅反应合成 Cu-NHC 化合物(式 2)。反应的实质可能是碱对咪唑盐底物原位脱质子, 产生的游离卡宾与铜盐原位配位反应。一锅合成法是对游离卡宾配位反应方法的改进, 简化了反应操作, 避免了处理活泼的游离卡宾, 在 Cu-NHCs 合成中使用广泛。该合成方法的缺点是使用强碱, 不适用于取代基含有对碱敏感基团化合物的制备。

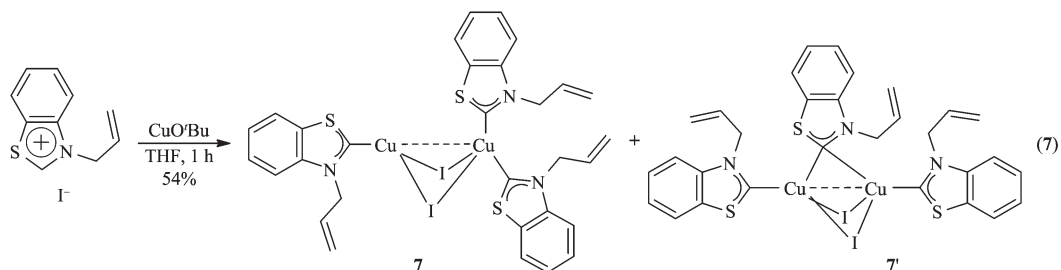
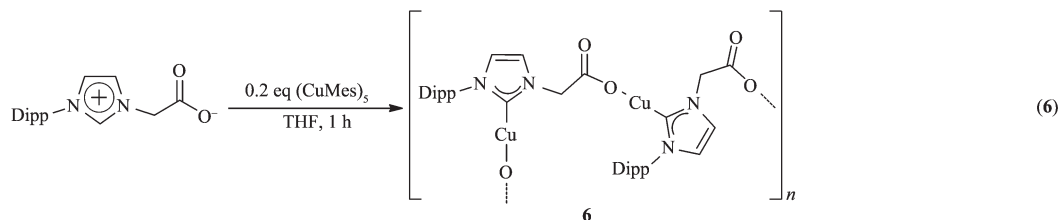
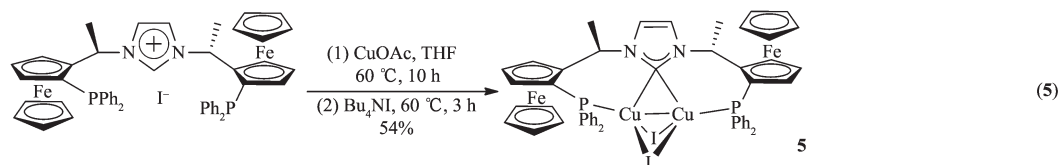
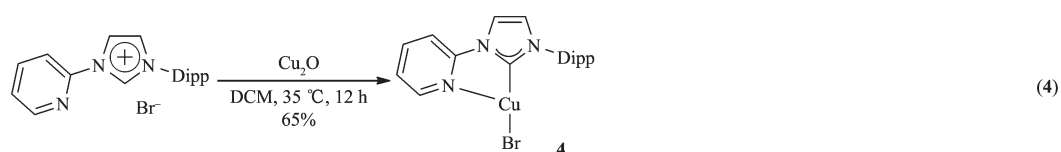


1.3 Ag(I)-NHC 化合物的金属交换反应

Cu-NHCs 也可以通过金属交换反应合成得到, 2001 年, Arnold 等^[3]第一次利用 Ag(I)-NHC 与 CuI 反应合成铜卡宾化合物(式 3)。该方法反应条件温和, 配体底物适用范围广, 后处理简单, 副产物卤化银可通过简单过滤除去, 因此也常用于 Cu-NHC 的合成。

1.4 碱性铜化合物对配体底物的原位脱质子反应

碱性铜化合物既能作为碱, 对配体底物脱质子; 又能作为 NHC 的接受体。Cu₂O、CuOAc、(CuMes)₅、CuO^tBu 以及 CuCF₃ 已成功用于 Cu-NHCs 的合成。2001 年 Danopoulos 等^[4]首先使用 Cu₂O 与咪唑盐在分子筛干燥的 CH₂Cl₂ 中反应合成 Cu(I)-NHC 化合物(式 4), 该法避免了使用强碱, 而且水是唯一的副产物。2010 年 Cazin 等^[5]研究表明, 具有饱和或不饱和 C4-C5 骨架的未官能团化的咪唑盐也能与 Cu₂O 反应。可见 Cu₂O 是合成某些铜卡宾简便有效的试剂。2005 年 Togni 等^[6]使用 CuOAc 与咪唑碘盐反应成功合成 Cu-NHC 化合物(式 5)。2008 年 Danopoulos 等^[7]使用 (CuMes)₅(均三甲苯基铜)与咪唑盐反应合成 Cu(I)-NHC 化合物(式 6)。2010 年 Hor 等^[8]则将

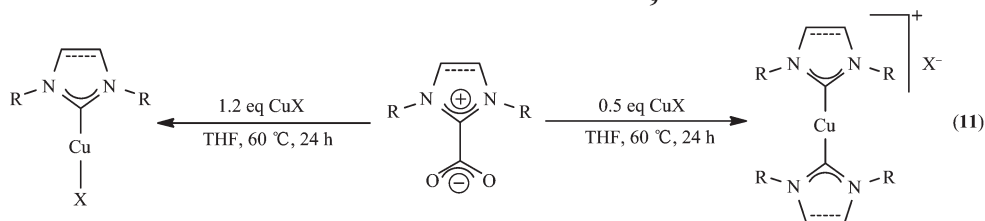
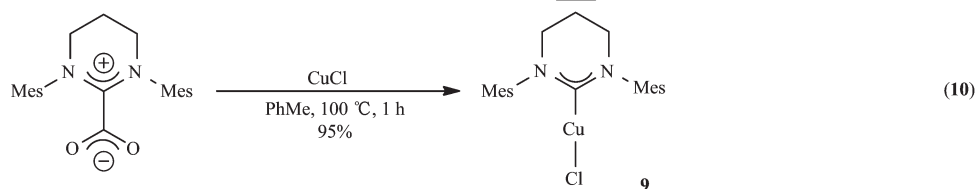
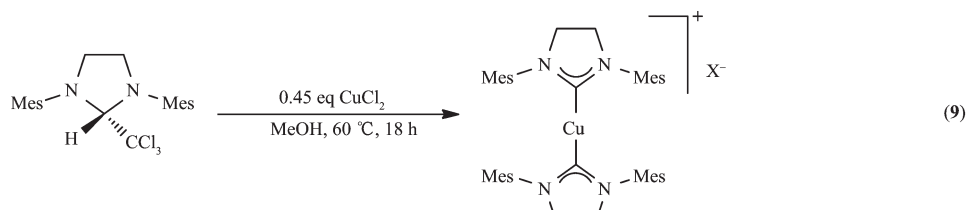


CuO^tBu 用于合成 Cu-NHC 化合物 (式 7)。2011 年 Grushin 等^[9]利用新鲜制备的 CuCF₃ 溶液与咪唑盐反应,瞬间定量生成[(IPr)Cu(CF₃)]产物(式 8)。需要指出的是,上述碱性铜化合物 (CuMes)₅、CuOAc、

CuO^tBu 以及 CuCF₃ 受限于它们的湿气敏感性。

1.5 NHC 加合物热解反应

加热 NHC 的加合物,裂解产生的游离卡宾与合适的铜源配位反应,可以得到相应的 Cu-NHCs。

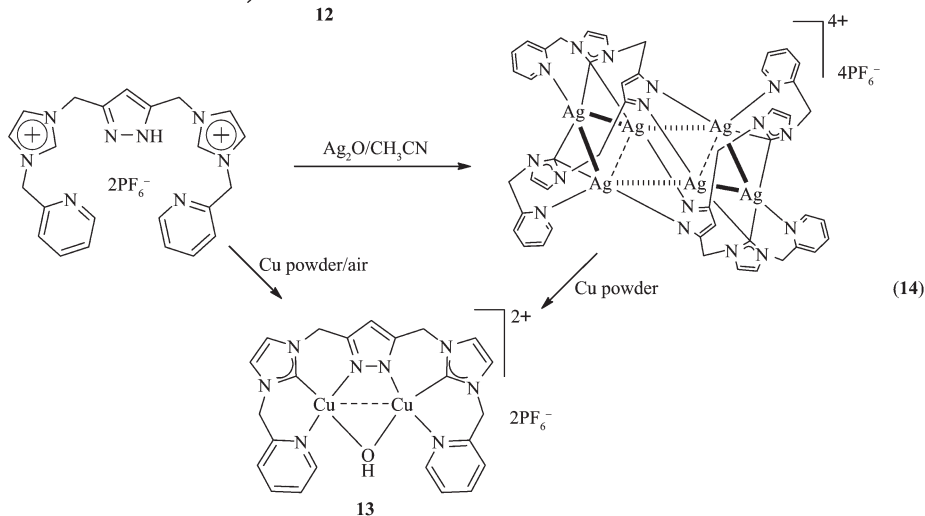
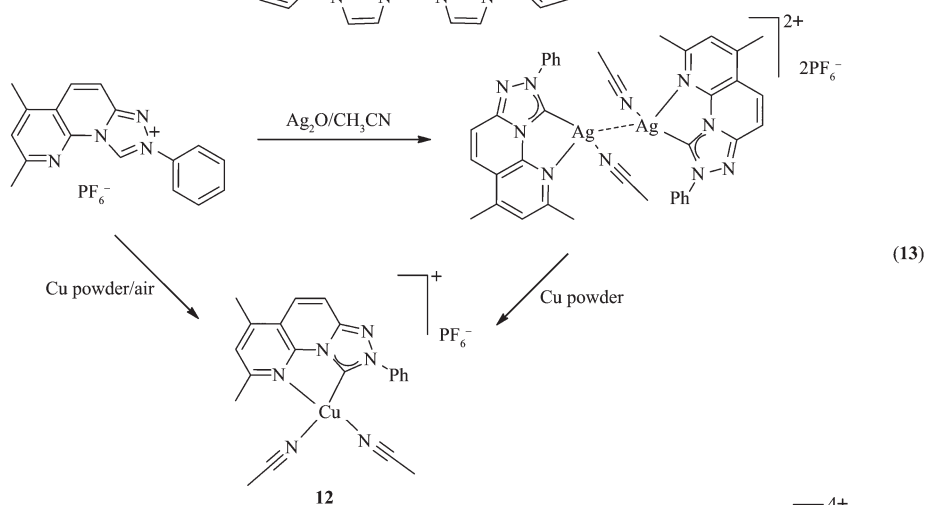
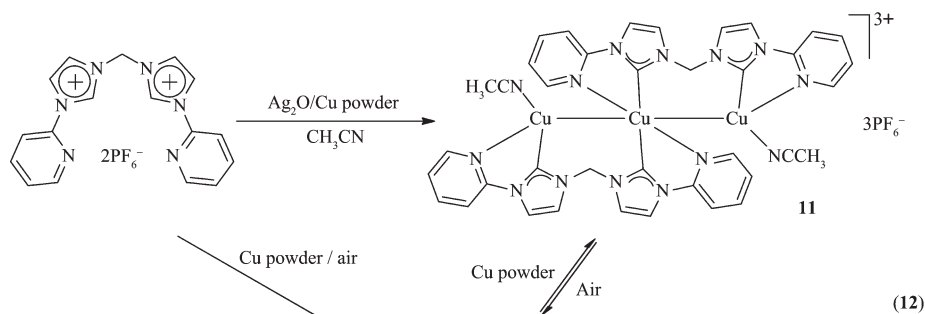


2009 年 Collins 等^[10]通过热裂解卡宾氯仿加合物合成了一个阴离子不明的铜化合物(式 9)。此外,热裂解卡宾二氧化碳加合物也能合成 Cu-NHCs。2009 年 Buchmeiser 等^[11]首先利用这一方法合成了一个六元环卡宾铜化合物(式 10);Collins 等^[12]则拓展了该方法的底物适用范围,合成了一系列的单卡宾或

双卡宾铜化合物(式 11)。

1.6 利用金属铜粉合成 Cu-NHCs

2009 年我们课题组^[13-15]首次发现金属铜粉能与 Ag-NHCs 反应,生成 Cu-NHC 化合物;此外在氧气存在下,铜粉也能与咪唑盐反应得到 Cu-NHC 产物(式 12~14)。利用这种简单的合成方法即可以制备

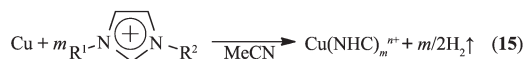


Cu(I)-NHC 产物(11~12),也可以制备 Cu(II)的卡宾化合物(13),甚至也获得了混合价态的铜卡宾化合物(10)。其中 Cu(I)化合物 12 能高效催化叠氮与炔的环加成反应;Cu(II)卡宾化合物 13 是优良的芳基硼酸与咪唑 C-N 氧化偶联反应催化剂。

铜粉与银卡宾的反应属于广义的置换反应。铜粉与咪唑盐反应本质上可能是弱酸性条件下,铜粉氧化而得的高活性的 Cu_2O 与咪唑盐之间的反应。在这种方法中,溶剂无需除水、除氧,铜粉无需预活化,而且室温下反应即可进行;该法具有反应条件温和,产率高,简便实用的优点。

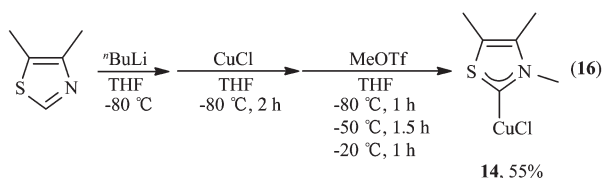
1.7 电化学合成法

咪唑盐可被电化学还原为游离卡宾。我们课题组^[16]首先实现了利用电化学氧化还原的方法合成 Cu-NHCs,反应时以咪唑盐或 Ag-NHCs 为卡宾源和电解质,以铜片为牺牲阳极(式 15)。这种电化学的合成方法也非常简便实用,不需要使用昂贵的或者不稳定的试剂。电解过程中可以观察到氢气放出和反应液颜色的变化,反应收率高,无其它副产物。

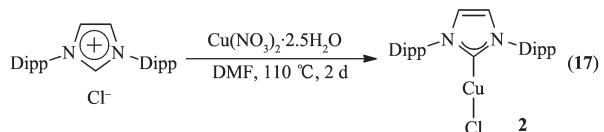


1.8 其它方法

1994 年 Raubenheimer 等^[17]首先利用 2-噻唑基铜化合物的甲基化反应合成 Cu-NHC 化合物(式 16)。该制备过程条件苛刻,因此受到了很大的限制。



2009 年 Son 等^[18]发现将咪唑氯盐与硝酸铜在 DMF 中加热反应可以得到相应的 Cu(I)-NHC 产物(式 17);该法只适用于咪唑氯盐底物;据信加热下溶剂 DMF 将 Cu(II)物种还原至 Cu(I)。



2 Cu-NHC 化合物的结构特点与性质

Cu-NHC 化合物的结构类型具有多样性,从金属中心价态来看,有 Cu(I)和 Cu(II)卡宾化合物,其中 Cu(I)化合物占大部分;从金属中心配位数看,主要

有两配位、三配位、四配位,而最常见的则是两配位;从金属核数来看,主要有单核、双核、三核以及四核,而单核铜化合物为多数。Cu(I)-NHCs 主要由核磁共振和 X-射线单晶结构衍射表征结构。Cu(II)-NHCs 往往是顺磁性的,其结构表征主要依赖于单晶衍射和元素分析。Cu-NHCs 中卡宾碳的化学位移 δ 值一般处于 157.6~219.4 之间,Cu-C 的键长范围一般是 0.185~0.218 nm。

Cu-NHCs 的性质受结构的影响明显。未官能团化 NHC 配体的铜化合物一般色泽较浅,为白色或灰色;而官能团化 NHC 的铜化合物颜色较深,常见的有红色、黄色等。溶解性方面,含 PF_6^- 的离子型 Cu-NHC 化合物一般在乙腈、丙酮、二甲亚砜等强极性溶剂中溶解性较好,而含 Cl 的铜化合物在氯代溶剂如二氯甲烷、氯仿中有较好的溶解度。

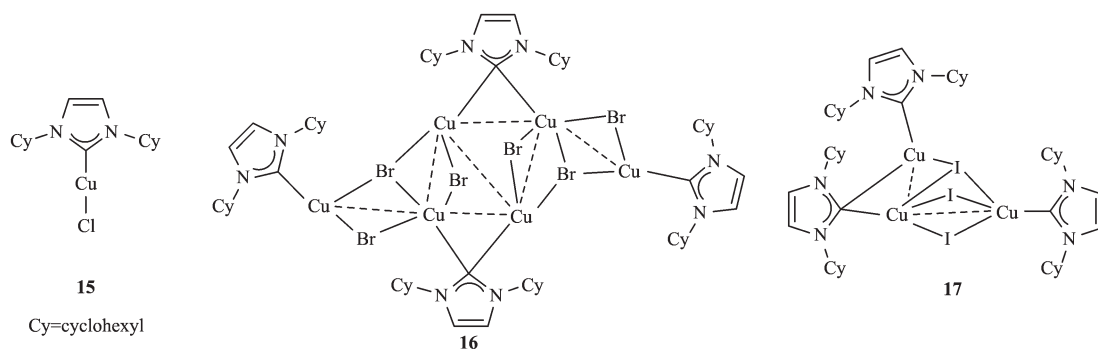
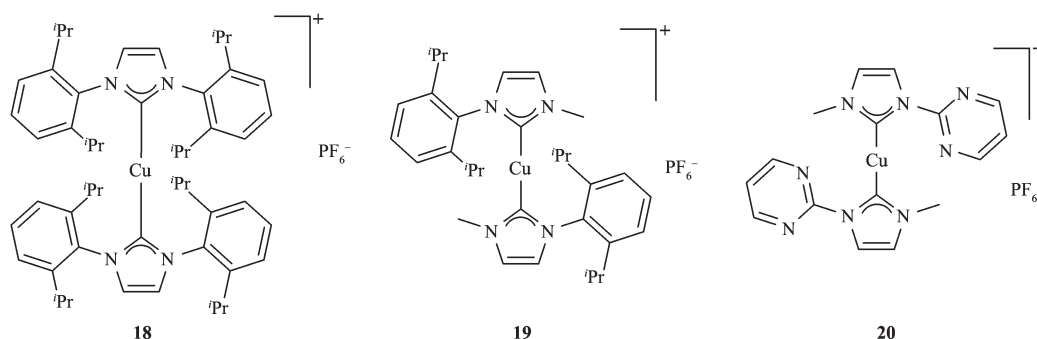
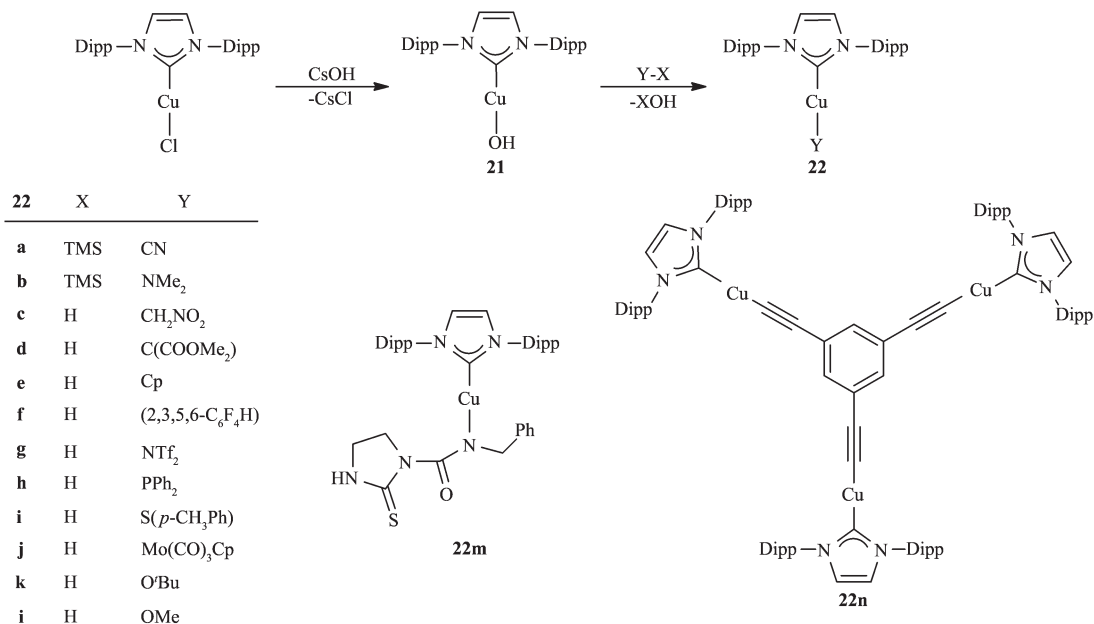
由于 NHC 配体与中心铜原子之间形成了较强的 σ - π 电子受授配键,因此 Cu-NHC 化合物的稳定性比一般的铜配合物强,但是一些 Cu-NHC 化合物在空气中也会发生卡宾碳的氧化^[16]、配体的分解^[19]或者金属中心的氧化^[13]而不稳定。一般来说,Cu-NHC 化合物在固体状态比溶液中稳定。增大卡宾配体的位阻有利于化合物的稳定。官能团化 NHC 配体因为有杂原子官能团参与配位,对化合物的稳定也是有利的。

2.1 单核 Cu-NHC 化合物

常见的单核 Cu-NHCs 有 $[(\text{NHC})\text{CuX}]$ ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$)、 $[\text{Cu}(\text{NHC})_2]^+$ 、 $[\text{Cu}(\text{NHC})\text{L}]$ (L 为配位负离子)等结构类型。

$[(\text{NHC})\text{CuX}]$ ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) 类型化合物在铜卡宾家族中占据重要地位,而该类型的二价铜化合物 $[(\text{NHC})\text{CuX}_2]$ 由于不稳定而并不存在^[20]。在 $[(\text{NHC})\text{CuX}]$ 结构中,金属中心与配位原子形成了线性的构型。卤离子对化合物的分子结构有显著影响, $[(\text{NHC})\text{CuCl}]$ 类型化合物一般以单体形式存在,而部分 $[(\text{NHC})\text{CuBr}]$ 以及许多 $[(\text{NHC})\text{CuI}]$ 类型化合物可能以二聚体甚至多聚体形式结晶存在。如图式 2 所示, $[(\text{ICy})\text{CuCl}]$ 是以单体形式的分子结构存在,而 $[(\text{ICy})\text{CuBr}]$ 、 $[(\text{ICy})\text{CuI}]$ 则由于卤离子桥联配位而分别以复杂的四聚体和三聚体形式存在,而且分子中,NHC 不仅以端配位基形式配位,还可以作为桥联基同时与两个铜中心配位,形成了罕见而独特的三中心两电子结构^[21]。

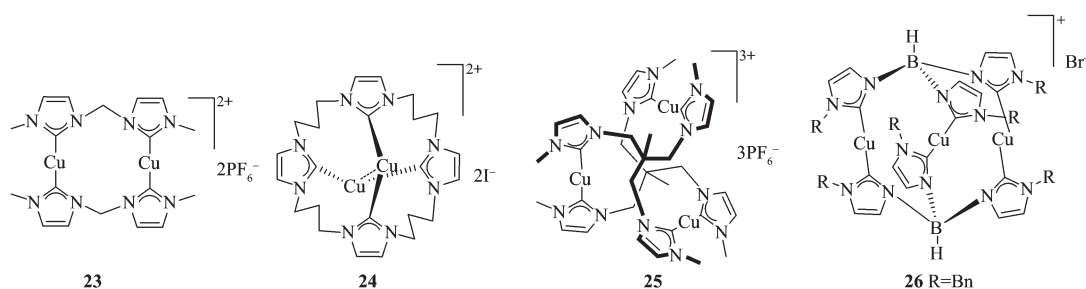
离子型单核铜化合物 $[\text{Cu}(\text{NHC})_2]^+$ 也较为常见,

图式 2 $[(\text{NHC})\text{CuX}] (\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I})$ 类型化合物Scheme 2 $[(\text{NHC})\text{CuX}] (\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I})$ complexes图式 3 $[\text{Cu}(\text{NHC})_2]^+$ 型化合物Scheme 3 Copper complexes containing $[\text{Cu}(\text{NHC})_2]^+$ core图式 4 $[(\text{NHC})\text{CuL}]$ 类型化合物Scheme 4 $[(\text{NHC})\text{CuL}]$ complexes

2 个卡宾配体与铜中心近似线性配位。如图式 3 所示,为了减少空间位阻,含大体积 IPr 配体的化合物 $[\text{Cu}(\text{IPr})_2](\text{PF}_6)$ 的 2 个卡宾环相互交叉,Cu-NHC 键长为 0.193 nm^[22];而化合物 **19**^[23]、**20**^[16]由于卡宾配体中只有一侧含大体积 *N*-取代基,因此结构中 2 个卡宾

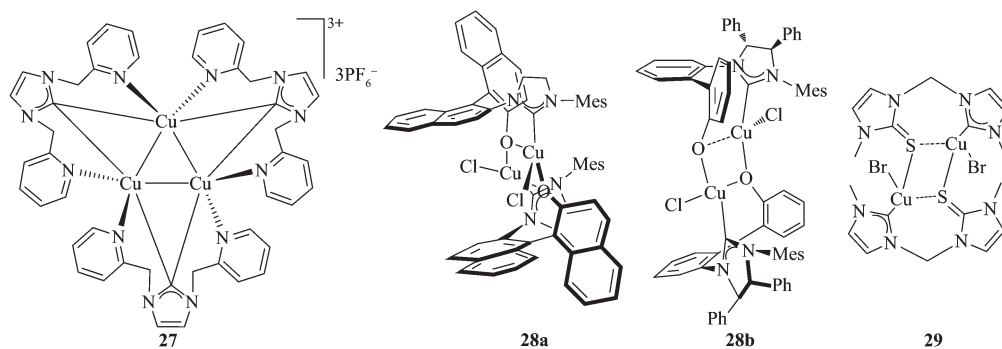
环共平面,Cu-NHC 键长也相对较短,分别为 0.187 和 0.191 nm。

此外, $[(\text{NHC})\text{CuL}]$ (L 为配位阴离子)类型化合物的种类也非常丰富,比如 Nolan 等^[24]利用 CsOH 与 $[(\text{IPr})\text{CuCl}]$ 反应得到了 $[(\text{IPr})\text{Cu}(\text{OH})]$,而 $[(\text{IPr})\text{Cu}(\text{OH})]$



图式 5 含多齿卡宾配体的多核 Cu-NHC 化合物

Scheme 5 Multi-nuclear Cu-NHCs bearing poly-carbene ligands



图式 6 含 N, O, S 官能团的多核 Cu-NHC 化合物

Scheme 6 Multi-nuclear Cu-NHC complexes with N-, O-, S- donors

具有很强的亲电反应性,可以活化 C-H、N-H、P-H、O-H、S-H、Mo-H、Si-C、Si-N 键,得到相应的化合物(图式 4)。

2.2 多核 Cu-NHC 化合物

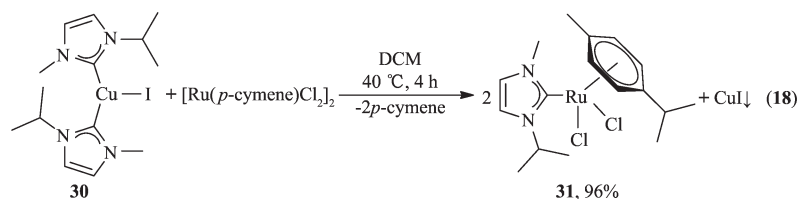
多核 Cu-NHCs 的形成往往需要配体含有多个配位点,按照配体性质,可以分为含多卡宾配体的多核 Cu 化合物和含 N、O、S 等基团官能团化的多核 Cu 化合物。

如图式 5 所示,双核铜化合物 **23**^[19]由双卡宾配体构建,每 1 个铜分别与 2 个卡宾配位,2 个铜原子之间的距离约为 0.335 nm,2 个金属中心和配体形成了 1 种大环结构。双核 Cu(I)化合物 **24**^[25]含有 1 个四卡宾配体,每 1 个铜原子处于直线型的两配位几何构型,2 个 NHC-Cu-NHC 单元相互垂直,大环卡宾配体使得金属中心之间距离变短,Cu-Cu 距离为 0.255 nm。三核铜化合物 **25**^[26]、**26**^[27]都是由两个三卡宾配体构建,结构中的 3 个 NHC-Cu-NHC 单元也形成近似直线的构型。

多核 Cu-NHCs 的另一类由含 N、O、S 等配位基团官能团化的 NHC 配体构建,如图式 6 所示,化合物 **27**^[28]由 3 个双吡啶官能团化的 NHC 配体构建,含有 1 个独特的三角形 Cu₃ 核,Cu-Cu 之间的距离约为 0.251 nm。手性 Cu 化合物 **28a-b**^[29-30]的配体中含有酚官能团,2 个 Cu(II)中心由酚氧负离子桥联连接,Cu-O-Cu-O 形成了近似平行四边形的构型,**28b**中金属中心之间的距离为 0.309 nm。化合物 **29**^[31]的配体中含有咪唑啉硫酮官能团,形成了近似平行四边形的 Cu-S-Cu-S 环,Cu-Cu 之间距离为 0.296 nm。

3 Cu-NHCs 转移卡宾活性及其在合成 M-NHCs 中的应用

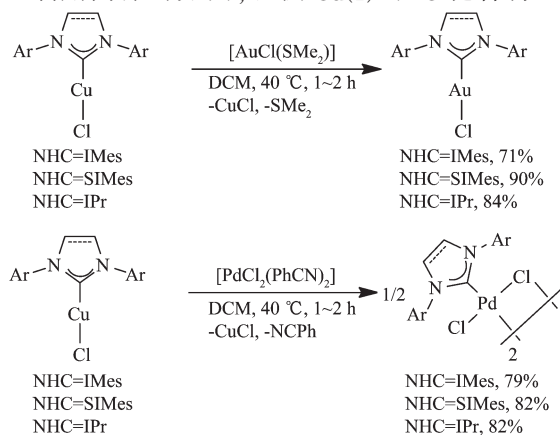
与其同族的 Ag 不同,Cu-NHC 化合物转移 NHC 配体活性的研究较少。2009 年 Albrecht 等^[23]报道了 Cu-NHC 的第一例金属交换反应(式 **18**),他们发现将 Cu(I)-NHC(**30**)与[Ru(p-cymene)Cl₂]₂ 在二氯甲



烷中加热,很快即有 CuI 沉淀生成,同时几乎定量得到相应的 Ru(II)-NHC 产物 **31**。

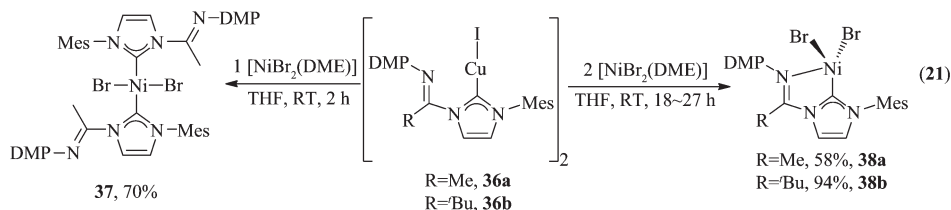
考虑到上述利用游离卡宾配位反应制备铜卡宾 **30** 的不便性,2010 年 Cazin 等^[32]利用 Cu₂O 简便制备 Cu(I)-NHCs,并系统研究了它们转移卡宾的反应活性(图式 7);他们发现[(NHC)CuCl]类型的铜卡宾能顺利地与[AuCl(SMe₂)₂],[PdCl₂(PhCN)₂]发生金属交换反应,以较高的产率得到相应的 Au(I)、Pd(II)-NHC 产物,而这些化合物常用于催化一些重要的有机反应。

利用同样的方法,双核 Cu(I)-NHC 化合物也能

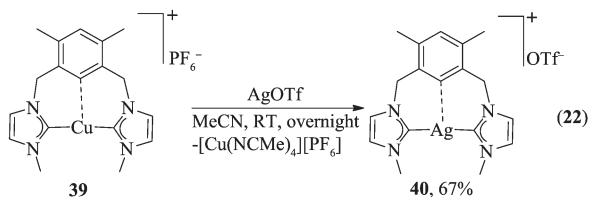


图式 7 NHC 从 Cu(I) 转移到 Au(I)、Pd(II)

Scheme 7 NHC transfer Cu(I) to Au(I) and Pd(II)

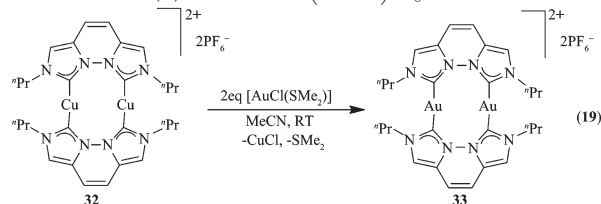


有趣的是,Cu(I)-NHCs 有时也能发生逆交换反应,如式 **22** 所示^[35],Cu(I)-NHC(**39**)能与 AgOTf 顺利反应,以 67%的产率得到相应的银卡宾化合物 **40**;而用其咪唑盐与 Ag₂O 原位脱质子反应并不能得到该银卡宾化合物。

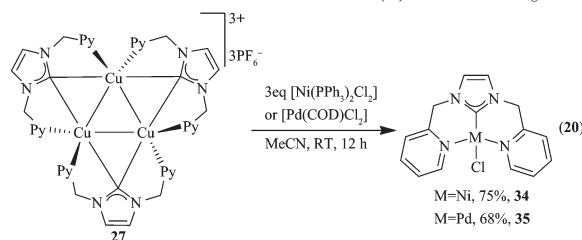


特殊地,含大体积侧链基 *N*-杂环卡宾铜化合物的金属交换反应可能受空间位阻的影响而不能进行^[36]。虽然一价铜卡宾的转移卡宾反应活性已被证实,但是作为铜卡宾家族中另一重要成员的二价铜

与[AuCl(SMe₂)₂]在乙腈中发生金属交换反应合成相应的双核 Au(I)-NHC 产物(式 **19**)^[33]。



此外,NHC 也能从 Cu(I)转移到 Ni(II)。如式 **20** 所示^[28],三核 Cu(I)-NHC 化合物能与[(Ni(PPh₃)₂Cl₂)]发生金属交换反应得到相应的钳形单核 Ni(II)-NHC 产物。



需要注意的是,金属交换反应的产物可能因金属前体与 Cu-NHCs 比例不同而异。如式 **21** 所示^[34],当使用 1 倍物质的量的[NiBr₂(DME)]与铜卡宾化合物 **36a** 金属交换反应,得到的是双卡宾的镍化合物 **37**;而当使用 2 倍物质的量的[NiBr₂(DME)]与铜卡宾化合物 **36a~b** 反应时,得到的则是单卡宾的镍化合物 **38a~b**。

卡宾的转移卡宾反应活性到目前为止仍未被研究。考虑到 Cu(I)-NHCs 价格低廉且易于制备,因此它们可能是传统银卡宾转移试剂很好的补充与替代。

4 Cu-NHC 化合物在催化反应中的应用

早在 2001 年 Woodward 等^[37]首次报道了 *N*-杂环卡宾配体参与的铜催化反应,由于 Cu-NHC 化合物易于制备,价廉低毒,结构多样且易于修饰,此后被广泛用于各种有机反应^[38]。

4.1 催化活化 CO₂

二氧化碳作为丰富廉价的碳源和一种温室气体而引起人们广泛的关注。由于其化学惰性,CO₂ 活化和转化应用也是非常具有挑战的课题。尽管 Cu-

NHCs 催化的 CO_2 参与的有机反应刚刚兴起,但是目前已经取得了一些重要的进展,包括 C-B、C-H、N-H 键在温和条件下的羧化反应。

(1) C-B 键的羧化反应

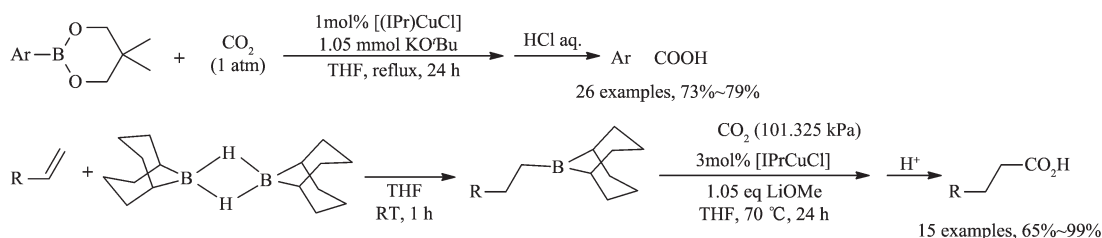
如图式 8 所示,Hou 等^[39-40]系统研究了 C_{sp^2} -B 和 C_{sp^3} -B 键的羧化反应,以 1mol% [(IPr)CuCl] (**2**) 为催化剂,KO'Bu 为碱,在回流的 THF 中,多种芳基或烯基硼酸酯都能与 101.325 kPa 的 CO_2 反应,以中等到优秀的产率合成得到相应的羧酸产物,反应的底物适用范围广。相似的反应条件下,以 3mol% [(IPr)CuCl] (**2**) 为催化剂,硼烷也能与 CO_2 反应,反应具有官能团容忍性强的优点;但是受底物位阻的影响明显,增大底物位阻,其反应活性急剧下降。

(2) C-H 或 N-H 键的羧化反应

2010 年 Nolan^[41]和 Hou^[42]课题组分别各自独立报道了铜卡宾催化的 C_{sp^2} -H 键羧化反应,Nolan 课

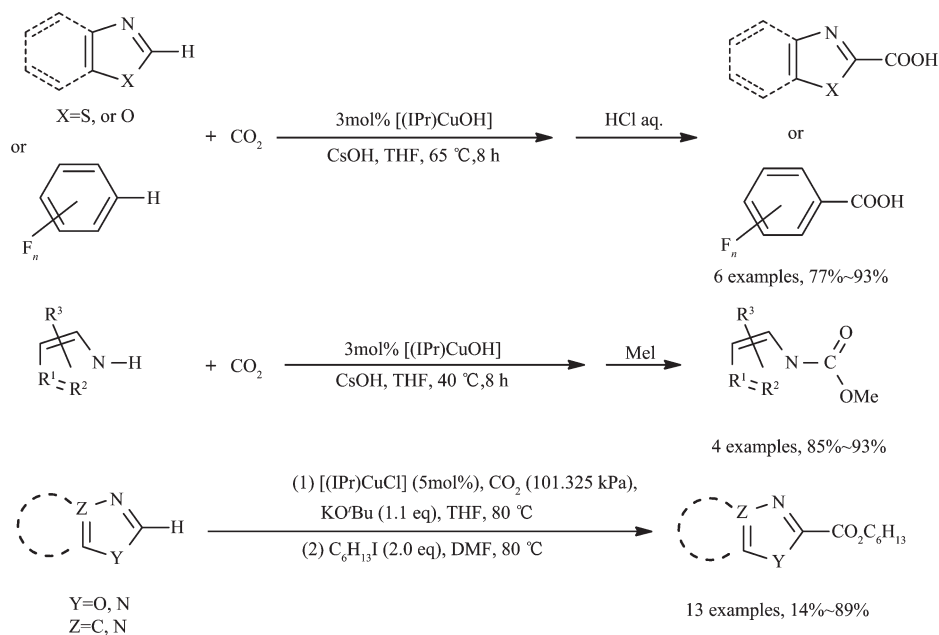
题组还对 N_{sp^2} -H 键的羧化反应进行了研究(图式 9)。以 [(IPr)CuOH] (**21**) 为催化剂,唑类底物的 C2-H、多氟芳烃的 C-H 以及唑类底物的 N-H 键都能被活化,以较高的产率得到相应的羧化产物。他们发现底物的活性 CH 或 NH 应该有合适的酸性, $\text{p}K_a$ 值要小于 27.7。Hou 等^[40]则以 [(IPr)CuCl] (**2**) 为催化剂,KO'Bu 为碱,也能实现杂环类化合物 C2-H 键的羧化反应,生成的羧酸盐再与碘代正己烷反应得到了一系列羧酸酯产物,他们认为反应的催化活性物种为 [(IPr)CuO'Bu]。

Cu(I)-NHCs 也能催化 C_{sp^3} -H 键的羧化反应,2010 年 Zhang^[43]和 Lu^[44]几乎同一时间分别各自报到了该方面的研究工作。Zhang 等以一种聚合 Cu(I)-NHC 化合物 $\text{P}(\text{NHC})_{0.5}(\text{NHC-Cu})_{0.5}$ 为催化剂,以碳酸盐为碱,端炔烃能与 101.325 kPa 的 CO_2 在室温 DMF 中顺利反应,酸化后得到一系列的丙炔酸产物



图式 8 [(IPr)CuCl]催化的 C_{sp^2} -B、 C_{sp^3} -B 键的羧化反应

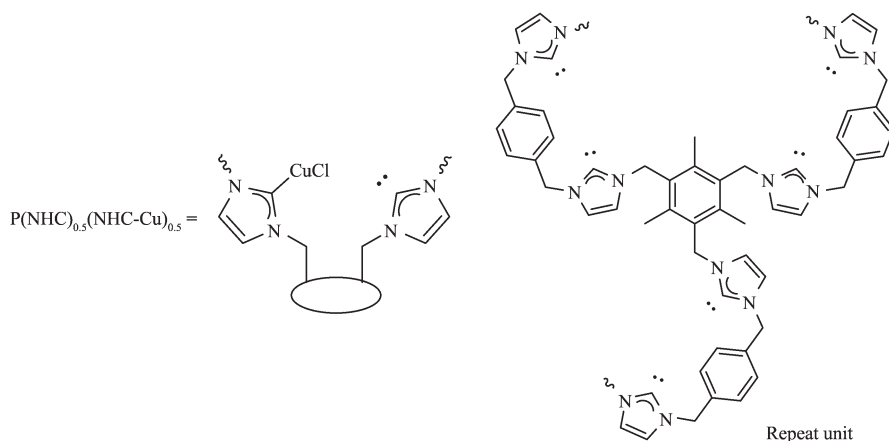
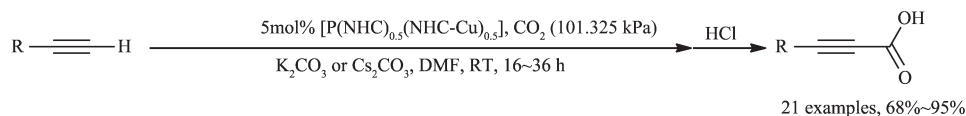
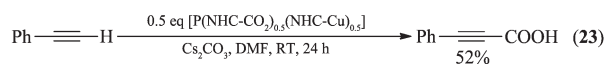
Scheme 8 [(IPr)CuCl]-catalyzed carboxylation of C_{sp^2} -B, C_{sp^3} -B bonds



图式 9 Cu-NHC 催化的 C_{sp^2} -H、 N_{sp^2} -H 键的羧化反应

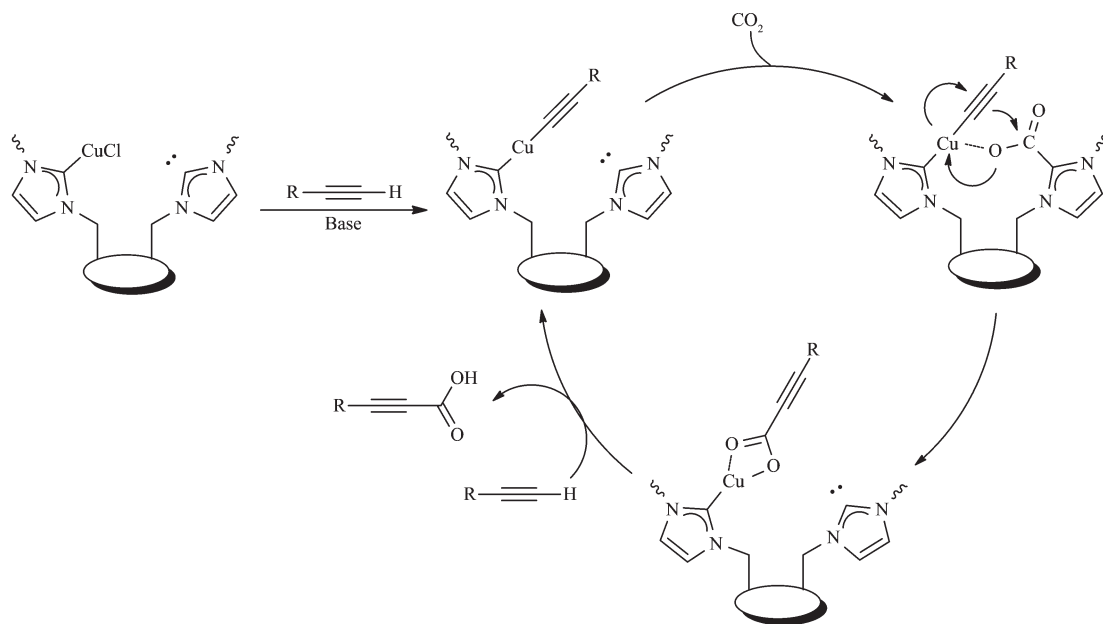
Scheme 9 Cu-NHC-catalyzed carboxylation of C_{sp^2} -H, N_{sp^2} -H bonds

(图式 10)。在催化剂 $\text{P}(\text{NHC})_{0.5}(\text{NHC-Cu})_{0.5}$ 中,有一半的卡宾与铜配位,而另外一半的卡宾仍为游离卡宾;他们发现当这些游离卡宾也与铜配位后,化合物的催化活性将显著降低。此外,先用 $\text{P}(\text{NHC})_{0.5}(\text{NHC-Cu})_{0.5}$ 与 CO_2 反应得到 $\text{P}(\text{NHC-CO}_2)_{0.5}(\text{NHC-Cu})_{0.5}$,再与苯乙炔进行化学计量的反应,能以 52% 的产率得到相应的羧酸产物(式 23)。由此可见,该化合物独特的结构是其显著催化活性的关键,结构中的游



图式 10 聚卡宾铜 $\text{P}(\text{NHC})_{0.5}(\text{NHC-Cu})_{0.5}$ 催化的 $\text{C}_{sp}\text{-H}$ 键的羧化反应

Scheme 10 Poly-NHC-Cu(I)-catalyzed $\text{C}_{sp}\text{-H}$ carboxylation



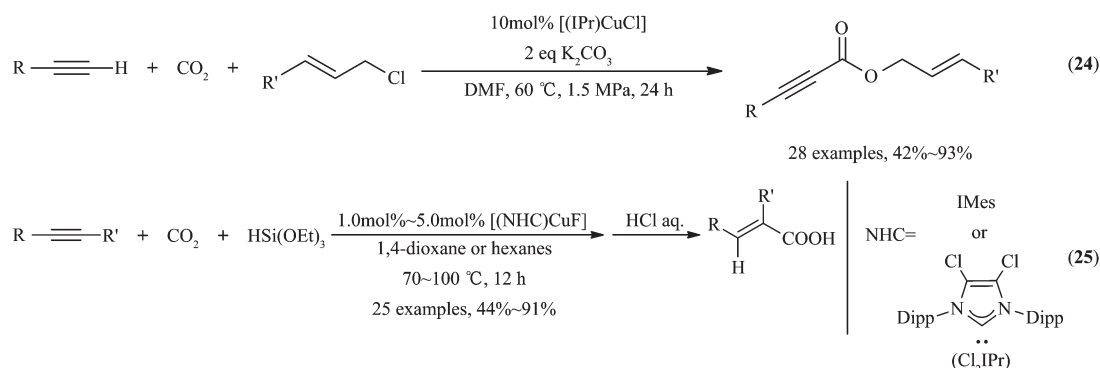
图式 11 聚卡宾铜 $\text{P}(\text{NHC})_{0.5}(\text{NHC-Cu})_{0.5}$ 催化 $\text{C}_{sp}\text{-H}$ 键羧化反应的可能机理

Scheme 11 Copper/carbene cocatalyzed mechanism for $\text{C}_{sp}\text{-H}$ carboxylation

离卡宾很可能作为有机催化剂来活化 CO_2 。基于这些推测,反应可能是游离卡宾有机催化与 Cu-NHC 金属催化协同作用的结果(图式 11)。

Lu 等^[44]也研究了卡宾铜催化的 $\text{C}_{sp}\text{-H}$ 键的羧化反应(式 24),以 $[(\text{IPr})\text{CuCl}]$ (2)为催化剂, K_2CO_3 为碱,端炔、 CO_2 取代烯丙基氯化物在温和条件下一锅反应,可以得到一系列的炔基酸烯丙酯,而且催化剂可以通过柱色谱分离回收。反应底物适用范围广,但是含有杂环的端炔底物不适用于该反应。

(3) 其它活化 CO_2 的反应



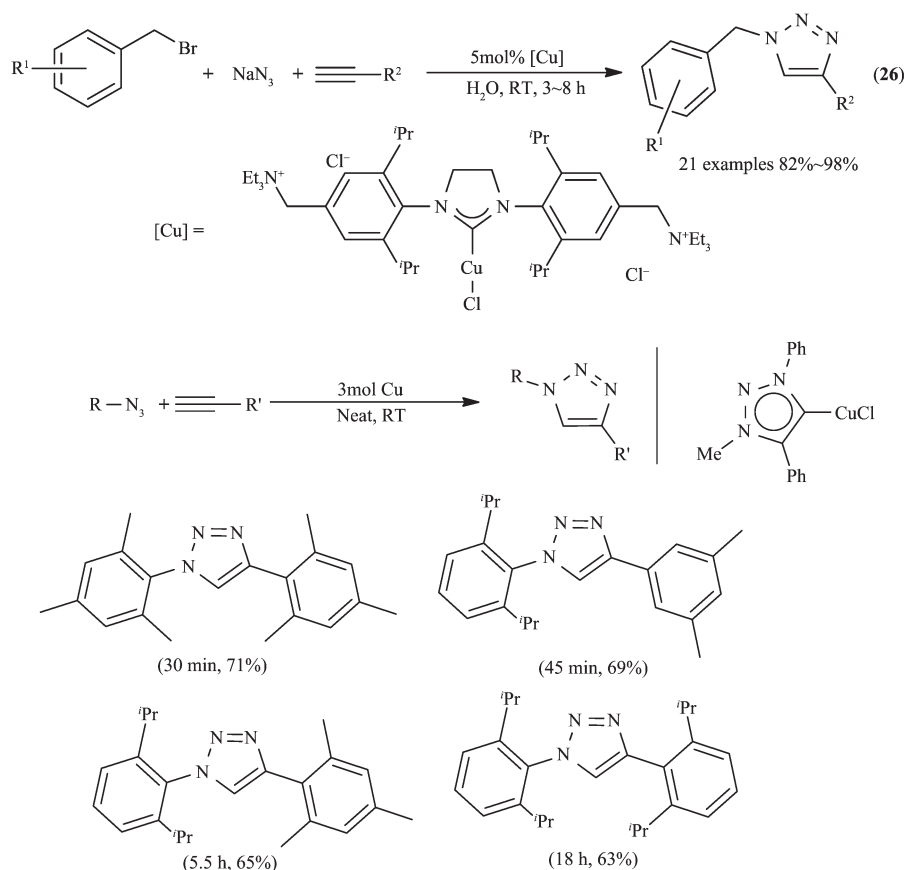
2011 年 Tsuji 等^[45]报道了 Cu(I)-NHC 催化的炔烃的氢化羧化反应(式 25);以[(NHC)CuF]化合物为催化剂,HSi(OEt)₃为还原剂,内炔能与 CO₂ 顺利反应,经酸化得到相应的烯丙基羧酸衍生产物。而端炔底物因发生加成反应生成烯烃副产物而没有实用价值。

4.2 催化炔烃与叠氮的环加成反应

到目前为止,Cu-NHC 化合物在炔烃与叠氮的环加成反应(CuAAC)中已经取得了成功的应用^[46],近年来,开发高效的 Cu-NHC 催化剂仍是该领域的

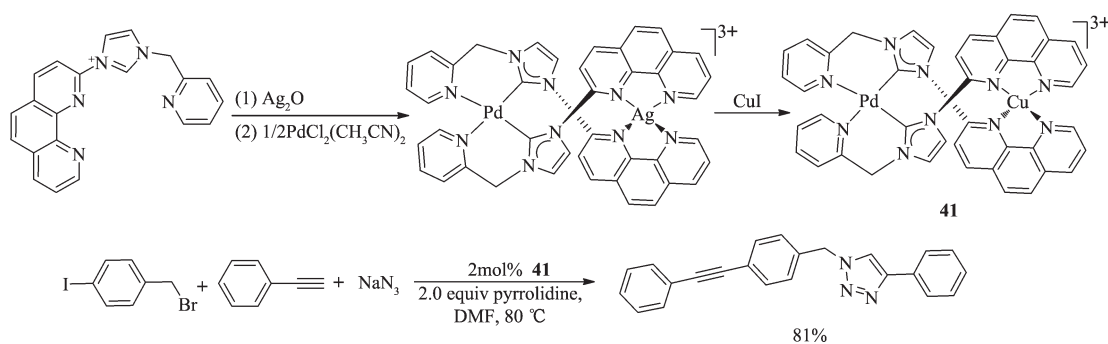
研究热点。Li 等^[47]则利用铵盐修饰的 *N*-杂环卡宾 Cu 化合物催化苄基溴化物、叠氮化钠、炔烃三组分一锅法水相 CuAAC 反应,反应具有快速、产率高的优点,催化剂可至少循环使用 5 次,活性无明显降低(式 26)。

Fukuzawa 等^[48]则发现 1,2,3-三唑卡宾配体是 CuAAC 反应中一种极为有效的配体,其 Cu(I)化合物能催化大位阻的叠氮底物与大位阻的炔烃底物无溶剂条件下顺利反应,反应具有时间短且产率较高的优点(图式 12)。



图式 12 Cu-NHC 催化大位阻叠氮、炔烃底物之间的 CuAAC 反应

Scheme 12 Click reactions between both sterically hindered azides and alkynes

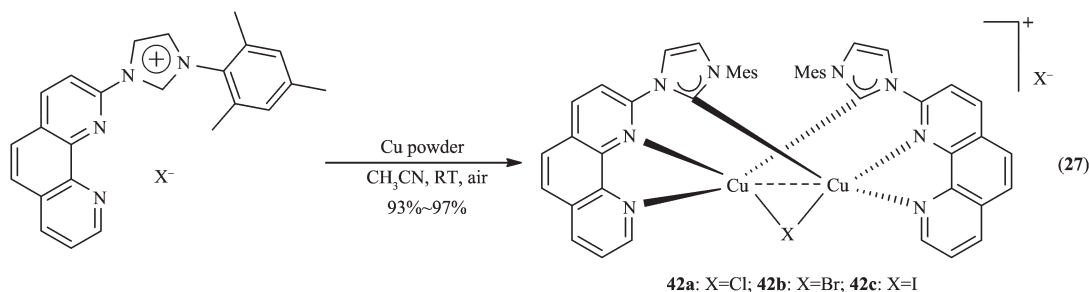


图式 13 异核双金属 Cu/Pd 化合物催化 CuAAC/Sonogashira 串联反应

Scheme 13 Heterobimetallic Cu/Pd complex-catalyzed tandem CuAAC/Sonogashira reaction

我们将邻菲罗啉官能团化的咪唑盐通过金属交换反应合成了异核双金属的钯-铜卡宾化合物 (**41**), 其中钯与 2 个卡宾碳原子配位, 而 Cu(I) 只与 2 个邻菲罗啉配位(图式 13)^[49]。该双金属化合物可以成功地催化对碘苄基溴与叠氮化钠和端炔的 Sonogashira/CuAAC 串联反应, 一锅法构造多个化学键, 反应条件温和且收率高。

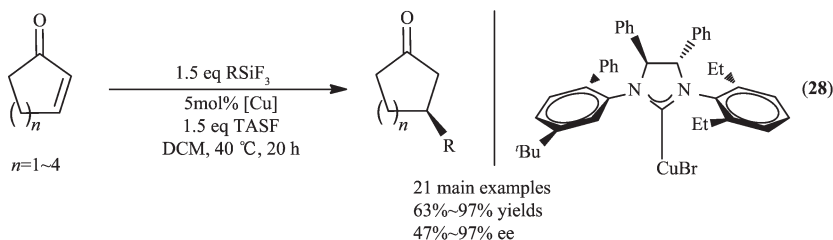
另外我们还发现双核的铜卡宾化合物 **42a~c** 具有比单核铜卡宾催化剂更高的催化活性^[50]。在相同反应条件下, 对苯乙炔和苄基叠氮的环加成反应, 在 [(IMes)CuCl] 用量 0.10 mol% 时, 产率仅 3%, 而双核铜在用量 0.05 mol% 时, 反应的产率可达 89% 以上。该铜化合物均可由咪唑盐与铜粉在室温下反应得到(式 27)。



4.3 催化共轭加成反应

Cu-NHC 催化剂也应用于 α,β -不饱和化合物的共轭加成反应中, 如式 28 所示^[51], 该手性 Cu(I)-NHC 化合物可以高效催化各种芳基或烯基硅烷对

环烯酮的共轭加成反应, 立体选择性地得到 1,4-加成产物。该类反应也常使用原位产生的 Cu-NHCs 作催化剂。开发新的催化剂, 提高反应的对映选择性仍是待解决的问题。



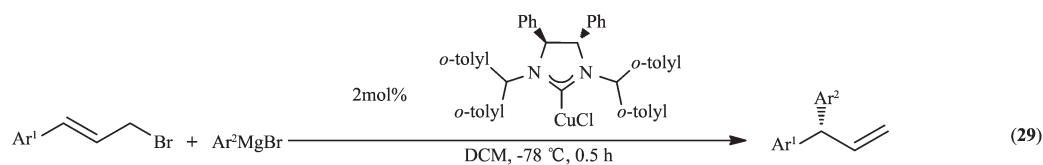
4.4 催化烯丙基参与的反应

(1) 催化烯丙基及其类似物的取代反应

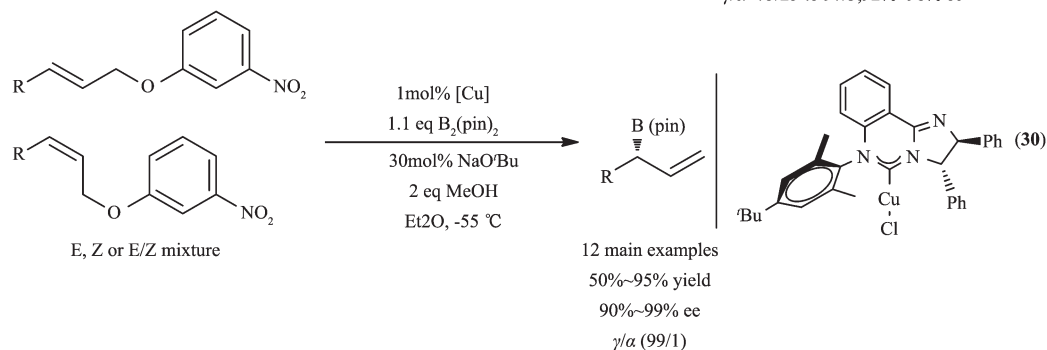
Cu-NHC 化合物能够催化有机金属试剂 (镁、锌、铝、硼试剂) 对烯丙基衍生物物的选择性取代反应。如式 29 所示^[52], 以大位阻的手性 Cu(I)-NHC 化合物为催化剂, 芳基格氏试剂能够对肉桂基溴化物选择性的取代, 得到二芳基乙烯基甲烷产物, γ -选择性高达 97%, ee 值高达 98%。

如式 30 所示^[53], 一种大位阻的手性 Cu(I)-NHC 化合物可以很好地催化烯丙基芳基醚与硼酸频哪酯二聚物的反应, 特别地, 产物的构型不受烯烃底物顺/反构型的影响。

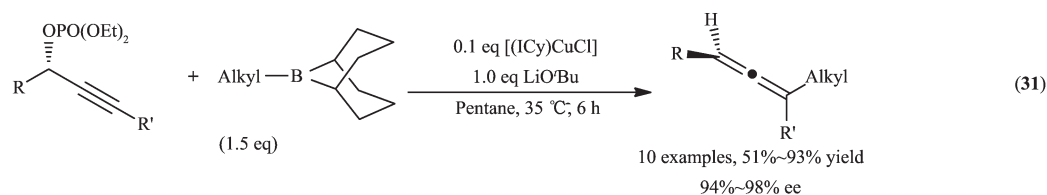
最近, [(ICy)CuCl] (**15**) 催化的炔丙基磷酸酯的 S_N2'-选择性芳基化及烷基化反应被报道, 立体选择性地产生三取代的联烯产物, 烷基硼烷或者芳基硼酸酯分别是很好的烷基化和芳基化试剂(式 31~32)^[54]。



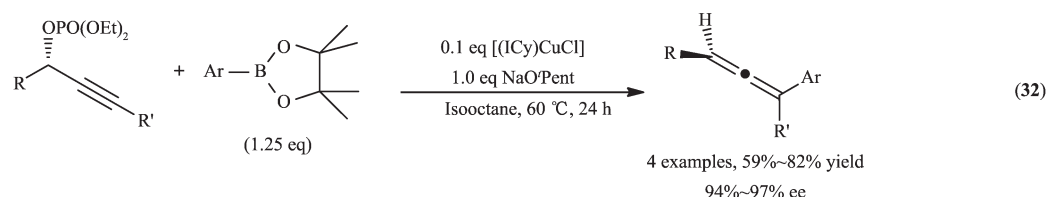
γ-product
15 examples, 68%~99% yield
γ/α=75/25 to 97/3, 92%~98% ee



12 main examples
50%~95% yield
90%~99% ee
γ/α (99/1)



10 examples, 51%~93% yield
94%~98% ee

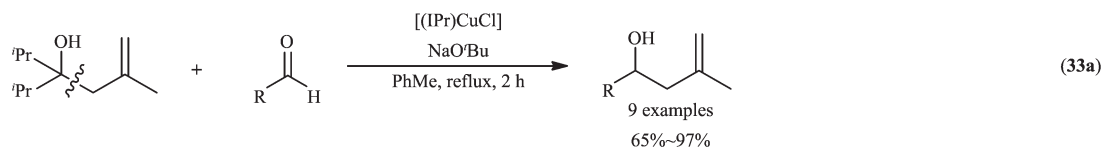


4 examples, 59%~82% yield
94%~97% ee

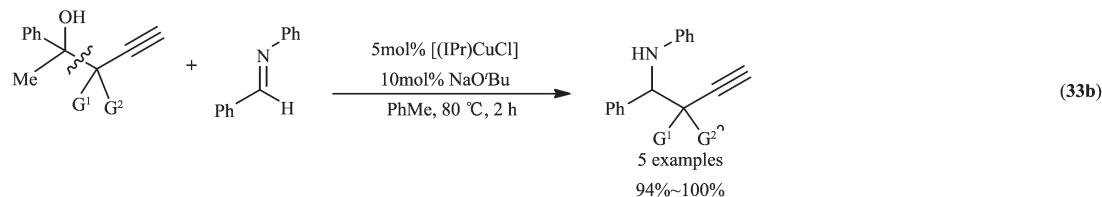
(2) 醛或亚胺的烯丙基化反应

在 NaO'Bu 的存在下, [(IPr)CuCl] (2) 可以促使烯丙基叔醇发生 C_{sp}³-C_{sp}³ 键的断裂, 原位产生烯丙基铜

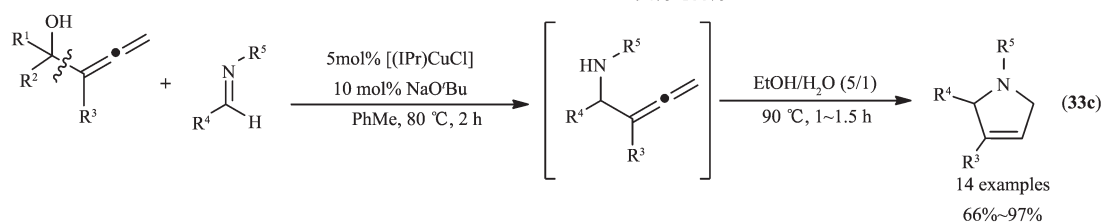
物种, 能够与醛或亚胺底物发生烯丙基化反应 (式 33a)^[55]。同样地, 该催化体系也适用于亚胺底物的炔丙基化和联烯化反应 (式 33b~c)。



9 examples
65%~97%



5 examples
94%~100%



14 examples
66%~97%

4.5 催化不饱和键的硼化反应

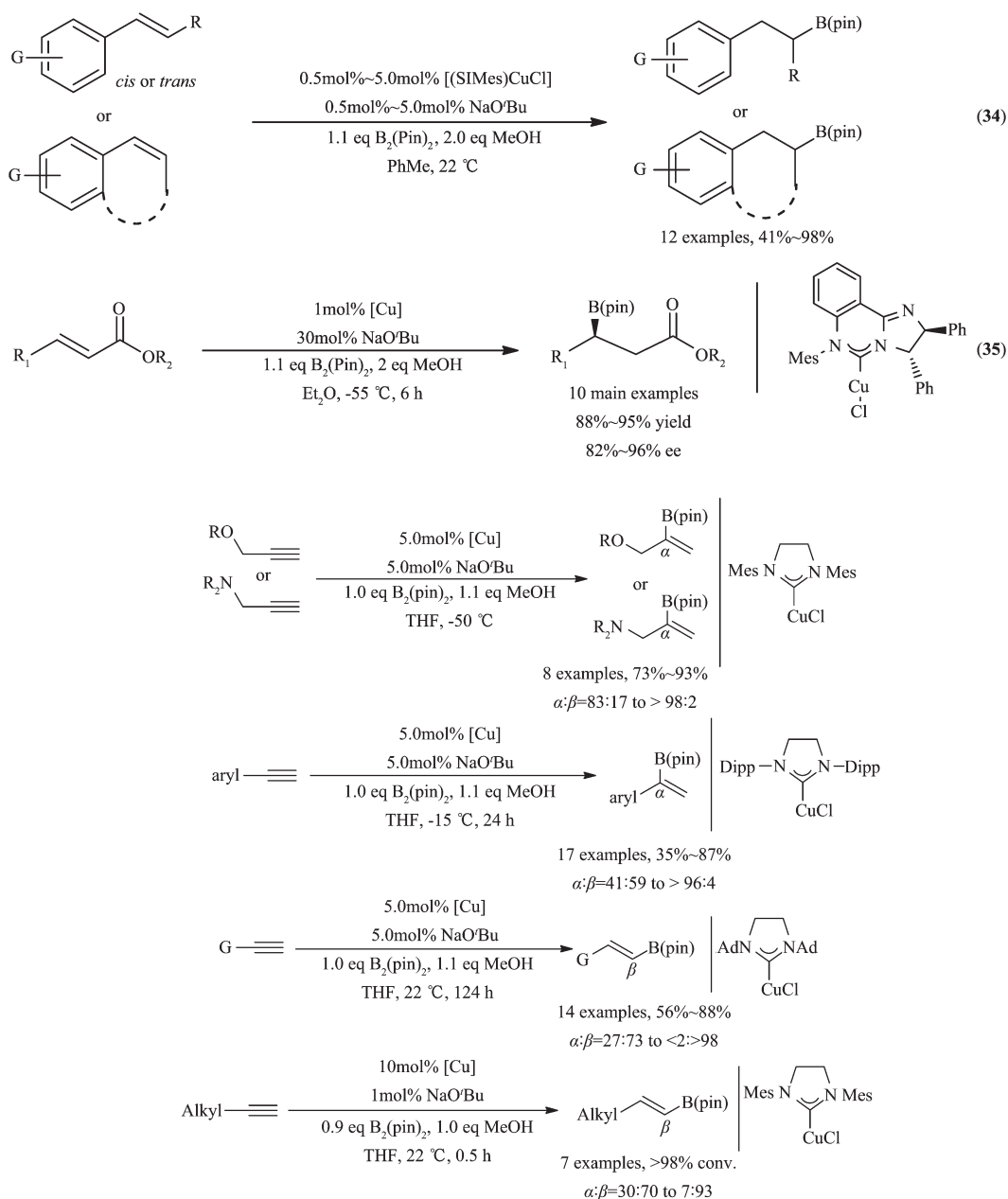
(1) 催化硼氢化等相关反应

如式 34 所示, Hoveyda 等^[56]研究了内烯烃的硼氢化反应, 在 Cu(I)-NHC 的催化下, 各种环状或非环状芳基烯烃都能与双联频哪醇硼酸酯反应。特殊地, 反应的内烯烃底物必须是芳基取代的烯烃。

如式 35 所示^[57], 手性六元卡宾铜化合物能催化双联频哪醇硼酸酯对 α, β -不饱和酯的 β -硼化反应, 以 88% 以上的产率、82% 以上的 ee 值得到相应的硼氢化产物, 该催化剂具有很高的活性, TON 值可达

10 000。

Cu(I)-NHC 也能催化端炔的硼氢化反应 (图式 14)^[58], 但是位点选择性较为复杂, 其中炔丙基醚或炔丙基胺在 [(SIMes)CuCl] 催化下, α -硼化的产物占优势; 芳基端炔在 [(SIPr)CuCl] 催化下, 也主要发生 α -硼化; 而烷基端炔在 [(SIMes)CuCl] 催化下, 主要发生 β -硼化; 当使用 [(SIAd)CuCl] 为催化剂时, 也主要是生成 β -硼化产物。进一步的理论计算表明, 反应的决速步在于炔烃与 NHC-Cu-B(pin) 物种的配位反应, 因此反应的位点选择性将同时受催化剂中卡宾



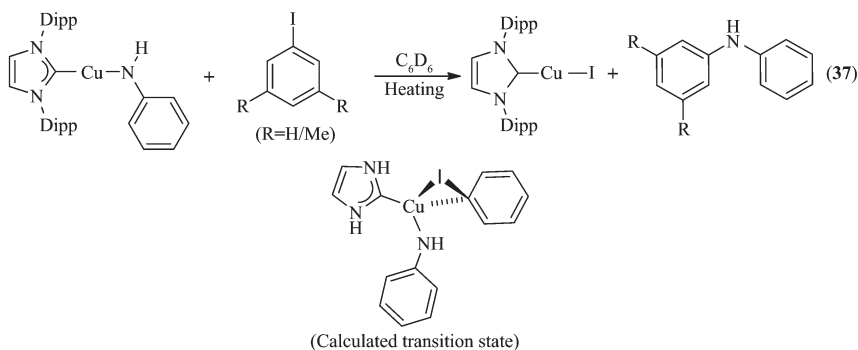
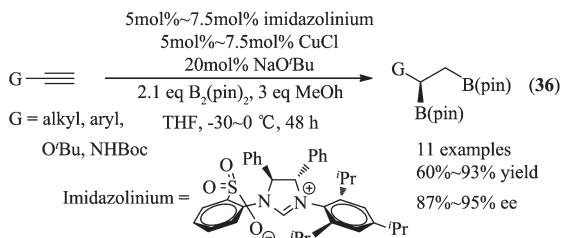
图式 14 Cu(I)-NHC 催化的各种端炔的硼氢化反应

Scheme 14 α/β Site-selective NHC-Cu(I)-catalyzed hydroborations of terminal alkynes

配体与炔烃底物空间位阻影响。

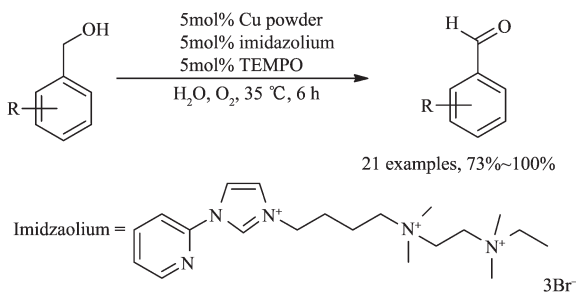
(2) 双硼化反应

上述图式 14 中的乙烯基硼酸酯产物还能在 Cu(I)-NHC 催化下发生进一步的硼氢化反应; 因此当使用端炔与两当量的双联频哪醇硼酸酯反应时,



4.7 醇的氧化反应

醇的氧化制备醛酮化合物是有机化学中的基本反应, 其中空气是最经济绿色的氧化剂。我们将咪唑盐侧链引入亲水性基团合成了多种水溶性良好的咪唑盐, 这些咪唑盐在水中可直接与铜粉反应形成铜卡宾催化剂, 无需分离可以直接用于伯醇的水相选择性氧化。带有各种取代基的苄醇在 TEMPO(2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物)存在下均可以氧化为相应的醛, 但是该催化剂不适用于脂肪醇(图式 15)^[63]。如果将 TEMPO 直接接入卡宾的侧链, 与铜形成的催化剂则可用于芳香醇和脂肪醇的氧化反应, 在空气中反应 15 h, 醛的收率可高达 99% (式 38)^[64]。



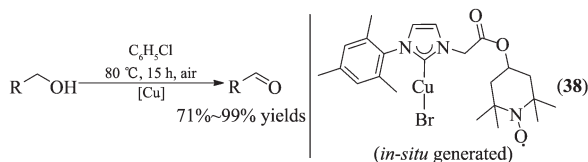
图式 15 Cu-NHC 用于水相催化苄醇氧化

Scheme 15 Cu-NHC catalyzed the oxidation of alcohol

以手性卡宾配体与 CuCl 为催化剂前体, 可以立体选择性地得到相应的 α,β -双硼化产物(式 36)^[59]。

4.6 偶联反应

Cu-NHC 化合物很少用于催化偶联反应, 在铜催化的 Ullmann 类型的 C-N/C-O 偶联反应或者 Sonogashira 交叉偶联反应中, 相对于传统的二胺等配体, N-杂环卡宾配体并未显示出明显的优势^[60-61]。如式 37 所示, 化学计量反应用于理解 Cu-NHC 催化的 C-N 偶联反应的机理, 卡宾铜胺基化合物与碘苯加热反应, 能得到相应的二苯胺产物, 理论计算表明反应包括氧化加成与还原消除的过程^[62]。



此外, Cu-NHCs 也能用于其它各种各样的有机反应, 如卡宾转移反应(包括环丙烷化反应^[65]、酮化合物的亚甲基化成烯反应^[66]等), 酮化合物的氢化硅烷化反应^[67], 炔烃、醛、胺三组分无溶剂合成炔丙胺的反应^[68]等。

综上所述, Cu-NHC 化合物的合成方法已相对完善, 尤其是利用咪唑盐与 Cu₂O 或者 Cu 粉直接反应的方法足够简便。同时 Cu-NHCs 的结构多样而且易于修饰, 这为其多功能的应用提供了重要的支撑。Cu(I)-NHC 化合物已被证明是有效的 NHC 配体转移试剂, NHC 可以从 Cu(I) 转移到 Ru(II), Ni(II), Pd(II) 以及 Au(I) 上, 而这些过渡金属的卡宾化合物在有机合成中有重要的作用, 因此使用廉价易得的铜卡宾用作 NHC 转移试剂就显得非常有意义。由于 Cu-NHC 化合物独特的特点, 其在均相催化、不对称催化反应中的作用愈加凸显, 尤其是含有大体积卡宾配体的 [(NHC)CuCl] 类型化合物是很多重要有机反应极为有效的催化剂(前体), 它们已经成为

可供人们选用的催化剂宝库,也许在不久的将来,Cu-NHC 化合物在药物合成等精细化学品工业也大有作为。同时我们也注意到 Cu-NHCs 除催化外的应用研究相对较少,相信随着研究的深入,Cu-NHCs 也必将在发光材料、金属药物等多个领域取得突破。

参考文献:

- [1] Arduengo A J, Dias H V R, Calabrese J C, et al. *Organometallics*, **1993**,**12**(9):3405-3409
- [2] Jurkauskas V, Sadighi J P, Buchwald S L. *Org. Lett.*, **2003**,**5**(14):2417-2420
- [3] Arnold P L, Scarisbrick A C, Blake A J, et al. *Chem. Commun.*, **2001**:2340-2341
- [4] Tulloch A A D, Danopoulos A A, Kleinhenz, S, et al. *Organometallics*, **2001**,**20**(10):2027-2031
- [5] Citadelle C A, Nouy E L, Bisaro F, et al. *Dalton Trans.*, **2010**, **39**(19):4489-4491
- [6] Gischig S, Togni A. *Organometallics*, **2005**,**24**(2):203-205
- [7] Danopoulos A A, Cole P, Downing S P, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2008**,**693**:3369-3374
- [8] Han X, Koh L L, Liu Z P, et al. *Organometallics*, **2010**,**29**(11): 2403-2405
- [9] Zanardi A, Novikov M A, Martin E, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**,**133**(51):20901-20913
- [10] Grandbois A, Mayer M, Bedard M, et al. *Chem. Eur. J.*, **2009**,**15**(38):9655-9659
- [11] Pawar G M, Bantu B, Weckesser J, et al. *Dalton Trans.*, **2009** (41):9043-9051
- [12] Gall T L, Baltatu S, Collins S K. *Synthesis*, **2011**(22):3687-3691
- [13] Liu B, Xia Q, Chen W. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**,**48** (30):5513-5516
- [14] Liu B, Liu B, Zhou Y, et al. *Organometallics*, **2010**,**29**(6): 1457-1464
- [15] Liu X, Pan S, Wu J, et al. *Organometallics*, **2013**,**32**(1):209-217
- [16] Liu B, Zhang Y, Xu D, et al. *Chem. Commun.*, **2011**,**47**(10): 2883-2885
- [17] Raubenheimer H G, Cronje S, Rooyen P H, et al. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1994**,**33**(6):672-673
- [18] Chun J, Jung G, Kim H J, et al. *Inorg. Chem.*, **2009**,**48**(14): 6353-6355
- [19] Sabiah S, Lee C S, Hwang W S, et al. *Organometallics*, **2010**,**29**(2):290-293
- [20] Kolychev E L, Shuntikov V V, Khrustalev V N, et al. *Dalton Trans.*, **2011**,**40**(12):3074-3076
- [21] Díez-González S, Escudero-Adán E C, Benet-Buchholz J, et al. *Dalton Trans.*, **2010**,**39**(32):7595-7606
- [22] Díez-González S, Scott N M, Nolan S P. *Organometallics*, **2006**,**25**(9):2355-2358
- [23] Venkatachalam G, Heckenroth M, Neels A, et al. *Helv. Chim. Acta*, **2009**,**92**(6):1034-1045
- [24] Fortman G C, Slawin A M Z, Nolan S P. *Organometallics*, **2010**,**29**(17):3966-3972
- [25] McKie R, Murphy J A, Park S R, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**,**46**(34):6525-6528
- [26] Hu X, Castro-Rodriguez I, Olsen K, et al. *Organometallics*, **2004**,**23**(4):755-764
- [27] Biffis A, Tubaro C, Scattolin E, et al. *Dalton Trans.*, **2009** (35):7223-7229
- [28] Chen C, Qiu H, Chen W. *J. Organomet. Chem.*, **2012**,**696** (26):4166-4172
- [29] Larsen A O, Leu W, Oberhuber C N, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**,**126**(36):11130-11131
- [30] Veldhuizen J J V, Campbell J E, Giudici R E, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**,**127**(18):6877-6882
- [31] Slivarichova M, Ahmad R, Kuo Y Y, et al. *Organometallics*, **2011**,**30**(17):4779-4787
- [32] Furst M R L, Cazin C S J. *Chem. Commun.*, **2010**,**46**(37): 6924-6925
- [33] Gierz V, Maichle-Mossmer C, Kunz D. *Organometallics*, **2012**,**31**(2):739-747
- [34] Badaj A C, Lavoie G G. *Organometallics*, **2012**,**31**(3):1103-1111
- [35] Liu X, Pattacini R, Deglmann P, et al. *Organometallics*, **2011**,**30**(12):3302-3310
- [36] Gomez-Suarez A, Ramon R S, Songis O, et al. *Organometallics*, **2011**,**30**(20):5463-5470
- [37] Fraser P K, Woodward S. *Tetrahedron Lett.*, **2001**,**42**(14): 2747-2749
- [38] Díez-González S, Nolan S P. *Synlett*, **2007**(14):2158-2167
- [39] Ohishi T, Nishiura M, Hou Z. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**,**47**(31):5792-5795
- [40] Ohishi T, Zhang L, Nishiura M, et al. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**,**50**(35):8114-8117
- [41] Boogaerts I I F, Fortman G C, Furst M R L, et al. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**,**49**(46): 8674-8677
- [42] Zhang L, Cheng J, Ohishi T, et al. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**,**49**(46):8670-8673
- [43] Yu D, Zhang Y. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2010**,**107**(47):20184-20189
- [44] Zhang W Z, Li W J, Zhang X, et al. *Org. Lett.*, **2010**,**12**(21): 4748-4751

- [45]Fujihara T, Xu T, Semba K, et al. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**,**50**:523-527(2)
- [46]Díez-González S, Nolan S P. *Aldrichimica Acta*, **2008**,**41**: 43-51
- [47]Wang W, Wu J, Xia C, et al. *Green Chem.*, **2011**,**13**(12): 3440-3445
- [48]Nakamura T, Terashima T, Ogata K, et al. *Org. Lett.*, **2011**, **13**(4):620-623
- [49]Gu S, Xu D, Chen W. *Dalton Trans.*, **2011**,**40**(7):1576-1583
- [50]Liu B, Chen C, zhang Y, et al. *Organometallics*, **2013**,**32**(19): 5451-5460
- [51]Lee K, Hoveyda A H. *J. Org. Chem.*, **2009**,**74**(12):4455-4462
- [52]Selim K B, Matsumoto Y, Yamada K, et al. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**,**48**(46):8733-8735
- [53]Park J K, Lackey H H, Ondrusek B A, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**,**133**(8):2410-2413
- [54]Uehling M R, Marionni S T, Lalic G. *Org. Lett.*, **2012**,**14**(1): 362-365
- [55]Sai M, Yorimitsu H, Oshima K. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**,**50**(14):3294-3298
- [56]Lee Y, Hoveyda A H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**,**131**(9):3160-3161
- [57]Park J K, Lackey H H, Rexford M D, et al. *Org. Lett.*, **2010**, **12**(21):5008-5011
- [58]Jang H, Zhugralin A R, Lee Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**,**133**(20):7859-7871
- [59]Lee Y, Jang H, Hoveyda A H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**,**131** (51):18234-18235
- [60]Tubaro C, Bifs A, Scattolin E, et al. *Tetrahedron*, **2008**,**64** (19):4187-4195
- [61]Ellul C E, Reed G, Mahon M F, et al. *Organometallics*, **2010**,**29**(18):4097-4104
- [62]Delp S A, Goj L A, Pouy M J, et al. *Organometallics*, **2011**, **30**(1):55-57
- [63]Chen C, Liu B, Chen W. *Synthesis*, **2013**,**45**:3387-3391
- [64]Liu X, Xia Q, Zhang Y, et al. *J. Org. Chem.*, **2013**,**78**(17): 8531-8536
- [65]Fructos M R, Belderrain T R, Nicasio M C, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**,**126**(35):10846-10847
- [66]Lebel H, Davi M, Díez-González S, et al. *J. Org. Chem.*, **2007**,**72**(1):144-149
- [67]Bantu B, Wang D, Wurst K, et al. *Tetrahedron*, **2005**,**61**(51): 12145-12152
- [68]Wang M, Li P, Wang L. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**(13):2255-2261