钯催化的有机硼化物与羧酸衍生物的交叉偶联反应

杨 军* 邓敏智* 于 涛

(中国科学院上海有机化学研究所 上海 200032)

摘要 钯催化的交叉偶联反应是构建 C—C 键的常用方法, 近年来, 钯催化的有机硼化物与羧酸衍生物的交叉偶联反应已成为偶联反应研究中的热点. 本文综述了最近十几年多种有机硼化物与酰氯、酸酐、羧酸、氯甲酸衍生物、羧酸活性酯、羧酸硫酯的交叉偶联反应研究进展, 并对该反应在有机合成中的应用进行了讨论.

关键词 羧酸衍生物; 交叉偶联; 钯催化剂

Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Organoboron Compounds with Carboxylic Derivatives

Yang, Jun* Deng, Minzhi* Yu, Tao

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

Abstract Palladium-catalyzed cross-coupling reaction has emerged as an important strategy to the formation of C—C bond. Recently, palladium-catalyzed cross-coupling reaction between organoboron compounds and carboxylic derivatives has become a hotspot of organic chemistry. In this paper, recent researches of organoboron compounds with acyl chlorides, acid anhydrides, carboxylic acids, chloroformic derivatives, carboxylic esters and thiol esters in Suzuki cross-coupling are summarized, and the examples of these reactions in synthesis are also discussed.

Keywords carboxylic derivatives; Suzuki cross-coupling; palladium catalyst

碳-碳的形成反应是合成天然产物、药物及其中间体以及聚合物等的最基本的反应, 寻找选择性好, 官能团兼容性好, 反应条件温和的碳-碳键形成方法一直是有机化学反应研究的热点. 三十多年来通过过渡金属催化的金属有机化合物与亲电试剂的交叉偶联反应已发展成为较成熟的方法. 有机硼化物在有机合成中具有重要作用, 其与卤代亲电试剂的交叉偶联反应, 一般被称作 Suzuki 偶联或 Suzuki-Miyaura 偶联, 是过渡金属催化的交叉偶联反应中较独特的一种. 有机硼化物的交叉偶联反应主要优点如下^[1]: 有机硼化物对空气和湿气的耐受性好, 可被分离、鉴定; 有机硼化物基本无毒且偶联产物易于分离; 有机硼化物的偶联反应条件温和, 官能团兼容性好; 有机硼化合物中硼化学键的共价性质仍较强, 其硼原子含有空 p 轨道, 在偶联反应中可通过加入路易斯碱调控反应的活性和选择性.

目前国内外均已有多篇很好的综述对有机硼的交叉偶联反应中常见的亲电试剂如卤代芳烃、卤代烯烃的

偶联进行了归纳汇总, 虽然目前文献报道中可与有机硼化物发生催化偶联反应的羧酸衍生物已有五种以上, 但相关综述仍然不多、年代较早且能涵盖多种羧酸衍生物的综述极少. 如 1999 年, Dieter^[2]对芳香酰氯与多种金属有机化合物的偶联反应作了很好的综述, 但由于当时有机硼酸与以酰氯为代表的羧酸衍生物的研究刚刚开展, 未被该综述介绍; 2001 年 Yamamoto 等^[3]的综述仅描述了 3 例早期关于酸酐和活性酯类化合物两类亲电试剂同芳基硼酸的偶联; 2003 年 Zapf 等^[4]的综述侧重于含有氧羰基的羧酸、酸酐和活性酯类化合物的偶联; 2007 年 Xin 等^[5]对苯基硼酸与羧酸衍生物的 Suzuki 类反应, 特别是水相 Suzuki 类反应进行了介绍. 本文希望能够更全面的介绍钯催化下有机硼化物与多种羧酸衍生物及其类似物(如酰氯、酸酐、羧酸、活性酯、硫酯、氯甲酸衍生物等)进行交叉偶联的最新进展, 同时对近期钯催化的有机硼化物与羧酸衍生物偶联合成应用的文献进行介绍.

* E-mail: yangj@sioc.ac.cn; dengmz@sioc.ac.cn

Received March 4, 2013; revised April 5, 2013; published online April 7, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20802088, 91017006, 90917017).

国家自然科学基金(Nos. 20802088, 91017006, 90917017)资助项目.

1 有机硼化物与酰氯的交叉偶联反应

在羧酸衍生物与有机硼化物的交叉偶联反应报道中, 以酰氯为亲电试剂的反应和合成应用实例较为多见. 这一方面是因为酰氯一般商品可购, 从羧酸制备相应酰氯也非常方便, 另一方面是酰氯的氧化加成活性大大优于芳基氯.

在过渡金属催化的有机硼化物与羧酸衍生物的偶联反应报道之前, Negishi 等^[6]报道了四烷基硼化锂与烷基酰氯和芳香酰氯的反应: 酰氯和酰溴均可顺利偶联而酰氯收率极低, 芳香酰氯和烷基酰氯均可以顺利偶联, 该反应的亲核试剂来自有机锂与三烷基硼的加合物官能团兼容性不高且制备不易. 因此相对比而言, 此后报道的催化偶联反应亲核试剂适用范围较广, 常见有机硼化物如芳基硼酸、四芳基有机硼酸盐、三烷基硼、环丙基硼酸等均可以与酰氯发生偶联得到不对称的酮.

1.1 有机硼烷与酰氯的交叉偶联反应

1993 年 Uemura 等^[7]较早的报道了 25 °C 下, 四氢呋喃溶剂中零价钯催化下, 四苯硼钠与酰氯可顺利发生交叉偶联反应得到产物酮, 为了实现高收率的反应, 作者使用了与亲电试剂等当量的四苯硼钠.

1997 年 Bumagin 等^[8]对四苯硼钠、苯基硼酸与酰氯的偶联反应研究表明在无膦配体的条件下钯催化剂可实现四苯硼钠与三种酰氯的交叉偶联反应, 值得注意的是在该反应条件下一分子四苯硼钠可与四分子酰氯反应得到芳基酮衍生物 (Scheme 1).

Scheme 1

此后 Bumagin 等^[9]又进一步报道了醋酸钯在无膦配体条件下四苯硼钠、苯基硼酸与多种酰氯在丙酮和水混合溶剂中的交叉偶联反应, 在干燥的溶剂丙酮中加入适量的水可将反应时间由 6 h 缩短至 15 min 而收率仅轻微下降; 在最优条件下 0.25 当量的四苯硼钠可以与 1 equiv. 的烷基酰氯, α,β -不饱和酰氯, 芳香酰氯和芳杂环酰氯发生偶联. 作者认为在该反应中四苯硼钠通过逐渐“降解”的方式依次通过三苯基硼、二苯硼酸、苯基硼酸的中间体最后生成无机硼酸 (Scheme 2).

Scheme 2

随后 Kabalka 等^[10]以钯催化实现了三烷基硼与酰氯的偶联, 该方法可同时应用于芳基酰氯和烷基酰氯的偶联反应, 当应用环丙基酰氯作为亲电试剂时该偶联反应收率较低 (Eq. 1).

2002 年 Wang 等^[11]在钯催化下, 以 Al₂O₃ 负载的 KF 作碱, 通过微波条件实现了芳香酰氯与四苯硼钠的交叉偶联反应, 在微波条件反应 5 min 后一分子四苯硼钠就可以完成与四分子芳香酰氯的偶联, 该反应条件下使用不同芳香酰氯及肉桂酰氯均以优秀的收率得到芳香酮 (Eq. 2).

2004 年 Hevesi 等^[12]报道了大位阻三取代烯基硼烷可与当量铜反应所得到的烯基铜可与各种亲电试剂发生偶联反应得到三取代的 α,β -不饱和酮, 该反应与钯催化反应类似. 而当在位阻更大的三取代烯基硼烷反应中使用了甲基锂后, 只得到了甲基亲核试剂与酰氯的偶联产物 (Scheme 3).

Scheme 3

1.2 有机硼酸与酰氯的交叉偶联反应

有机硼酸是目前多种有机硼化物中制备、合成、使用和购买最方便的,因此在有机硼化物与酰氯的偶联反应中,使用有机硼酸作为亲核试剂的报道最多。

1999 年 Haddach 等^[13]在无水条件下进行碱的改进实现了钯催化的有机硼酸与酰氯的偶联,以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化剂, 5 equiv. 无水碳酸铯作碱可以最高 80% 的收率得到二芳酮, 当应用烷基酰氯作为亲电试剂时该反应也可以最高 50% 的收率得到 1-芳基-1-烷基酮(Eq. 3)。

2000 年 Deng 等^[14]通过氧化银助催化 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 实现了环丙基硼酸与芳香酰氯的交叉偶联反应, 并发现手性环丙基硼酸在可以顺利的与芳香酰氯偶联, 该反应中发生亲核进攻的碳原子得到了手性保持 (Scheme 4)。

Scheme 4

2006 年 Polackova 等^[15]详细研究了微波条件下钯催化的芳基硼酸与酰氯的交叉偶联反应, 在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 催化下以碳酸铯作碱条件下使用微波反应可实现多种芳香酰氯的交叉偶联反应, 烷基酰氯和月桂酰氯在该条件下不反应 (Eq. 4)。

2003 年 Urawa 等的研究结果表明在 α, β -不饱和酰氯与芳基硼酸的偶联反应中水合磷酸钾是最适用的碱, 作者认为水合磷酸钾中的结晶水显著的活化了催化剂^[16], 烯基酰氯、芳基酰氯和烷基酰氯都能以中等到良好的收率得到偶联产物^[17](Eq. 5)。

同时作者对于芳基硼酸酯和芳基硼酸酐(boroxine)的偶联进行了探索, 在上述最优条件下两种有机硼化物均可顺利与 2-methylbut-2-enoyl chloride 发生偶联反应得到相应的 α, β -不饱和酮(Scheme 5)。

Scheme 5

1.3 有机硼酸与酰氯的交叉偶联反应新条件研究

随着偶联反应中钯催化剂和配体研究的深入, 在有机硼酸与酰氯交叉偶联反应中探索新的催化剂、配体、溶剂、新的反应方法和氧化条件等也成为该偶联反应研究的一个重点。

2005 年 Bandgar 等^[18]报道一例无膦配体条件下氯化钯催化的有机硼酸与酰氯的固相交叉偶联, 在最优条件下芳香酰氯可以与芳基硼酸(14 例, 收率 78%~95%)甚至烷基硼酸(异丙基硼酸, 收率 90%)顺利的发生交叉偶联反应, 而当酰氯 α 碳为 sp^3 杂化碳原子时四种酰氯均不能偶联。

2005 年 Nishihara 等^[19]在钯催化的芳基硼酸与酰氯偶联反应中引入了第二金属噻吩-2-甲酸亚铜(CuTc)并研究了其对于交叉偶联反应的影响, 其研究表明当量的噻吩-2-甲酸亚铜对该反应有明显的促进作用, 可

能的机理是反应过程中氧化加成生成的羰基氯化钯与芳基硼酸和噻吩-2-甲酸亚铜生成了较稳定的六元环过渡态(Scheme 6), 从而促进了转金属反应在室温下顺利进行, 室温下使用乙醚作溶剂被认为可避免副产物的生成. 该反应底物拓展结果表明在室温下 3 h 内各种取代的芳基硼酸即可以中等到优秀的收率完成与芳基酰氯、杂芳基酰氯、烷基酰氯和肉桂酰氯的偶联反应.

Scheme 6

2006 年 Zhang 等^[20]报道了在水相中催化的芳香酰氯和酸酐与芳基硼酸的交叉偶联反应, 在水中加入聚乙烯醇或离子液体后, 醋酸钯可作为钯源不需添加膦配体即可完成反应, 其中催化剂-水相-离子液体可以循环使用.

2008 年 Wolf 等^[21]制备了二(二叔丁基次磷酸)氯化钯, 以其催化的酰氯与芳基硼酸的交叉偶联反应具有良好的底物适用性, 此外当使用微波条件时反应时间缩短为 10 min.

2011 年 Li 等^[22]分离并鉴定了含有新型 N-杂环卡宾配体的钯催化剂, 并使用该催化剂完成了 15 例芳基酰氯与芳基硼酸的交叉偶联.

2011 年 Aguiar 等^[23]开展了负载型非均相钯催化剂和均相钯催化剂催化的芳基硼酸与芳香酰氯的反应进行了对比, 并对这一反应中脱羰偶联得到联苯衍生物的问题进行了分析.

2012 年 Wu 等^[24]将二茂铁亚胺环钯催化剂应用于芳基硼酸与芳香酰氯及芳香酸酐的交叉偶联反应后发现, 该催化剂活性较高, 其催化剂经八次循环使用后仍可催化酰氯或酸酐的交叉偶联反应达到 90% 的收率; 2012 年 Chen 等^[25]研究了钯催化空气作为氧化剂的芳基硼酸与芳香酰氯的交叉偶联反应, 该偶联条件下获得了酯类产物而不是常见的酮类产物; 通过 ^{18}O 标记实验证实了酯基中新的氧原子来自氧气(Scheme 7).

1.4 有机硼酸与酰氯的交叉偶联反应在合成中的应用

通过羧酸衍生物与金属有机化合物的反应制备酮类化合物是碳-碳键构建和官能团转化中的重要反应. 金属有机化合物与羧酸衍生物的 1,2-加成反应所得酮产物还会进一步接受亲核进攻形成叔醇产物; 过渡金属催化下使用有机硼等金属有机化合物与羧酸衍生物的偶联反应选择性好、条件温和且官能团兼容性好, 目前已有较多合成中应用实例.

Scheme 7

2003 年 Rolando 等^[26]研究了将新的钯催化的有机硼化物与酰氯的偶联反应应用于查尔酮衍生物的合成, 比较了苯乙烯基硼酸与芳基酰氯的偶联和苯乙烯基酰氯与芳基硼酸的偶联(Scheme 8), 当使用 Bumagin 和 Haddach 报道的条件时, 偶联反应收率并不理想; 而改变合成策略使用芳基酰氯和烯基硼酸进行偶联后以 81% 收率得到查尔酮衍生物.

Scheme 8

同在 2003 年 Lowe 等^[27]将钯催化的芳基硼酸与芳基酰氯的交叉偶联反应应用于甘氨酸转运蛋白 NPTS 消旋体的合成(Scheme 9), 并通过大鼠放射摄取实验测得 NPTS 消旋体的 GLY IC₅₀ 为 153 nm.

2004 年 Langstrom 等^[28]研究了钯催化的噻吩-2-硼酸与多种芳香酰氯的偶联反应, 此外通过四苯硼钠与 2-萘基酰氯偶联得到了非同位素标记对照品 2'-苯基萘酮.

Scheme 9

2005 年 Guy 等^[29]从芳基硼酸出发两步合成了缩氨基硫脲衍生物, 并评估了其对于半胱氨酸蛋白酶的抑制作用(Scheme 10), 当 R 为丁基时其缩氨基硫脲衍生物用量 $3 \mu\text{mol/L}$ 时治愈了克氏锥虫感染的巨噬细胞; 此后 Guy 等^[30]进一步研究表明这些化合物具有良好膜穿透性和低毒性, 其作用于非洲锥虫病的机理还需进一步研究。

Scheme 10

2006 年 Jacobi 等^[31]开展了 furanosteroids 天然产物 viridin 模板化合物的合成研究, 采用了现场三步连续反应构建硼酸片呐醇酯、脱除酯基保护和钯催化芳基硼酸与酰氯偶联的方法以平均每步 80% 的收率得到了合成的重要中间体(Scheme 11), 并在此基础上进一步完成了 Viridin 模板化合物的合成。

2009 年 Ambrose 等^[32]合成了 4 种 3-biphenyl-40-yl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazole 化合物, 并以其作为光化学反应探针研究了甲状腺细胞中碘的流失; 4 种探针化合物中仅二芳酮类化合物(Target 4, Scheme 12)具有提高甲状腺细胞内碘含量的生理活性, 该分子由钯催化

Scheme 11

Scheme 12

酰氯与对乙酰基苯基硼酸偶联等反应制备, 并可进一步衍生制备同位素氚标记的 Target 4。

2012 年 Chu 等^[33]对 FLAP 抑制剂中的降冰片片段的改进了研究, 其中通过钯催化芳基硼酸与特戊酰氯偶联等反应制备的叔丁基衍生物生理活性优于其它十二种衍生物(Scheme 13)。该化合物有望作为一种新药物通过抑制白三烯(leukotriene)的合成来治疗过敏性鼻炎和哮喘。

2012 年 Keenan 等^[34]设计并合成三芳基醇化合物并对其抑制实验鼠血液中锥虫含量进行了测试, 其关键化合物二芳酮可通过钯催化的邻氯苯酰氯与对氯苯基硼酸的偶联合成(Scheme 14)。

2012 年 Yang 等^[35]报道了一种利用 1,2-噁硼-2(5H)-2-醇与芳基酰氯的交叉偶联反应合成多取代咪唑类化合物的方法, 当使用含有羟甲基的顺式烯基硼作为亲核

Scheme 13

Scheme 14

试剂所得偶联产物可环以良好到优秀的收率得到 3,4-二取代和 2,3,4-三取代咪唑, 这一例有机硼化合物与酰氯的偶联反应是合成多取代咪唑类化合物的简便实用方法(Eq. 6).

2 有机硼化物与酸酐的交叉偶联反应

2001 年 Goossen 等^[36]首次报道了钯催化的有机硼化物与酸酐的交叉偶联, 当使用醋酸钯和三邻甲氧基苯基膦催化下, 各种芳基硼酸与芳基酰氯可以顺利发生偶联反应, 除了特戊酸酐外大部分烷基酰氯也可以在该条件下发生偶联反应(Eq. 7).

与普通的 Suzuki 偶联不同, 这类钯催化的有机硼酸与酸酐的交叉偶联反应往往不必使用碱^[36], 且收率高于此后报道的钯催化的芳基硼酸与酸酐偶联反应^[37], 或许是因为钯催化的反应易得到偶联与脱羧偶联两种产物^[38]. 2002 年 Yamamoto 等^[39]在其钯催化酸酐制醛的基础上详细报道其关于钯催化的有机硼化物与酸酐的交叉偶联的研究结果并提出了可能的机理(Scheme 15); 此外作者对混酐的研究表明芳香基团偶联活性优于叔丁基, 同时使用硫酸钡负载的钯催化剂获得了 94% 的产物.

Scheme 15

2004 年 Goossen 和 Thiel 等^[40]通过计算研究了钯催化的芳基硼酸与酸酐的交叉偶联计算化学研究, 将配体简化为三甲基膦后, 密度泛函理论计算结果表明钯催化的苯基硼酸与乙酸酐的偶联可能存在两种途径: Pd(PMe₃)₂ 中性催化循环和 [Pd(PMe₃)₂OAc]⁻ 负离子催化循环, 作者认为 [Pd(PMe₃)₂OAc]⁻ 与亲电试剂具有更强的结合能力. 此后 Goossen 和 Thiel 进一步计算了两种负离子钯 [Pd(PMe₃)OAc]⁻ 和 [Pd(PMe₃)₂OAc]⁻ 启动的催化循环, 作者认为上述两种负离子钯催化剂在氧化加成后均形成 [Pd(PMe₃)(OAc)₂]⁻ (Scheme 16). 作者在计算了 5

Scheme 16

种中性及负性的催化循环后认为: 从 $\Delta G_{\max}$ 计算结果看启动的催化循环 $[\text{Pd}(\text{PMe}_3)_2\text{OAc}]^-$ 的计算值为 32.2 kJ/mol, $[\text{Pd}(\text{PMe}_3)\text{OAc}]^-$ 启动的催化循环的计算值为 37.3 kJ/mol, 两者均显著低于中性催化循环(82.5~98.0 kJ/mol)^[41].

2004 年 Wang 等^[42]报道了微波促进的四苯硼钠与硼酸酐的交叉偶联, 该方法将反应时间大大缩短至 12 min (Eq. 8).

2006 年 Kim 等^[43]对钯催化的羧酸磷酸酐与有机硼、有机锡的分子间偶联和分子内的 Heck 偶联, 当使用醋酸钯、三苯基膦和碳酸钠时, 一些大位阻的羧酸磷酸酐如环己基、叔丁基均可顺利偶联得到相应的酮 (Eq. 9).

2007 年 Zhang 等^[44]报道了表面活性剂对于水相中钯催化芳基硼酸与酸酐或酰氯偶联的促进作用, 研究表明在水相的硼酸与酸酐的偶联反应中 0.5 equiv. 的表面活性剂即可显著促进反应的进行, 当使用十二烷基苯磺酸钠(SDS)时结果最佳, 该反应体系同样适用于钯催化芳基硼酸与酰氯的偶联反应. 2008 年 Xin 等^[45]研究了于水相中钯催化芳基硼酸与酸酐的交叉偶联反应, 该反应只需使用 PdCl_2 催化剂和水与丙酮的混合溶剂即可在温和条件下快速完成偶联反应.

钯催化剂与卡宾配体形成的络合物对多种金属试剂的交叉偶联反应有良好的催化活性, 2011 年 Shao 等^[46]从脯氨酸合成并鉴定了一个新的 NHC-Pd(II)-Im 配合物(Scheme 17, complex 1), 以其为催化剂在弱碱条件下可很好的完成芳基硼酸与酸酐的交叉偶联反应; 2012 年 Lu 等^[47]报道了另一种 NHC-Pd(II)-Im 配合物(Scheme 17, complex 2), 该配合物可以在纯水溶剂中实现芳基硼酸与酸酐的交叉偶联反应.

Scheme 17

3 有机硼化物与羧酸的交叉偶联反应

目前文献中还未见钯催化的羧酸与有机硼酸的直接偶联得到酮的反应, 当前最便捷的策略是将羧酸与活化剂反应生成酯、酸酐或酸酐类似物后再发生偶联反应.

前已述及在 Gooßen 所报道钯催化的芳基硼酸与酸酐的偶联条件下特戊酸酐是不能反应的(Eq. 7), Gooßen 等^[48]巧妙的利用这一特点发展了将羧酸与偶联惰性特戊酸酐预反应再偶联的便捷方法, 从而实现了羧酸与有机硼化合物的一锅法高效偶联; 在随后的研究中 Gooßen 等^[49]发现二碳酸二甲酯(dimethyl dicarbonate)也可以替代叔丁酸酐用于钯催化的芳基硼酸与酸酐的偶联, 通过在反应体系中加入 2.5 equiv. 的水并控制单膦配体: 钯的比例 < 4 : 1 后可以在较低温度下获得良好的收率(Scheme 18).

Scheme 18

几乎同时 Yamamoto 等^[50]也报道羧酸现场活化制备酸酐再进一步偶联的方法学, 通过活化剂筛选发现二碳酸二甲酯作为活化剂效果最好. 该体系可应用于二羧酸的偶联, 该法也可应用于四苯硼钠与羧酸的偶联, 当使用羧基羧酸作为亲电试剂时以良好的收率得到了脱羧偶联的产物.

2001 年 Gooßen 等^[51]发现 *N*-benzoyloxysuccinimide 可与芳基硼酸发生交叉偶联反应后高收率的得到芳基酮产物. 于是作者利用 di(*N*-succinimidyl) carbonate (DSC) 与羧酸结合得到酸基琥珀酰亚胺, 再与芳基硼酸发生偶联反应, “一锅法”得到偶联产物芳基酮(Eq. 10). 反应中的羧酸既可以是芳基甲酸, 也可以是烷基羧酸.

2010 年 Yoon 等^[52]发展了一种通过 EEDQ 活化羧酸与芳基硼酸发生交叉偶联的方法(Scheme 19), 在添加 2 equiv. 水后可以良好的收率完成芳基硼酸与各种酰氯的交叉偶联.

Scheme 19

特殊的羧酸底物还可以发生钯催化的脱羧偶联. 2011 年, Liu 等^[53a]报道了钯催化的芳基羧酸与芳基硼酸及芳基硼酸酯的偶联反应; 同年, Ge 等^[53b,53c]先后报道钯催化的芳基氟硼酸钾与 α -酮酸、草酸衍生物的脱羧偶联. 不同形态的有机硼化物均能与羧酸发生偶联, 以中等到优秀的收率得到脱羧偶联产物(Scheme 20).

4 有机硼化物与氯甲酸衍生物的交叉偶联反应

在合成化学中氯甲酸酯、氯甲酰胺多用于羟基官能团的保护及制备酸酐. 而由于氯甲酰基团与酰氯基团的结构相似, 因此不难推断这类化合物也可以应用于偶联反应中作为亲电试剂.

2005 年 Deng 等^[54]的研究结果表明在钯催化的有机硼酸与氯甲酸酯和氯甲酰胺的偶联中, Cu_2O 对于提高产物收率有较显著的作用. 在加入催化量的 Cu_2O 和当量的 $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 后芳基硼酸可以同氯甲酸酯和氯甲酰胺偶联得到增加 1 个碳原子的酯或酰胺 (Scheme 21). 稍后 Kristensen 等^[55]报道了类似的芳基硼酸酯与氯甲酰胺的交叉偶联反应.

2007 年 Takemoto 等^[56]采用一锅法的策略通过钯催化的烷基 9-BBN 与氯甲酰胺的交叉偶联反应得到了 β -取代丙酰胺, 该反应同样适用于芳基硼酸、苯乙烯基硼酸和三乙基硼等亲核试剂与氯甲酰胺的交叉偶联反应 (Scheme 22).

$\text{BX}_2 = \text{B(OH)}_2$ 18 examples, 32% ~ 97% yield

$\text{BX}_2 = \text{B}(\text{O}^i\text{Pr})_2$ 23 examples, 32% ~ 98% yield

Scheme 20

Scheme 21

Scheme 22

2008 年 Sugihara 等^[57]通过铱催化的碳氢活化从萘制备了 2-萘基硼酸酯, 在钯催化条件下该硼酸酯可以与氯甲酰胺偶联, 由此发展了一条合成具有潜在药理活性的 2-取代-萘衍生物的新路线 (Scheme 23).

Scheme 23

2010 年 Herr 等^[58]报道了 *N*-甲基-*N*-甲氧基氯甲酰胺与有机硼酸的交叉偶联反应, 在乙醇溶剂中使用 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 作为催化剂, $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 作为碱就可以将芳基硼酸或烯基硼酸与 *N*-甲基-*N*-甲氧基氯甲酰胺偶联得到相应的 Weinreb 酰胺 (Eq. 11).

5 有机硼化物与羧酸“活性酯”的交叉偶联反应

羧酸酯化合物中, 酯基的活化能较高而不能直接作为亲电试剂; 而当使用含有杂原子的羧酸吡啶酯、羧酸三嗪酯和三氟乙酸酯作为亲电试剂交叉偶联反应可以顺利进行.

2001 年 Yamamoto 等^[59]报道了 Pd(OAc)_2 催化三氟乙酸苯酯与芳基硼酸的交叉偶联反应, 在无碱加入的条件下可偶联得到芳基酮类化合物. 使用咪唑基硼酸和空间位阻较大的芳基硼酸时该反应未获得相应产物 (Eq. 12).

2004 年 Chatani 等^[60]报道了羧酸吡啶酯与苯基硼酸的偶联反应, 在较温和的条件下即可偶联得到一系列苯甲酮类化合物. 苯环上连有吸电子基或推电子基的芳基羧酸酯参与反应时均以优秀的收率得到产物, 而当烷基羧酸酯作为亲电试剂参与反应时可以得到中等的收率得到相应的酮 (Eq. 13). 作者在研究中还发现此反应中吡啶环上的 N 原子是顺利发生偶联必不可少的因素.

2011 年 Zhang 等^[61]报道了钯催化羧酸三嗪酯与有机硼酸的交叉偶联反应, 芳基羧酸三嗪酯可分别与芳基、烯基及环丙基硼酸偶联, 得到相应的芳基酮, 脂肪族羧酸也可与芳基硼酸进行偶联制备相应的有机酮 (Eq. 14). 其研究结果表明: 无碱条件下膦配体的用量对反应收率影响显著, 当配体与钯的比例为 2 : 1 时, 偶联反应收率最高.

- [6] Negishi, E.; Chiu, K. W.; Yosida, T. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1676.
- [7] Cho, C. S.; Itotani, K.; Uemura, S. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *443*, 253.
- [8] Bykov, V. V.; Korolev, D. N.; Bumagin, N. A. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, *46*, 1631.
- [9] (a) Bumagin, N. A.; Korolev, D. N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3057.
(b) Bumagin, N. A.; Korolev, D. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2004**, *53*, 364.
- [10] Kabalka, G. W.; Malladi, R. R.; Tejedor, D.; Kelley, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 999.
- [11] Wang, J.-X.; Yang, Y.-H.; Wei, B.-G.; Hu, Y.-L.; Fu, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 1381.
- [12] Gerard, J.; Hevesi, L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 367.
- [13] Haddach, M.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3109.
- [14] Chen, H.; Deng, M.-Z. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 12.
- [15] Polackova, V.; Toma, S.; Augustingova, I. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11675.
- [16] Urawa, Y.; Ogura, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 271.
- [17] Urawa, Y.; Nishiura, K.; Souda, S.; Ogura, K. *Synthesis* **2003**, 2882.
- [18] Bandgar, B. P.; Patil, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7627.
- [19] Nishihara, Y.; Inoue, Y.; Fujisawa, M.; Takagi, K. *Synlett* **2005**, 2309.
- [20] Xin, B.-W.; Zhang, Y.-H.; Cheng, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5725.
- [21] Ekoë-Kovi, K.; Xu, H.-H.; Wolf, C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5773.
- [22] Zhang, L.; Wu, J.-L.; Shi, L.-J.; Xia, C.-G.; Li, F.-W. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3897.
- [23] Martins, D. L.; Aguiar, L. C. S.; Antunes, O. A. C. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 2845.
- [24] Yu, A.-J.; Shen, L.; Cui, X.-L.; Peng, D.-P.; Wu, Y.-J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2283.
- [25] Chen, J.-X.; Peng, Y.; Liu, M.-C.; Ding, J.-C.; Su, W.-K.; Wu, H.-Y. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2117.
- [26] Eddarir, S.; Cotellet, N.; Bakkoura, Y.; Rolandoa, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5359.
- [27] Lowe, J. A.; Drozda, S. E.; Fisher, K.; Strick, C.; Lebel, L.; Schmidt, C.; Hiller, D.; Zandi, K. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1291.
- [28] Rahman, O.; Kihlberg, T.; Langstrom, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 474.
- [29] Fujii, N.; Mallari, J. P.; Hansell, E. J.; Mackey, Z.; Doyle, P.; Zhou, Y.-M.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; McKerrow, J. H.; Guy, R. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 121.
- [30] Mallar, J. P.; Shelat, A.; Kosinsky, A.; Caffrey, C. R.; Connelly, M.; Zhu, F. Y.; McKerrow, J. H.; Guy, R. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2883.
- [31] Sessions, E. H.; Jacobi, P. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4125.
- [32] Derbré, S.; Lecat-Guillet, N.; Pillon, F.; Ambroise, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 825.
- [33] Chu, L.; Armstrong, H. M.; Chang, L.-L.; Cheng, A.-F.; Colwell, L.; Cui, J.; Evans, J.; Galka, A.; Goulet, M. T.; Hayes, N.; Lo, J.; Menke, J.; Ok, H. O.; Ondeyka, D. L.; Patel, M.; Quaker, G. M.; Sings, H.; Witkin, S. L.; Zhao, A.; Ujjainwalla, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4133.
- [34] Keenan, M.; Abbott, M. J.; Alexander, P. W. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4189.
- [35] Yu, T.; Yang, J.; Wu, X.-Y. *The 17th National Conference on Organometallic Chemistry*, Beijing, China, **2012**, p. 93.
- [36] Gooßen, L. J.; Ghosh, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3458.
- [37] Frost, C. G.; Wadsworth, K. J. *Chem. Commun.* **2001**, 2316.
- [38] Gooßen, L. J.; Paetzold, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1665.
- [39] Kakino, R.; Yasumi, S.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 137.
- [40] Goossen, L. J.; Koley, D.; Hermann, H. L.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11102.
- [41] Goossen, L. J.; Koley, D.; Hermann, H. L.; Thiel, W. *Organometallics* **2006**, *25*, 54.
- [42] Wang, J. X.; Zhang, Y. Q. *Chin. Chem. Lett.* **2004**, *15*, 641.
- [43] Lim, K.-C.; Hong, Y.-T.; Kim, S. *Synlett* **2006**, 1851.
- [44] Xin, B.-W.; Zhang, Y.-H.; Cheng, K. *Synthesis* **2007**, 1970.
- [45] Xin, B.-W. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 2826.
- [46] Shen, X.-B.; Gao, T.-T.; Lu, J.-M.; Shao, L.-X. *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, *25*, 497.
- [47] Lin, X.-F.; Li, Y.; Li, S.-Y.; Xiao, Z.-K.; Lu, J.-M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5806.
- [48] Gooßen, L. J.; Ghosh, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3254.
- [49] Gooßen, L. J.; Winkel, L.; Döhning, A.; Ghosh, K.; Paetzold, J. *Synlett* **2002**, 1237.
- [50] (a) Kakino, R.; Narahashi, H.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 1333.
(b) Kakino, R.; Narahashi, H.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Chem. Lett.* **2001**, 1242.
- [51] Gooßen, L. J.; Ghosh, K. *Chem. Commun.* **2001**, 2084.
- [52] Kwon, Y.-B.; Choi, B.-R.; Lee, S.-H.; Seo, J.; Yoon, C.-M. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 2672.
- [53] (a) Dai, J.-J.; Liu, J.-H.; Luo, D.-F.; Liu, L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 677.
(b) Li, M.; Wang, C.; Fang, P.; Ge, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6587.
(c) Li, M.; Wang, C.; Ge, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2062.
- [54] Duan, Y.-Z.; Deng, M.-Z. *Synlett* **2005**, 355.
- [55] Lysen, M.; Kelleher, S.; Begtrup, M.; Kristensen, J. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5342.
- [56] Yasui, Y.; Tsuchida, S.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5898.
- [57] Fujinaga, M.; Suetake, K.; Gyoji, K.; Murafuji, T.; Kurotobi, K.; Sugihara, Y. *Synthesis* **2008**, 3745.
- [58] Krishnamoorthy, R.; Lam, S. Q.; Manley, C. M.; Herr, R. J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1251.
- [59] Kakino, R.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 371.
- [60] (a) Tatamidani, H.; Kakiuchi, F.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3579.
(b) Tatamidani, H.; Yokota, K.; Kakiuchi, F.; Chatani, N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5615.
- [61] Zhang, W.-Q.; Yang, J.; Deng, M.-Z. *8th Domestic Annual Conference of Applied Industrial Catalysis Technology*, Xi'an, China, **2011**, p. 329.
- [62] Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3229.
- [63] Yang, H.; Li, H.; Wittenberg, R.; Egi, M.; Huang, W.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1132.
- [64] Yang, H.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2993.
- [65] Lovell, K. M.; Vasiljevic, T.; Araya, J. J.; Lozama, A.; Prevatt-Smith, K. M.; Day, V. W.; Dersch, C. M.; Rothman, R. B.; Butelman, E. R.; Kreek, M. J.; Prinszano, T. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3100.

(Zhao, X.)