

Grubbs 催化剂合成研究进展

胡金金¹, 黄汉民², 左秀锦^{1*}

(1. 大连大学 环境与化学工程学院, 辽宁 大连 116622;

2. 中国科学院兰州化学物理研究所 羰基合成与选择氧化国家重点实验室, 甘肃 兰州 730000)

关键词: 烯烃复分解反应; Grubbs 催化剂; 合成

中图分类号: O643.32 文献标识码: A

烯烃复分解反应通过催化使两个烯烃碳碳双键断裂, 再重新组合形成新的碳碳双键, 是以烯烃作为底物构建碳碳双键的重要方法. 从反应类型来分, 烯烃复分解反应主要有: 关环复分解反应(RCM), 开环复分解聚合反应(ROMP), 交叉复分解反应(CM)及非环二烯复分解反应(ADMET). 在天然产物的全合成, 药物化学和材料科学中均有广泛应用. 催化剂的发展是烯烃复分解反应的关键, 多年以来, 寻找高效、高选择性的催化剂一直是烯烃复分解反应研究的焦点^[1-5]. Schrock 因合成了第一个具有明确结构的复分解反应催化剂——Ta 卡宾配合物[Ta(=CHCMe₃)Cl(PMe₃)(OCMe₃)₂]与开发实现了最实用的钌卡宾催化剂的 Grubbs, 揭示了烯烃复分解反应机理的 Chauvin 共同获得 2005 年度的诺贝尔化学奖.

最初的烯烃复分解反应催化剂主要是由过渡金属盐与主族烷基试剂或固体支撑底物混合形成, 该类型的催化体系成本低, 易得到, 已用于工业生产中. 然而这类催化体系反应条件苛刻, 需要较强的路易斯酸, 因而对很多官能团兼容性不好; 同时, 由于在催化体系中只有很少的活性物种形成, 使得烯烃复分解反应的引发和控制都较困难; 此外, 由于反应机理暂不明确, 因而进展缓慢^[6-7]. 20 世纪 60 年代中期到 70 年代末, 出现了结构明确的催化剂, 其中结构式为 (NAr)(OR¹)₂Mo=CHR (R=CMe₂Ph, R¹=C(CH₃)(CF₃)₂, Ar=2,6-*i*-Pr₂C₆H₃) 的钼类催化剂首先被广泛应用. 该类催化剂具有很高的催化活性, 但由于其催化剂金属中心的亲氧性, 使得它们对空气和水较敏感且对官能团的兼容

性差, 这些都限制了该类催化剂的推广应用^[8-9].

1992 年, 新型的钌乙炔基卡宾化合物 RuCl₂(=CHCH=CPh₂)(PPh₃)₂ 的发现, 打开了后过渡金属催化的烯烃复分解反应的大门. 该催化剂对空气、水及酸稳定, 且具有很好的官能团耐受性, 但是其催化活性较低, 只能引发张力较大的环烯烃的开环复分解聚合, 且由于合成催化剂的反应原料环丙烷的合成步骤繁琐, 限制了该催化剂的使用^[7,10]. 1995 年第一代 Grubbs 催化剂(图 1a) [(PCy₃)₂Cl₂Ru=CHPh] 的发现, 极大地推进了烯烃复分解反应的发展. 该催化剂不仅对氧和水有较强的耐受性, 而且具有良好的官能团兼容性, 同时催化活性也有很大的提高. 然而其热稳定性较差, 在较高的温度下易发生分解^[11-12]. 1998 年 Hoveyda 等^[13]在研究钌卡宾催化剂 [(PCy₃)₂Cl₂Ru=CHPh] 催化的苯乙烯醚生成苯并吡喃的机理时发现了螯合的钌卡宾催化剂 1b, 该催化剂可以回收再利用, 同时保持良好的催化活性, 然而底物适用性不是很好, 被称为第一代 Grubbs-Hoveyda 催化剂. 1999 年 Grubbs 等使用饱和的氮杂环卡宾 SIMes (SIMes=1, 3-双(三甲基苯基)-2-咪唑啉亚基) 取代其中的一个 PCy₃ 制得催化剂 [(PCy₃)(SIMes)Cl₂Ru=CHPh] (图 1c), 该催化剂不仅保持了第一代催化剂的优点, 同时提高了其热稳定性及催化活性. 在关环复分解反应中, 该催化剂的使用量只需要 0.05%; 而在开环复分解聚合反应中, 只需要 0.0001%^[7,14]. 2000 年 Hoveyda 等^[15]在第二代 Grubbs 催化剂中引入具有较大体积的亲核性异丙氧基螯合物配体(结构见图 1d), 合成了第二代 Grubbs-Hoveyda 催化

收稿日期: 2012-10-27; 修回日期: 2012-11-23.

作者简介: 胡金金, 女, 生于 1988 年, 硕士生.

* 通讯联系人, E-mail: zuoxiujin@dlu.edu.cn.

剂, 该催化剂不仅可以再回收利用, 同时底物的适用性得到了很大扩展.

随着钌卡宾催化剂在烯烃复分解反应中的广泛应用, 对它们的需求量也在增加, 简单高效的合成

方法一直是该领域研究的热点. 我们将对第一、第二代 Grubbs 催化剂及 Grubbs-Hoveyda 催化剂的合成方法进行综述.

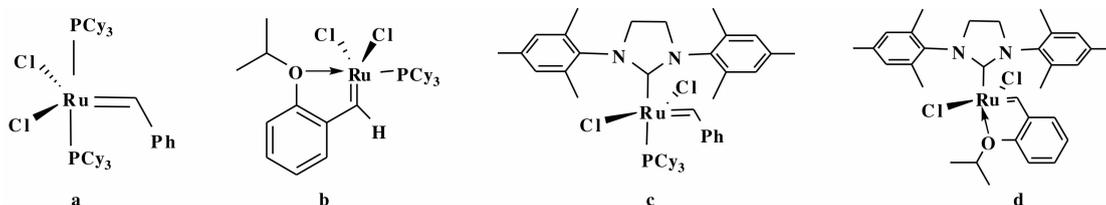


图1 Grubbs 催化剂的结构式

Fig. 1 The structure of Grubbs catalysts

(a) 1st generation Grubbs Catalyst

(b) 1st generation Grubbs-Hoveyda Catalyst

(c) 2nd generation Grubbs Catalyst

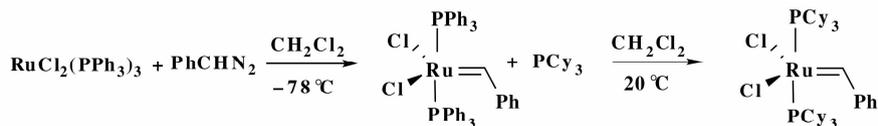
(d) 2nd generation Grubbs-Hoveyda Catalyst

1 第一代 Grubbs 催化剂的合成

钌金属亚烷基化合物的合成方法主要有: (1) 相应重氮化合物发生亚甲基迁移反应; (2) 零价钌与二氯化物反应; (3) 二价钌化合物与烯烃、硫叶立德或烷基锌反应等. 其中最常用的是使用重氮化合物作为卡宾源的方法来合成该类催化剂.

1995 年 Grubbs 等^[11]使用重氮化合物作为卡宾

源与 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 、 PCy_3 在二氯甲烷中反应得到最终产物, 反应产率可达 85% ~ 90%. 在该反应中, 中间产物 $\text{RuCl}_2(=\text{CHPh})(\text{PPh}_3)_2$ 在二氯甲烷中不稳定. 实验发现, 若不将中间产物 $\text{RuCl}_2(=\text{CHPh})(\text{PPh}_3)_2$ 分离出来, 在重氮化合物与 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 反应约 3 ~ 5 min 后, 在 $-50\text{ }^\circ\text{C}$ 下直接迅速地加入 PCy_3 , 反应 1 h 就可得到产物, 且产率高达 99%^[12] (Scheme 1).



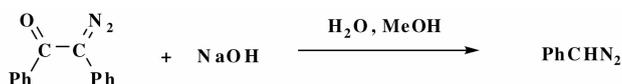
Scheme 1

其原料 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 可通过 $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 与 Ph_3P 在甲醇中回流得到 (Scheme 2)^[16-17]; PhCHN_2 可通过苯酰基偶氮苯甲酰与碱反应得到^[18], 此外

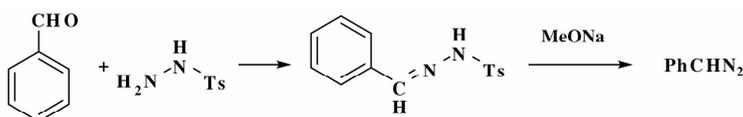
还可以首先制得苯甲醛-对甲基苯磺酰肼, 再与甲醇钠反应制得^[19] (Scheme 3-4).



Scheme 2



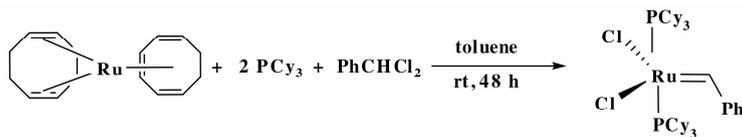
Scheme 3



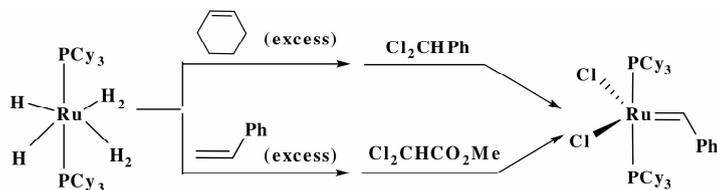
Scheme 4

这两种方法中各步反应虽然相对成熟, 比较容易控制, 但是涉及到的试剂较多, 且重氮化合物后处理比较危险, 同时重氮化合物易与金属形成配合物或桥连 $M-CH_2-M$ 化合物, 这些都限制了该方法的应用^[20-21].

1997年 Grubbs 等^[22]发现使用二氯化物 $Ph-CHCl_2$ 、 PCy_3 与零价钌化合物 $Ru(\eta^4-COD)(\eta^6-COT)$

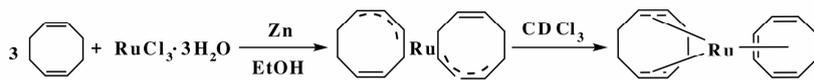


Scheme 5

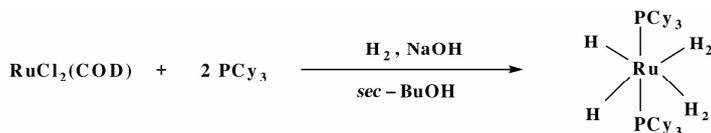


Scheme 6

在此法中, 零价钌化合物 $Ru(COD)(COT)$ ^[23-24]可以在 $EtOH/COD$ 溶液中通过 Zn 粉还原 $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ 得到(Scheme 7), 分离收率高达 85%. 钌的氢化物可以使用 PCy_3 与零价钌配合物 $Ru(COD)$



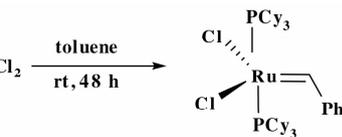
Scheme 7



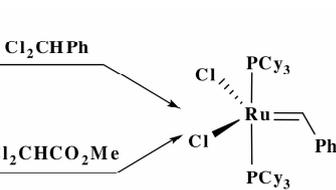
Scheme 8

该方法虽然步骤简单, 反应所需试剂较少, 然而产物 $(PCy_3)_2Cl_2Ru=CHPh$ 会与过量的烯烃发生复分解反应, 从而降低收率, 且给产物的分离带来困难; 此外由于原料氢化物的合成需要几倍大气压的 H_2 , 极易发生爆炸, 因而该路线相对比较危险. 随后的研究发现, 上述方法中 $RuHCl(H_2)(PCy_3)_2$ 是合成过程中的一个重要中间产物, 该化合物可以与苯乙炔及炔丙基氯反应生成苄基及乙烯基钌卡宾化合物^[26-28]. 2000年 Schaaf 等^[29]发现在不通 H_2 的条件下合成钌的二氯-氢气化合物, 可以一锅法合成钌的苄基化合物. 该方法操作简单, 可以用来制备大量的 Grubbs 催化剂, 同时避免了 H_2 的使

用, 反应的安全性得到提高(Scheme 9). 2001年 Milstein 等^[30]使用硫叶立德(sulfur ylide)作为卡宾的供体, 在 $-30^\circ C$ 与 $RuCl_2(PPh_3)_3$ 反应, 然后在室温下使用 PCy_3 原位取代 PPh_3 得到目标产物, 分离产率达到 96%(Scheme 10). 该反应条件温和且副产物少, 可以达到较高的分离收率, 还可用来合成各种不同的亚烷基化合物, 例如: 苄基亚烷基($=CH-Ph$), 乙烯基亚烷基($=CH-CH=CH_2$), 甲氧羰基亚烷基($=CH-CO_2CH_3$)及亚烷基($=CHCH_3$, $=CH_2$). 原料硫叶立德的合成可使用二苯基硫与苄基溴的二氯甲烷溶液、 $AgBF_4$ 或 Me_3SiOTf 反应得到.

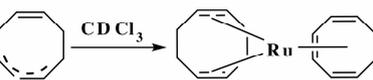


Scheme 5

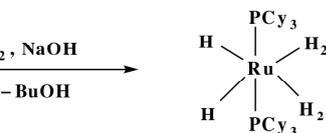


Scheme 6

(COT) 在正己烷溶液中搅拌, 通入 H_2 反应得到^[25]. 此外还可以使用 $RuCl_2(COD)$ 、 PCy_3 、 $NaOH$ 在脱气的 2-丁醇中反应, 反应过程中反复通入 H_2 得到产物(Scheme 8).



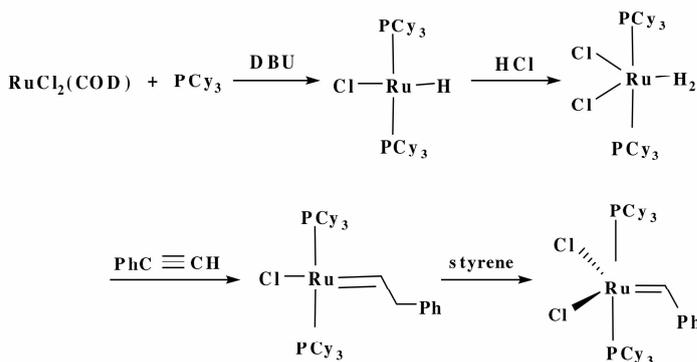
Scheme 7



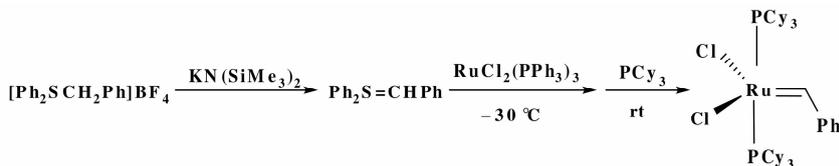
Scheme 8

用, 反应的安全性得到提高(Scheme 9).

2001年 Milstein 等^[30]使用硫叶立德(sulfur ylide)作为卡宾的供体, 在 $-30^\circ C$ 与 $RuCl_2(PPh_3)_3$ 反应, 然后在室温下使用 PCy_3 原位取代 PPh_3 得到目标产物, 分离产率达到 96%(Scheme 10). 该反应条件温和且副产物少, 可以达到较高的分离收率, 还可用来合成各种不同的亚烷基化合物, 例如: 苄基亚烷基($=CH-Ph$), 乙烯基亚烷基($=CH-CH=CH_2$), 甲氧羰基亚烷基($=CH-CO_2CH_3$)及亚烷基($=CHCH_3$, $=CH_2$). 原料硫叶立德的合成可使用二苯基硫与苄基溴的二氯甲烷溶液、 $AgBF_4$ 或 Me_3SiOTf 反应得到.



Scheme 9

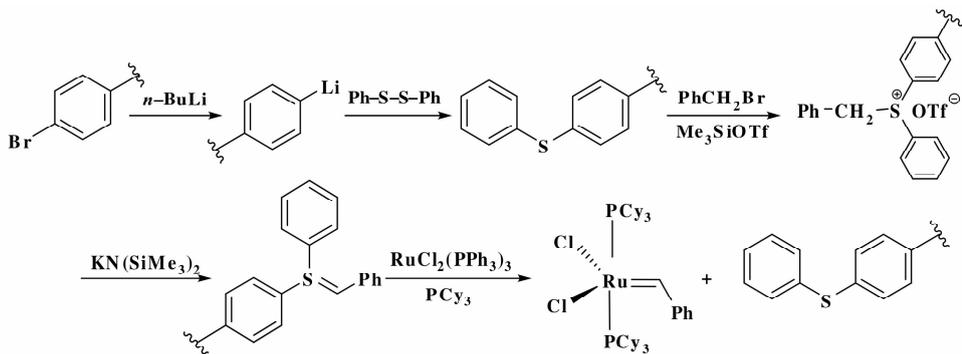


Scheme 10

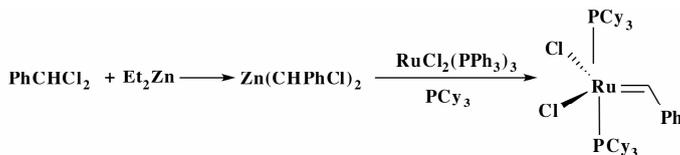
在此基础上,他们^[31]2005年又合成了高分子的双苯基硫化合物作为卡宾供体(Scheme 11),反应中过滤得到的高分子二芳基硫化物可以再重复使用,从而解决了硫叶立德试剂的回收及金属卡宾的纯化问题.

2007年他们^[32]又发展了一种新的方法,使用

烷基锌替代硫叶立德与过渡金属化合物反应,从而得到第一代催化剂,产率63%(Scheme 12).与硫叶立德的方法相比,该方法产率较低,但是可以一锅合成,合成步骤更简洁,同时该方法还可以用来合成钌和铱的苯乙烯型卡宾化合物,实用性较强.



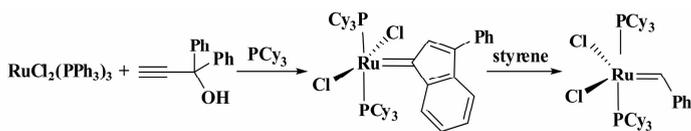
Scheme 11



Scheme 12

在此之前,2004年Nolan等^[33]发展了一种新的合成方法,他们从原料 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 出发,首先合成钌的配合物 $(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}(3\text{-phenylinden-1-ylidene})$,再与苯乙烯反应得到Grubbs催化剂(Scheme

13),产率可达到80%.该方法操作简单,可通过一步反应得到,虽然后处理较复杂,但产物纯度很高.此外该反应也可分两步进行,首先分离得到钌的3-苯基茛配合物,再与过量的苯乙烯反应.

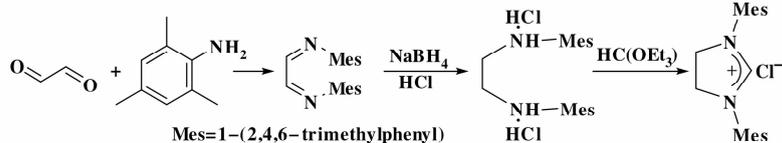


Scheme 13

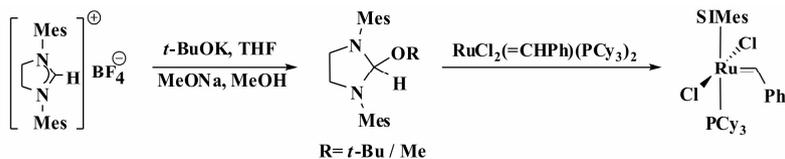
2 第二代 Grubbs 催化剂的合成

与膦配体相比,氮杂环卡宾(NHC)的给电子性较强,能形成更稳定的金属-卡宾 σ 键,且不需要加入过量的配体;氮杂环卡宾体积大,其环上的取代基能够将金属中心遮住,更好的保护活化点;通过改变不同的取代基,可以使其结构更加多元化,易于修饰.这些优势使其成为金属有机化学中重要的配体^[34-36].1998年Herrmann等^[37]率先将氮杂环卡宾配体引入钌的配合物,合成了双NHC取代的钌卡宾化合物,该化合物显示出更高的稳定性,但由于氮杂环卡宾配体是强的 σ 给电子体,不易解离,反而降低了反应活性.1999年Grubbs等及Nolan等^[6-7]使用NHC替代第一代催化剂 $(PCy_3)_2Cl_2Ru=CHPh$ 中的一个 PCy_3 配体,得到混合配体的钌卡宾配合物,该类催化剂被称为第二代Grubbs催化剂.研究显示,含有NHC配位的金属钌中心更容易与 π -酸性的烯烃配位而不是 σ -给电子的膦,因而该类催化剂显示出更高的催化活性及底物适用性.饱和的氮杂环卡宾1,3-双(三甲基苯基)-2-咪唑啉亚基(SIMes)与不饱和的1,3-双(三甲基苯基)-2-咪唑啉亚基(IMes)相比,不具有 π 键的影响,碱性更强,因而催化活性更好.

由于饱和的氮杂环卡宾对空气和水敏感,通常是通过相应的卡宾盐去质子化或是卡宾盐与醇、氯仿或醛等反应形成相应的加合物,热解原位反应得到游离的卡宾,因而卡宾盐的合成极其重要.其中



Scheme 14



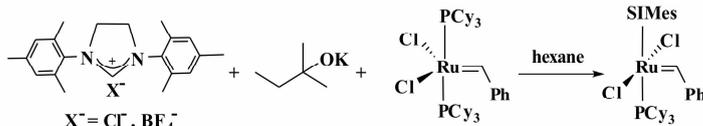
Scheme 15

最常用的是氮杂环卡宾的盐酸盐及四氟硼酸盐. SIMes 卡宾盐的合成分为三部分:(1)醛与芳基胺缩合反应得到二亚胺;(2)亚胺还原到相应的胺,利用碱游离出来或形成二氢氯盐;(3)利用原甲酸三乙酯环化. SIMes 卡宾由 Arduengo 等^[38]于1999年首次合成得到(Scheme 14).2001年Nolan等^[39]对上述方法进行了改进,他们使用甲醇作为溶剂,加入催化量的甲酸促进反应的进行,室温搅拌反应3h即可得到亚胺产物.在还原过程中,使用MeOH/THF混合溶液作为溶剂,饱和氯化铵溶液淬灭,乙醚萃取产物,环化反应后用氯仿-乙醚重结晶. SIMes $\cdot HBF_4$ 通过SIMes $\cdot HCl$ 与 HBF_4 反应得到^[40].与原方法相比,该方法大大缩短了反应时间,且产率有所提高.

1999年Grubbs等^[14]使用Grubbs第一代催化剂 $RuCl_2(=CHPh)(PCy_3)_2$ 及SIMes $\cdot HCl$ 作为起始原料,合成了第二代Grubbs催化剂 $(PCy_3)(SIMes)Cl_2Ru=CHPh$,该催化剂对水和空气有很好的耐受性,且催化活性和热稳定性有了很大提高.最初他们使用金属氢化物对氮杂环卡宾去质子化,希望可以直得到游离卡宾,但是与不饱和的氮杂环卡宾不同,这种方法对饱和的氮杂环卡宾SIMes不适用.最终他们使用氮杂环卡宾的四氟硼酸盐在甲醇中与甲醇钠反应或在四氢呋喃中与叔丁醇钾反应,生成烷氧基保护的氮杂环卡宾加合物,然后与 $RuCl_2(=CHPh)(PCy_3)_2$ 反应,从而得到75%的目标产物(Scheme 15).2000年Hoveyda^[15]

在使用该方法时对其后处理进行了改进,使用柱层析的方法对产物进行纯化。

该方法中过量的叔丁醇钾与第一代 Grubbs 催化剂在长时间加热的情况下会生成五配位的化合物 $\text{Ru}=\text{CHPh}(\text{PCy}_3)(t\text{-BuO})$, 该化合物在烯烃复分解反应中没有催化活性,同时长时间加热得到的产物其催化活性也会降低。在此基础上,2002年,Nolan等^[40-41]选用了一种新的碱叔戊醇钾代替叔丁醇钾,



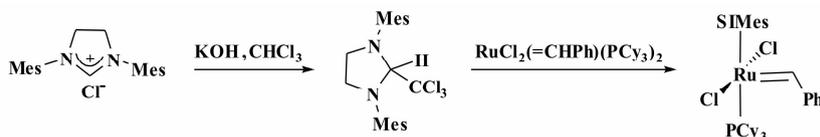
Scheme 16

2003年 Grubbs 等^[42]发现,使用四氟硼酸咪唑盐与叔丁醇钾反应制备 $(\text{PCy}_3)(\text{SIMes})\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ 时,粗产物中含未反应的 $\text{H}_2\text{IMes}(\text{H})(\text{BF}_4)$ 及副产物 KBF_4 和 PCy_3 , 这些都会降低催化剂活性。通过改变后处理过程,使用硅藻土过滤再使用甲醇和正戊烷多次洗涤,可得纯的产物。但随后发现使用甲醇作洗涤剂会生成少量金属氢化物。为避免这些副产物的生成,他们改进了合成方法,将 $t\text{-BuOK}$ 、 $(\text{PCy}_3)_2(\text{Cl})_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ 及 $\text{SIMes} \cdot \text{HCl}$ 在正己烷中回流 24 h, 当 $(\text{PCy}_3)_2(\text{Cl})_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ 全部转化为 $(\text{PCy}_3)(\text{SIMes})\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ 后,向混合物中加入 2-丙醇/水萃取没有反应的咪唑盐及磷的氧化物,由于产物 $(\text{PCy}_3)(\text{SIMes})\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ 在该溶剂系统中不溶,通过简单的过滤就可以得到分析纯的产物,产率可达到 75%,而且不需要将叔

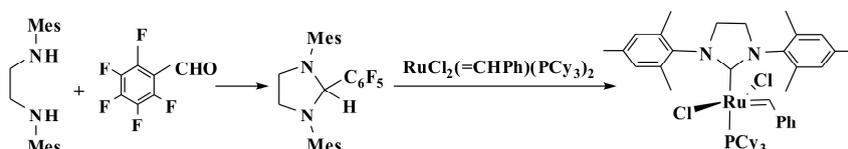
该碱在正己烷中溶解性更好,能在更短时间内脱去咪唑盐上的质子形成游离的卡宾。在该方法中使用了溶剂正己烷,由于产物 $(\text{PCy}_3)(\text{SIMes})\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ 在正己烷中不溶,因而后处理比较简单,只需过滤,就可高产率地得到产物。使用盐酸咪唑盐作为起始原料,产率可以达到 77%,采用四氟硼酸盐作为原料,产率相对较低,为 67% (Scheme 16)。

丁醇钾换为叔戊醇钾。此外该课题组还合成了氮杂环卡宾的氯仿加合物^[43],再与第一代催化剂反应从而得到最终产物 (Scheme 17), 产率 84%。

2004年 Waymouth 等^[44]合成了一种五氟苯的氮杂环卡宾加合物,该加合物的合成步骤短,可以由二胺与五氟苯甲醛缩合得到,不需要使用碱,而且在温和的条件下加热就可以得到相应的卡宾,副产物只有五氟苯。受此启发,2007年 Grubbs 等^[45]使用 N,N' -二-(2,4,6-三甲基苯胺)乙二胺与五氟苯甲醛反应,得到 SIMes 的五氟苯加合物,与氯仿加合物相比,该化合物稳定性更好。在甲苯溶液中 SIMes 的五氟苯加合物与 Grubbs 第一代催化剂反应,反应混合物经快速柱层析纯化,产率高达 91% (Scheme 18)。



Scheme 17



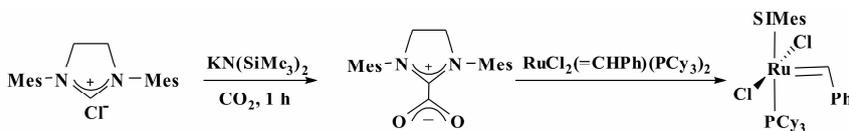
Scheme 18

以上方法都需要加热引发氮杂环卡宾加合物的分解,从而生成化学计量的氯仿或醇,因而不能与钌化合物原位反应用于催化反应。随着氮杂环卡宾

二氧化碳加合物在金属有机化合物合成中的发展^[46-47],2009年^[48] Delaude 等^[49]利用 SIMes 的二氧化碳加合物成功合成了 Grubbs 第二代催化剂

(Scheme 19), 产率 90%. 原料 $\text{NHC} \cdot \text{CO}_2$ 加合物合成简单, 只需要向游离的卡宾中通 CO_2 气体, 随

后除去易挥发溶剂就可以得到, 由于该加合物是一种稳定的两性离子, 因而储存时不需要特殊处理.



Scheme 19

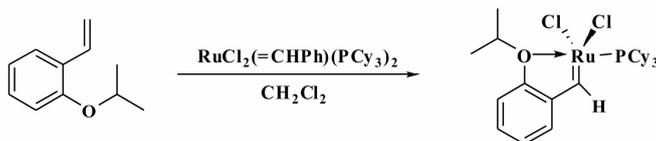
3 Grubbs-Hoveyda 催化剂的合成

在研究钌催化的苯乙烯醚生成苯并吡喃机理的过程中, Hoveyda 等发现了钌的异丙氧基螯合物, 后被称为第一代 Grubbs-Hoveyda 催化剂. 研究表明该化合物可以催化烯烃复分解反应, 同时可以回收再利用, 并且其活性并没有降低.

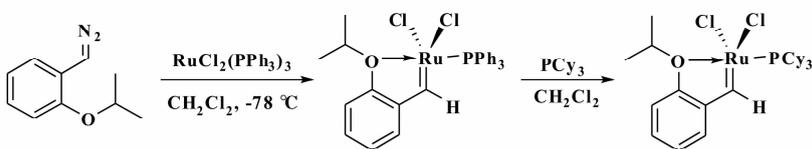
1998 年 Hoveyda 等^[13] 使用 2-异丙氧基苯乙烯与当量的 Grubbs 第一代催化剂在 CH_2Cl_2 溶液中搅拌反应 24 h, 首次得到钌的异丙氧基螯合物 (Scheme 20), 产率 67%. 为了避免使用化学计量的 Grubbs 第一代催化剂, 1999 年他们^[50] 使用 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 与芳基重氮化合物反应首先生成 PPh_3 化合物, 再向反应液中加入 PCy_3 , 一锅法反应得到目标产物 (Scheme 21), 产率 75%. 中间产

物单膦化合物在空气中稳定, 可以使用柱层析得到, 然后再在二氯甲烷溶液中与 PCy_3 反应得到产物, 该化合物还可用来合成结构相似的手性钌化合物^[51]. 原料芳基重氮烷可以使用 2-异丙基苯甲醛与对甲苯磺酰肼反应首先生成 2-异丙基苯甲醛-对甲苯磺酰肼, 再与 1,1,3,3-四甲基胍反应得到.

由于第一代 Grubbs-Hoveyda 催化剂只对含有端基烯烃的化合物有很好的催化活性, 为克服这一缺点, 2000 年 Hoveyda 等使用饱和的氮杂环卡宾 SIMes 取代 PCy_3 , 合成了无膦的钌卡宾化合物, 该化合物在空气中稳定, 室温下可在空气中储存, 催化活性更高, 可通过柱层析回收, 此外该催化剂可以催化一些第二代 Grubbs 不能催化的反应, 因而拓展了烯烃复分解反应的应用范围. 该类催化剂被称为第二代 Grubbs-Hoveyda 催化剂.



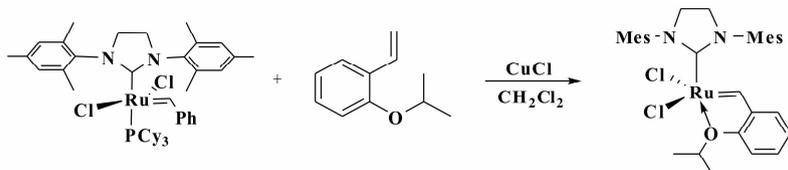
Scheme 20



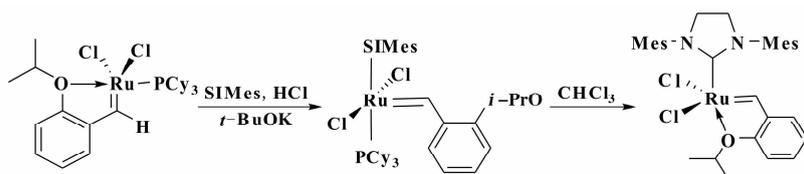
Scheme 21

2000 年 Hoveyda 等^[15] 从第二代 Grubbs 催化剂出发, 与氯化亚铜和 2-异丙氧基苯乙烯在 CH_2Cl_2 溶液中反应 1 h, 得到第二代 Grubbs-Hoveyda 催化剂 (Scheme 22), 产率 85%. 该方法简单易操作, 经快速柱层析就可以得到高纯度产物. 然而反应中需

要 1.03 当量的第二代 Grubbs 催化剂, 同年 Blechert 等^[52] 使用第一代 Grubbs-Hoveyda 催化剂, 两步合成了第二代 Grubbs-Hoveyda 催化剂 (Scheme 23), 该方法产率相对较低, 为 75%, 但是避免了当量 Grubbs 催化剂地使用.



Scheme 22



Scheme 23

4 结束语

烯烃复分解反应作为一类重要的碳-碳双键形成的反应,在有机合成和材料合成中发挥着越来越重要的作用,作为推动该类反应发展的 Grubbs 催化剂是实现该类反应的关键。我们综述了 Grubbs 催化剂的合成及其发展历程,详细地阐述了各类催化剂的合成方法及特点。从中可以看出,在催化剂的合成方面,通过对合成方法的改善可以使得合成过程更加安全简洁,合成成本更加低廉;在新型催化剂的设计方面,通过配体的调变,可以调节 Grubbs 催化剂的性能,例如使用大位阻、给电性更强的 H_2IMes 配体取代第一代 Grubbs 催化剂中的一个 PCy_3 配体,不仅可以保持第一代催化剂的优点,同时可以提高催化剂的反应活性、官能团适用性及其热稳定性。虽然近年来 Grubbs 催化剂的研究已经取得较大进展,然而该类催化剂仍然存在一些问题,例如有些催化剂活性太高,使得反应不易控制,造成反应的选择性较差,对官能团的适用性不好等。目前该类催化剂主要从以下两个方面改进(1)针对性地优化目前的 Grubbs 催化剂,通过对配体的调节,进一步提高其催化活性和反应选择性、立体选择性、官能团适用性。(2)发展潜催化剂,通过加热,光照或加入酸、碱等物质来控制催化剂的引发。

参考文献:

- [1] Morzycki J W. Application of olefin metathesis in the synthesis of steroids [J]. *Steroids*, 2011, **76**: 949-966
- [2] Chatterjee A K, Morgan J P, Grubbs R H, *et al.* Synthesis of functionalized olefins by cross and ring-closing metatheses [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**(15): 3783-3784
- [3] Samec J S M, Grubbs R H. Ruthenium carbene complexes bearing an anionic carboxylate chelated to a hemilabile ligand [J]. *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**: 2686-2692
- [4] Bielawski C W, Grubbs R H. Living ring-opening metathesis polymerization [J]. *Prog. Polym. Sci.*, 2007, **32**: 1-29
- [5] Thayer A M. Commercially available metathesis catalysts may help a powerful synthesis tool move into drug manufacturing [J]. *Chem. Eng. News*, 2007, **85**(7): 37-47
- [6] Trnka T M, Grubbs R H. The development of $L_2X_2Ru=CHR$ olefin metathesis catalysts: An organometallic success story [J]. *Acc. Chem. Res.*, 2001, **34**(1): 18-29
- [7] Vougioukalakis G C, Grubbs R H. Ruthenium-based heterocyclic carbene-coordinated olefin metathesis catalysts [J]. *Chem. Rev.*, 2010, **110**(3): 1746-1787
- [8] Bazan G C, Oskam J H, Schrock R R, *et al.* Living ring opening metathesis polymerization of 2,3-difunctionalized 7-oxanorbornenes and 7-oxanorbornadienes by $Mo(CHCMe_2R)(N-2,6-C_6H_3-i-Pr_2)(O-t-Bu)_2$ and $Mo(CHCMe_2R)(N-2,6-C_6H_3-i-Pr_2)(OCMe_2CF_3)_2$ [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**(18): 6899-6907
- [9] Schrock R R. Olefin metathesis by molybdenum imido alkylidene catalysts [J]. *Tetrahedron*, 1999, **55**: 8141-8153
- [10] Nguyen S T, Johnson L K, Grubbs R H. Ring-opening metathesis polymerization (ROMP) of norbornene by a group VIII carbene complex in protic media [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**: 3974-3975
- [11] Schwab P, France M B, Grubbs R H, *et al.* A series of well-defined metathesis catalysts—synthesis of $[RuCl_2(=CHR')(PR_3)_2]$ and its reactions [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1995, **34**(18): 2039-2041
- [12] Schwab P, Grubbs R H, Ziller J W. Synthesis and applications of $RuCl_2(=CHR')(PR_3)_2$: The influence of the alkylidene moiety on metathesis activity [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**(1): 100-110
- [13] Harrity J P A, La D S, Hoveyda A H. Chromenes through metal-catalyzed reactions of styrenyl ethers. Mechanism and utility in synthesis [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**(10): 2343-2351
- [14] Scholl M, Lee C W, Grubbs R H, *et al.* Synthesis and activity of a new generation of ruthenium-based olefin metathesis catalysts coordinated with 1,3-dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene ligands [J]. *Org. Lett.*, 1999, **1**(6): 953-956
- [15] Garber S B, Kingsbury J S, Hoveyda A H, *et al.* Effi-

- cient and recyclable monomeric and dendritic Ru-based metathesis catalysts [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**(34): 8168–8179
- [16] Stephenson T A, Wilkinson G. New complexes of ruthenium (II) and (III) with triphenylphosphine, triphenylarsine, trichlorostannate, pyridine and other ligands [J]. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1966, **28**: 945–956
- [17] Hallman P S, Stephenson T A, Wilkinson G. Tetrakis (Triphenylphosphine) Dichloro-Ruthenium (II) and Tris (Triphenylphosphine) -Dichlororuthenium (II) [J]. *Inorg. Synth.*, 1970, **12**: 237–240
- [18] Yates P, Shapiro B L. Preparation of phenyldiazomethane [J]. *J. Org. Chem.*, 1958, **23**: 759–760
- [19] Closs G L, Moss R A. Carbenoid formation of arylcyclopropanes from olefins, benzal bromides, and organolithium compounds and from photolysis of aryl diazomethanes [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, **86**: 4042–4053
- [20] Mizobe Y, Ishii Y, Hidai M. Synthesis and reactivities of diazoalkane complexes [J]. *Coord. Chem. Rev.*, 1995, **139**: 281–311
- [21] Dartiguenave M, Menu M J, Deydier E, *et al.* Crystal and molecular structures of transition metal complexes with N- and C-bonded diazoalkane ligands [J]. *Coord. Chem. Rev.*, 1998, **178-180**: 623–663
- [22] Belderrain T R, Grubbs R H. Reaction between ruthenium(0) complexes and dihalo compounds. A new method for the synthesis of ruthenium olefin metathesis catalysts [J]. *Organometallics*, 1997, **16**: 4001–4003
- [23] Itoh K, Nagashima H, Ohshima T, *et al.* Bis(1-3;5-6- η -cyclooctadienyl) ruthenium: preparation, NMR spectroscopy, and isomerization to (η^6 -1,3,5-cyclooctatriene) (1-2;5-6- η -1,5-cyclooctadiene) ruthenium via the activation of a C-H bond [J]. *J. Organomet. Chem.*, 1984, **272**: 179–188
- [24] Frosin K M, Dahlenburg L. The reduction of hydrated ruthenium(III) chloride with zinc in the presence of cyclooctadiene: molecular structure of $\text{Ru}(\text{C}_8\text{H}_{10})(\text{C}_8\text{H}_{12})$ and isolation and x-ray structural characterization of $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{C}_8\text{H}_{12})_2$, $\text{RuH}(\text{C}_8\text{H}_{11})(\text{C}_6\text{H}_6)$ and $\text{Ru}_3\text{Cl}_3(\text{OCH}_3)(\text{C}_8\text{H}_{12})_3$ [J]. *Inorg. Chim. Acta.*, 1990, **167**: 83–89
- [25] Chaudret B, Poilblanc R. Preparation of polyhydride complexes of ruthenium by direct hydrogenation of zero-valent olefinic derivatives. mononuclear complexes of the type RuH_6L_2 and RuH_4L_3 . spontaneous hydrogen-deuterium exchange between the phosphine protons and the solvent catalyzed by RuH_4L_3 [J]. *Organometallics*, 1985, **4**(10): 1722–1726
- [26] Grünwald C, Gevert O, Wolf J, *et al.* Five-coordinate 16-electron carbene- and vinylideneruthenium (II) complexes prepared from $[\text{RuCl}_2(\text{C}_8\text{H}_{12})]_n$ or from the new dihydridoruthenium(IV) compound $[\text{RuH}_2\text{Cl}_2(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2]$ [J]. *Organometallics*, 1996, **15**(8): 1960–1962
- [27] Wilhelm T E, Belderrain T R, Grubbs R H. Reactivity of $\text{Ru}(\text{H})(\text{H}_2)\text{Cl}(\text{PCy}_3)_2$ with propargyl and vinyl chlorides: New methodology to give metathesis-active ruthenium carbenes [J]. *Organometallics*, 1997, **16**(18): 3867–3869
- [28] Wolf J, Stüer W, Schulz M, *et al.* Ruthenium trichloride, tricyclohexyl-phosphane, 1-alkynes, magnesium, hydrogen, and water-Ingredients of an efficient one-pot synthesis of ruthenium catalysts for olefin metathesis [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**(8): 1124–1126
- [29] van der Schaaf P A, Kolly R, Hafner A. A 14-electron ruthenium hydride: the key intermediate in the synthesis of ruthenium carbene complexes; X-ray structure of $[\text{RuHCl}(\text{PPr}_3^i)_2]$ [J]. *Chem. Commun.*, 2000, 1045–1046
- [30] Gandelman M, Rybtchinski B, Milstein D, *et al.* A new general method for the preparation of metal carbene complexes [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**: 5372–5373
- [31] Gandelman M, Naing K M, Milstein D, *et al.* A general method for preparation of metal carbenes via solution- and polymer-based approaches [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**: 15265–15272
- [32] Poverenov E, David M. Formation of transition metal carbenes using haloalkylzinc reagents [J]. *Chem. Commun.*, 2007, 3189–3191
- [33] Dorta R, Kelly III R A, Nolan S P. Cross metathesis allowing the conversion of a ruthenium indenylidene complex into Grubbs' Catalyst [J]. *Adv. Synth. Catal.*, 2004, **346**(8): 917–920
- [34] Benhamou L, Chardon E, César V, *et al.* Synthetic routes to N-heterocyclic carbene precursors [J]. *Chem. Rev.*, 2011, **111**(4): 2705–2733
- [35] Jiang Lan(姜 岚), Li Zheng-ning(李争宁), Zhao Defeng(赵德峰). Synthesis of N-heterocyclic carbenes and metal complexes (N-杂环卡宾及其金属络合物的合成) [J]. *Progress in Chemistry* (化学进展), 2009, **6**(21): 1229–1240
- [36] Credendino R, Poater A, Cavallo L, *et al.* A computational perspective of olefins metathesis catalyzed by N-

- heterocyclic carbene ruthenium (pre) catalysts [J]. *Catal. Sci. Technol.*, 2011, **1**: 1287–1297
- [37] Weskamp T, Schattermann W C, Spiegler M, *et al.* A novel class of ruthenium catalysts for olefin metathesis [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**(18): 2490–2493
- [38] Arduengo III A J, Krafczyk R, Schmutzler R. Imidazolylidenes, imidazolinyliidenes and imidazolidines [J]. *Tetrahedron*, 1999, **55**(51): 14523–14534
- [39] Viciu M S, Grasa G A, Nolan S P. Catalytic dehalogenation of aryl halides mediated by a palladium/imidazolium salt system [J]. *Organometallics*, 2001, **20**(16): 3607–3612
- [40] Jafarpour L, Hillier A C, Nolan S P. Improved one-pot synthesis of second-generation ruthenium olefin metathesis catalysts [J]. *Organometallics*, 2002, **21**(2): 442–444
- [41] Jafarpour L, Nolan S P. Simple and convenient synthetic procedure leading to ruthenium olefin metathesis catalysts bearing the N, N'-Bis(mesityl)imidazol-2-ylidene (IMes) ligand [J]. *Organometallics*, 2000, **19**(11): 2055–2057
- [42] Trnka T M, Morgan J P, Grubbs R H. Synthesis and activity of ruthenium alkylidene complexes coordinated with phosphine and N-heterocyclic carbene ligands [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**(9): 2546–2558
- [43] Arduengo III A J, Calabrese J C, Davidson F, *et al.* C—H insertion reactions of nucleophilic carbenes [J]. *Helv. Chim. Acta.*, 1999, **82**(12): 2348–2364
- [44] Nyce G W, Csihony S, Waymouth R M, *et al.* A general and versatile approach to thermally generated N-heterocyclic carbenes [J]. *Chem. Eur. J.*, 2004, **10**(16): 4073–4079
- [45] Blum A P, Ritter T, Grubbs R H. Synthesis of N-heterocyclic carbene-containing metal complexes from 2-(Pentafluorophenyl)imidazolidines [J]. *Organometallics*, 2007, **26**(8): 2122–2124
- [46] Voutchkova A M, Appelhans L N, Crabtree R H, *et al.* Disubstituted imidazolium-2-carboxylates as efficient precursors to N-heterocyclic carbene complexes of Rh, Ru, Ir, and Pd [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**(50): 17624–17625
- [47] Voutchkova A M, Feliz M, Crabtree R H, *et al.* Imidazolium carboxylates as versatile and selective N-heterocyclic carbene transfer agents: synthesis, mechanism and applications [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**(42): 12834–12846
- [48] Sauvage X, Demonceau A, Delaude L. Imidazolium-2-carboxylates as N-heterocyclic carbene precursors for the synthesis of second generation ruthenium metathesis catalysts [J]. *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**(11/12): 2031–2038
- [49] Tudose A, Demonceau A, Delaude L. Imidazolium-2-carboxylates as N-heterocyclic carbene precursors in ruthenium-arene catalysts for olefin metathesis and cyclopropanation [J]. *J. Organomet. Chem.*, 2006, **691**(24/25): 5356–5365
- [50] Kingsbury J S, Harrity J P A, Hoveyda A H, *et al.* A recyclable Ru-based metathesis catalyst [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**(4): 791–799
- [51] Hoveyda A H, Gillingham D G, Veldhuizen J J V, *et al.* Ru complexes bearing bidentate carbenes: from innocent curiosity to uniquely effective catalysts for olefin metathesis [J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2004, **2**: 8–23
- [52] Gessler S, Randl S, Blechert S. Synthesis and metathesis reactions of a phosphine-free dihydroimidazole carbene ruthenium complex [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**: 9973–9976