

氮杂环卡宾配合物的合成及其对芳(杂)基酯与芳(杂)硼酸 Suzuki 偶联反应的催化研究

罗茜佩, 黄菲东, 刘丰收, 梁莹*

(广东药科大学 医药化工学院, 广东 中山 528458)

摘要: 设计并合成了一种新型大位阻氮杂环卡宾钯配合物 C1, 并将其成功应用于(杂)芳基酯与(杂)芳硼酸的 Suzuki 偶联反应。该配合物通过构建芳胺对位具有大位阻的配位环境, 有效稳定了反应过程中关键的钯活性物种, 从而显著提升了催化体系的反应活性与稳定性。在优化的温和反应条件下(0.5 mol% 配合物 C1、2.0 mmol K₃PO₄、4 mL V(THF):V(H₂O)=1:3 混合溶剂, 80 °C, 4 h), 该催化体系表现出优异的反应效率和良好的操作兼容性。多种具有不同电子效应和空间位阻特征的芳基酯底物, 包括电子给体和电子吸收基取代的底物, 均可与多种芳基或杂芳基硼酸顺利发生交叉偶联反应, 高效合成一系列二芳基酮及杂环芳基酮化合物, 最高分离产率可达 98%。该体系在杂环-杂环偶联反应中同样保持较高反应活性, 有效克服了传统催化体系中常见的反应效率不足和副反应较多等问题。上述结果表明, 该大位阻氮杂环卡宾钯催化体系为惰性酯类底物的高效转化提供了一种切实可行的催化策略, 并为结构多样、功能化酮类分子的构建提供了具有应用潜力的合成新方法。

关键词: 氮杂环卡宾钯配合物; Suzuki-Miyaura 偶联; 芳基酯; 杂环硼酸; 二芳基酮

中图分类号: O62 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283 (2026) --

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2025.0274

Synthesis of Nitrogen-Heterocyclic Carbene Complexes and Catalytic Study on the Suzuki Coupling Reaction of (Hetero) Aryl Esters and (Hetero) Arylboronic Acids LUO Qian-pei, Huang Fei-dong, LIU Feng-shou, LIANG Ying* (School of Chemistry and Chemical Engineering, Guangdong Pharmaceutical University, ZhongShan 528458, China)

Abstract: A sterically demanding *N*-heterocyclic carbene palladium complex C1 was designed, synthesized and successfully applied to the Suzuki cross-coupling of (hetero)aryl esters with (hetero)aryl boronic acids. The catalyst features a highly congested coordination environment introduced by para-substituted arylamine moieties, which stabilizes key palladium species during the catalytic cycle, thereby significantly enhancing both catalytic activity and stability. Under optimized mild reaction conditions (0.5 mol% complex C1, 2.0 mmol K₃PO₄, 4 mL V(THF):V(H₂O)=1:3, 80 °C, 4 h), the catalytic system demonstrates efficient conversion and operational compatibility. A wide range of aryl ester substrates bearing diverse electronic properties and steric profiles, including both electron-donating and electron-withdrawing substituents, readily undergo cross-coupling with various aryl and heteroaryl boronic acids to afford a series of diaryl ketones and heteroaryl ketones in high yields, with isolated yields of up to 98%. The catalytic system also maintains high activity in heteroaryl-heteroaryl coupling, overcoming common limitations of conventional catalytic systems such as low reactivity and competitive side reactions. These results demonstrate that the sterically demanding NHC-palladium catalyst provides a practical and efficient strategy for activating inert ester substrates and offers a valuable synthetic approach for the construction of structurally diverse and functionalized ketone compounds.

Keywords: *N*-heterocyclic carbene palladium complex; Suzuki-Miyaura coupling; aryl ester; (hetero)aryl boronic acid; biaryl ketone

芳酮结构单元在医药与天然产物中广泛存在, 其构建方法一直是有机合成领域的研究重点^[1-3]。铃木(Suzuki)偶联反应作为构建 C-C 键的重要方法之一, 因其反应条件

温和、底物适用范围广、环境友好等优点, 在药物合成、功能材料及天然产物构建等领域展现出巨大的应用潜力, 在过往几十年里得到深入的研究与发展^[4]。传统 Suzuki 反应

收稿日期: 2025-10-31; 修回日期: 2026-01-08; 接受日期: 2026-01-09

作者简介: 罗茜佩(2000-), 女, 广东湛江人, 硕士生, 主要研究方向为有机合成。

通讯作者: 梁莹, E-mail: lyngair@126.com。

多采用卤代芳烃与芳基硼酸作为反应底物，在钯催化剂的作用下实现高效偶联。然而，卤代芳烃的使用常伴随着毒性高、成本较大及官能团兼容性有限等问题，并限制其在某些特定领域的进一步应用。

随着该反应体系的不断发展，研究者开始探索以更廉价、低毒性的亲电试剂替代传统卤代芳烃进行偶联反应。近年来，多个研究团队在这一方向取得了重要进展^[5-9]。其中，芳基酯因其来源广泛、稳定性好且环境友好，被认为是一类极具潜力的卤代芳烃替代物，因而受到广泛关注。2016年，Newman等^[10]报道在卡宾钯配合物作预催化剂作用下，以苯甲酸苯酯作为亲电试剂与芳基硼酸发生交叉偶联，成功保留羰基，实现二芳酮类化合物的高效合成。这一发现为羰基化合物的构建提供新的思路。在此基础上，研究者进一步发展了多种钯催化体系用于催化此类反应。Hazari等^[11]报道(η^3 -1-*t*-Bu-indenyl)Pd(IPr)(Cl)催化剂，以氢氧化钾作碱，四氢呋喃与水的混合体系作为反应溶剂，可在室温下催化芳基酯与硼酸的偶联。Michal等^[12-14]利用经典卡宾钯配合物，通过优化反应条件（如添加水），在温和条件下实现芳酮的高效构建。

然而，尽管氮杂环卡宾配体因其强给电子能力和可调的空间位阻而在过渡金属催化中备受关注^[15,16]，其在以芳基酯为亲电试剂的 Suzuki 偶联反应中的应用仍然较为有限。尤其是在涉及杂环芳基酯及杂环芳基硼酸等挑战性底物时，实现高效偶联反应的相关报道更为罕见^[17,18]。因此，发展能够适用于此类底物的高效钯催化体系，仍然是当前芳基酯参与的羰基构建反应中亟待解决的关键问题。

基于上述问题，本文设计并合成了一种新型氮杂环卡宾钯配合物，旨在提升杂环芳基酯与芳基（杂环）硼酸在偶联反应中的转化效率。该催化剂以经典 Pd-PEPPSI-IPr 结构为基础，通过在 NHC 配体芳环对位引入苄基取代基，以协同调控钯中心的电子性质与立体环境，从而增强催化剂稳定性并改善整体催化性能，实现芳基酯底物的高效 Suzuki 偶联反应。该设计主要基于以下两点

考虑：首先，芳基酯中的 C(acyl)-O 键具有较高的键能和较低的反应活性，其氧化加成通常被认为是该偶联反应的决速步骤^[10]。因此，在 Pd-PEPPSI-IPr 结构基础上引入给电子的苄基单元，旨在提高钯中心的电子云密度，从而加速这一关键的氧化加成过程。其次，苄基所引入的大位阻效应有利于稳定催化循环中的活性钯物种；同时，由于其位于配体芳环对位并远离钯中心的轴向配位区域，该立体调控策略不会对氧化加成步骤造成不利的空间阻碍。

本文系统研究该配合物在芳基酯与芳基（杂环）硼酸的 Suzuki 偶联反应中的催化行为，优化反应条件，并拓展底物范围，涵盖了多种含吸电子基、给电子基、大位阻结构及多杂原子体系的芳酯与硼酸。所开发的催化剂 C1 在温和条件下表现出优异的催化活性和底物适应性，成功实现多种传统催化剂难以促成的杂环-杂环偶联反应，为合成结构多样的二芳酮及杂环芳酮类化合物提供高效、可靠的新方法。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

2000 立式型球磨口旋转蒸发仪（上海雅荣生化设备仪器有限公司）；DMX400MHz 型核磁共振波谱仪（美国 Bruker 公司）；WP-RH-1020 型平行反应仪（西安华泰科思实验设备有限公司）；GC-2010Plus 型气相色谱仪（日本岛津公司）；ME104/02 型分析天平（梅特勒-托利多仪器（上海）有限公司）；KQ-400DE 型超声清洗器（昆山市超声仪器有限公司）。

乙二醛、氢氧化钾、三乙胺、甲醇、甲苯、碳酸钾、二氯甲烷、乙酸乙酯、石油醚、叔丁醇钾、N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃（广州化学试剂厂）；苊醌、3-氯吡啶、糠酸、烟酸、4-氟苯甲酰氯、4-甲氧基苯甲酰氯、2-萘酰氯、辛酰氯、丙酰氯（上海达瑞化学公司）；乙二醛、4-甲基苯硼酸、3,5-二氟甲基苯硼酸、（1-甲基-1H-吡啶-5-基）硼酸、二苯并[b, d]呋喃-1-基硼酸、1-苄基硼酸（北京华威锐科有限公司）；无水乙醇、1,4-二氧六环（天津百世化工有限公

司)；苯甲酸苯酯、3,3-二甲基丁酰氯(上海阿拉丁生化科技股份有限公司)；咪喃-2-甲酸、4-羟基苯硼酸、苯并咪喃-2-硼酸、喹啉-3-硼酸、苯并噻吩-2-硼酸(上海贤鼎生物科技有限公司)；噻吩-2-甲酸、4-三氟甲基苯硼酸、(9-苯基-9*H*-咪唑-4-基)硼酸、咪喃-2-硼酸、咪喃-3-硼酸、(2-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸(上海毕得医药有限公司)；所用试剂均为分析纯。

1.2 大位阻苯胺 4-(苾-1-基)-2,6-二异丙基苯胺(A2)的合成及表征

将 8.86 g (50 mmol) 2,6-二异丙基苯胺、14 g (55 mmol) 碘单质、14 mL 饱和碳酸钠溶液、50 mL 环己烷加入单口瓶(150 mL)中,于室温下充分搅拌反应 12 h。待反应时间达到后,反应液用乙酸乙酯萃取 3 次,合并有机层,然后加入适量的硫代硫酸钠溶液用于除碘,分液,得乙酸乙酯层,用无水硫酸钠除水后。将反应混合物在减压条件下除去溶剂,所得残余物经硅胶柱色谱分离纯化。

(*V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯) = 30:1 为洗脱剂),将分离所得溶液真空旋干溶剂,真空干燥 48 h,得 12.47 g 黑色油状物液体 4-碘-2,6-二异丙基苯胺(A1),产率 90%。将 3.03 g (10 mmol) 化合物 A1、2.7 g (11 mmol) 苾硼酸、2.76 g (20 mmol) 碳酸钾、(40 mL) 无水乙醇、0.05 mmol Pd-PEPSSI-IPr 经典卡宾钯配合物加入支口瓶(50 mL)中,在氮气保护下,反应体系于 80 °C 回流 4 h。反应完成后冷却至室温,抽滤,滤液减压除去溶剂,所得产物通过硅胶柱色谱分离纯化,洗脱剂为 *V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯) = 10:1,得 2.94 g 白色固体 A2,真空干燥 48 h,产率 78%。¹HNMR(DMSO, 400MHz), δ :8.33~8.00(m, 9H, Ar-H); 7.23(s, 2H, Ar-H); 3.28~3.12(m, 2H, CH); 1.28(d, 12H, *J*=6.7Hz, CH₃)。¹³CNMR(DMSO, 101MHz), δ :141.8, 139.4, 131.8, 131.6, 131.0, 129.7, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.5, 127.2, 126.7, 125.7, 125.4, 125.1, 125.0, 124.9, 124.8, 40.6, 40.4, 40.2, 40.0, 39.8, 39.6, 39.4, 27.3, 23.1。

1.3 二亚胺化合物 (E,E)-1,2-双[4-(苾-1-基)-2,6-二异丙基苯基]乙烷-1,2-二亚胺(A3)

的合成

将 3.8 g (10 mmol) 化合物 A2、0.73 g (5 mmol) 40% 的乙二醛、20 mL 无水乙醇、4 mL 冰乙酸加入支口瓶(100 mL)中。氮气排气保护,于 85 °C 下反应 5 h,反应液变为黄色悬浮液。反应结束后,冷却至室温。而后抽滤、烘干得到黄色粉末。用大量二氯甲烷溶解,用无水乙醇结晶提纯,得 6.6 g 橙黄色晶体 A3,真空干燥 48 h,产率 85%。¹HNMR(CDCl₃, 400MHz), δ :8.37(s, 2H, Ar-H); 8.30(dd, 4H, *J*=16.8, 8.6Hz, Ar-H); 8.21(t, 4H, *J*=7.6Hz, Ar-H); 8.14~8.08(m, 8H, Ar-H); 8.04(t, 2H, *J*=7.6Hz, Ar-H); 7.52(s, 4H, Ar-H); 3.22~3.12(m, 4H, CH); 1.36(d, 24H, *J*=6.9Hz, CH₃)。¹³CNMR(CDCl₃, 101MHz), δ :163.4, 147.2, 138.19, 137.8, 136.9, 131.5, 131.0, 130.4, 128.6, 127.7, 127.4, 127.3, 126.0, 125.7, 125.4, 125.1, 125.0, 125.0, 124.7, 124.7, 28.3, 23.6。

1.4 卡宾咪唑盐 1-(1-乙氧基乙基)-3-[4-(苾-1-基)-2,6-二异丙基苯基]-4,5-双[4-(苾-1-基)-2,6-二异丙基苯基]-1*H*-咪唑-3-鎓氯化物(A4)的合成及表征

将 0.78 g (1 mmol) 二亚胺化合物 A3、3 mL 氯甲基乙醚加入支口瓶(50 mL),氮气排气保护,用胶塞塞住瓶口,以铁丝固定。反应体系于 100 °C 下反应过夜,体系由黄色悬浮液变为深色。反应结束后,冷却至室温。往支口瓶中加入大量无水乙醚,搅拌有沉淀析出。然后抽滤,如此反复洗涤 2~3 次,最后用 20 mL 二氯甲烷洗涤。得 0.51 g 灰白色粉末 A4,产率 62%。¹HNMR(DMSO, 400MHz), δ :10.52(s, 1H, Ar-H); 8.83(d, 2H, *J*=1.3Hz, Ar-H); 8.47(d, 2H, *J*=8.0Hz, Ar-H); 8.41~8.27(m, 10H, Ar-H); 8.18~8.12(m, 6H, Ar-H); 7.83(s, 4H, Ar-H); 5.77(s, 1H, Ar-H); 2.65~2.54(m, 4H, CH); 1.41(d, 12H, *J*=6.8Hz, CH₃); 1.33(d, 12H, *J*=6.8Hz, CH₃)。¹³CNMR(DMSO, 101MHz), δ :145.7, 144.3, 140.1, 136.2, 131.5, 131.2, 130.8, 129.9, 128.8, 128.4, 128.2, 128.2, 127.9, 127.1, 127.0, 126.3, 125.7, 125.6, 124.7, 124.5, 124.4, 55.4, 29.4, 24.7, 23.6。

1.5 氮杂环卡宾钯配合物二氯 1-(1-乙氧基

乙基)-3-[4-(苄-1-基)-2,6-二异丙基苯基]-4,5-双[4-(苄-1-基)-2,6-二异丙基苯基]咪唑-2-亚基合钯(C1)合成及表征

将 0.83g(1 mmol)卡宾咪唑盐 A4、0.196 g (1.1 mmol)氯化钯、1.38 g (10 mmol)碳酸钾、(4 mL) 3-氯吡啶加入支口瓶(25 mL), 于 80 °C下反应 16 h, 反应体系由灰色悬浮液颜色逐渐加深最后变为黑色。反应结束后, 冷却至室温, 反应液经短硅胶色谱柱(干柱)分离, 以二氯甲烷作洗脱剂除去反应中生成的钯黑。将分离所得液体减压浓缩。另外取一单口瓶(50mL), 加入 30mL 正己烷。在搅拌状态下, 将浓缩液缓慢滴加, 析出大量白色固体。抽滤, 用正己烷反复洗涤, 得 0.84 g 黄白色粉末, 真空干燥 48 h, 产率 78%。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz), δ : 8.79(d, 1H, $J=2.1$ Hz, Ar-H); 8.71(d, 1H, $J=5.5$ Hz, Ar-H); 8.39(d, 2H, $J=9.3$ Hz, Ar-H); 8.30(d, 2H, $J=7.9$ Hz, Ar-H); 8.26~8.09(m, 12H, Ar-H); 8.04(t, 2H, $J=7.6$ Hz, Ar-H); 7.69(d, 4H, $J=0.9$ Hz, Ar-H); 7.65~7.59(m, 1H, Ar-H); 7.36(s, 2H, Ar-H); 7.16(dd, 1H, $J=8.2, 5.6$ Hz, Ar-H); 3.41(dt, 4H, $J=13.2, 6.7$ Hz, CH); 1.61(d, 12H, $J=6.4$ Hz, CH₃); 1.30(d, 12H, $J=6.8$ Hz, CH₃)。¹³C NMR(CDCl₃, 101MHz), δ : 154.0, 150.5, 149.5, 146.8, 142.7, 137.6, 137.5, 134.3, 132.2, 131.5, 131.0, 130.7, 128.5, 127.7, 127.7, 127.5, 127.4, 126.6, 126.0, 125.50, 125.3, 125.2, 125.1, 124.9, 124.9, 124.7, 124.6, 29.0, 26.4, 23.4。元素分析, C₆₄H₅₆Cl₃N₃Pd, 计算值(实测值): C 71.18% (70.66%), H 5.23% (5.32%), N 3.89% (3.68%)。

1.6 苯甲酸苯酯与芳(杂)环硼酸的偶联反应实验操作程序及产物分析

苯甲酸苯酯与芳(杂)环硼酸的偶联反应的典型实验过程为: 1.0 mmol 苯甲酸苯酯、1.2 mmol 对甲基苯硼酸、1~2 mol%钯配合物、2.0 mmol K₃PO₄、4.0 mL V(THF): V(H₂O) = 1:3, 在空气中 80 °C 反应 4 h。反应完成后, 向反应体系中加入乙酸乙酯进行萃取(3次)。合并有机相并在减压条件下浓缩, 所得粗产物经硅胶柱色谱分离纯化。

(R)-(4-甲基环己-2,4-二烯-1-基)(苯基)甲酮(3a): ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.80~7.75(m, 2H, Ar-H); 7.72(d, 2H, $J=8.1$ Hz, Ar-H); 7.56(t, 1H, $J=7.4$ Hz, Ar-H); 7.46(t, 2H, $J=7.6$ Hz, Ar-H); 7.29~7.25(m, 2H, Ar-H); 2.43(s, 3H, CH₃)。¹³C NMR(CDCl₃, 101 MHz), δ : 196.4, 143.2, 137.8, 134.8, 132.1, 130.2, 129.8, 128.9, 128.1, 21.6。

(4-羟基苯基)(苯基)甲酮(3b): ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.82~7.73(m, 4H, Ar-H); 7.61~7.54(m, 1H, Ar-H); 7.47(ddd, 2H, $J=6.6, 4.5, 1.1$ Hz, Ar-H); 6.96~6.89(m, 2H, Ar-H)。¹³C NMR(CDCl₃, 101 MHz), δ : 196.3, 160.4, 138.1, 133.0, 132.1, 129.8, 128.2, 115.3。

苯基(4-(三氟甲基)苯基)甲酮(3c): ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.93~7.86(m, 2H, Ar-H); 7.84~7.78(m, 2H, Ar-H); 7.75(d, 2H, $J=8.1$ Hz, Ar-H); 7.66~7.59(m, 1H, Ar-H); 7.55~7.47(m, 2H, Ar-H)。¹³C NMR(CDCl₃, 101 MHz), δ : 195.5, 140.7, 136.7, 134.2, 133.8, 133.51, 133.2, 133.1, 130.1, 130.1, 128.5, 125.4, 125.3, 125.3, 125.2, 125.0, 122.3。

(3,5-二(三氟甲基)苯基)(苯基)甲酮(3d): ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.24(s, 2H, Ar-H); 8.10(s, 1H); 7.80(dt, 2H, $J=8.4, 1.6$ Hz, Ar-H); 7.67(t, 1H, $J=7.4$ Hz, Ar-H); 7.55(t, 2H, $J=7.7$ Hz, Ar-H)。¹³C NMR(CDCl₃, 101 MHz), δ : 193.5, 139.4, 135.9, 133.6, 132.0(q, $J=34.0$ Hz), 130.0, 129.8(d, $J=2.8$ Hz), 128.8, 126.0~125.2(m), 122.9(d, $J=818.9$ Hz), 122.9(d, $J=273.0$ Hz)。

(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)苯甲酮(3e): ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.91~7.86(m, 2H, Ar-H); 7.61(dd, 1H, $J=10.5, 4.4$ Hz, Ar-H); 7.53~7.47(m, 3H, Ar-H); 6.66(d, 1H, $J=2.1$ Hz, Ar-H); 4.23(s, 3H, CH₃)。¹³C NMR(CDCl₃, 101 MHz), δ : 186.0, 138.1, 138.1, 137.4, 133.0, 129.6, 129.4, 128.4, 115.3, 113.7, 39.8。

苯基(9-苯基-9*H*-咪唑-4-基)甲酮(3f): ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.66(d, 1H, $J=1.5$ Hz, Ar-H); 8.16(d, 1H, $J=7.8$ Hz, Ar-H); 7.96(dd, 1H, $J=8.6, 1.7$ Hz, Ar-H); 7.86

(dd, 2H, $J=5.2, 3.3$ Hz, Ar-H); 7.68~7.56 (m, Ar-H, 5H); 7.52 (t, 3H, $J=7.5$ Hz, Ar-H); 7.49~7.40 (m, 3H, Ar-H); 7.37~7.31 (m, 1H, Ar-H)。 ^{13}C NMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 196.6, 143.4, 141.7, 138.9, 136.93, 131.8, 130.1, 129.9, 129.5, 128.7, 128.2, 128.1, 127.1, 126.7, 123.9, 123.4, 123.0, 120.9, 120.7, 110.25, 109.4。

苯基(喹啉-3-基)甲酮(3g): ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 9.32 (d, 1H, $J=1.0$ Hz, Ar-H); 8.61~8.49 (m, 1H, Ar-H); 8.20 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, Ar-H); 7.98~7.81 (m, 4H, Ar-H); 7.74~7.49 (m, 4H, Ar-H)。 ^{13}C NMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 194.9, 150.3, 149.4, 138.9, 137.0, 133.1, 131.9, 130.0, 130.0, 129.6, 129.4, 129.1, 128.6, 127.6, 126.6。

苯并[b]噻吩-2-基(苯基)甲酮(3h): ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.97~7.84 (m, 5H, Ar-H); 7.66~7.60 (m, 1H, Ar-H); 7.57~7.46 (m, 3H, Ar-H); 7.41 (ddd, 1H, $J=8.1, 7.1, 1.1$ Hz, Ar-H)。 ^{13}C NMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 189.6, 143.0, 142.6, 139.0, 137.8, 132.4, 132.2, 129.2, 128.5。

呋喃-3-基(苯基)甲酮(3i): ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.92 (dd, 1H, $J=1.3, 0.8$ Hz, Ar-H); 7.86 (dt, 2H, $J=8.4, 1.6$ Hz, Ar-H); 7.62~7.56 (m, 1H, Ar-H); 7.52~7.46 (m, 3H, Ar-H); 6.91 (dd, 1H, $J=1.9, 0.7$ Hz, Ar-H)。 ^{13}C NMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 189.4, 148.5, 143.9, 138.7, 132.4, 128.8, 128.5, 126.4, 110.1。

二苯并[b,d]呋喃-1-基(苯基)甲酮(3j): ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.12 (dd, 1H, $J=7.7, 1.3$ Hz, Ar-H); 7.96 (ddd, 1H, $J=7.6, 1.2, 0.6$ Hz, Ar-H); 7.93~7.87 (m, 2H, Ar-H); 7.69 (dd, 1H, $J=7.6, 1.3$ Hz, Ar-H); 7.64~7.57 (m, 1H, Ar-H); 7.54~7.39 (m, 5H, Ar-H); 7.35 (td, 1H, $J=7.5, 1.1$ Hz, Ar-H)。 ^{13}C NMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 193.9, 156.3, 153.8, 137.6, 133.0, 130.1, 128.6, 128.28, 127.7, 125.5, 124.1, 123.2, 123.1, 123.1, 122.4, 120.6, 112.0。

苯并呋喃-2-基(苯基)甲酮(3k): ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.04 (dt, 2H, $J=8.5, 1.7$ Hz, Ar-H); 7.75~7.69 (m, 1H, Ar-H);

7.67~7.60 (m, 2H, Ar-H); 7.57~7.46 (m, 4H, Ar-H); 7.36~7.29 (m, 1H, Ar-H)。 ^{13}C NMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 184.3, 155.9, 152.1, 137.1, 132.8, 129.4, 128.5, 128.3, 126.9, 123.9, 123.2, 116.5, 112.5。

(4-氟苯基)(喹啉-3-基)甲酮(3l): ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 9.27 (d, 1H, $J=2.2$ Hz, Ar-H); 8.51 (d, 1H, $J=1.6$ Hz, Ar-H); 8.17 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, Ar-H); 7.93~7.81 (m, 4H, Ar-H); 7.66~7.60 (m, 1H, Ar-H); 7.23~7.16 (m, 2H, Ar-H)。 ^{13}C NMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 193.2, 166.8, 164.3, 150.0, 149.3, 138.4, 133.2, 133.1, 132.6, 132.5, 131.8, 129.8, 129.4, 129.0, 127.5, 126.40, 115.8, 115.6。

(4-氟苯基)(呋喃-2-基)甲酮(3m): ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.08~7.99 (m, 2H, Ar-H); 7.72~7.66 (m, 1H, Ar-H); 7.24 (d, 1H, $J=3.6$ Hz, Ar-H); 7.19~7.12 (m, 2H, Ar-H); 6.59 (ddd, 1H, $J=3.5, 1.7, 0.7$ Hz, Ar-H)。 ^{13}C NMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 180.8, 165.4 (d, $J=254.2$ Hz), 152.2, 147.0, 133.3 (d, $J=3.1$ Hz), 131.9 (d, $J=9.2$ Hz), 120.3, 115.5 (d, $J=21.9$ Hz), 112.2。

(4-甲氧基苯基)(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲酮(3n): ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.92 (s, 2H, Ar-H); 7.83~7.78 (m, 2H, Ar-H); 7.02~6.98 (m, 2H, Ar-H); 4.12 (s, OCH₃, 3H); 3.90 (s, 3H, OCH₃)。 ^{13}C NMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 190.7, 166.7, 163.8, 161.1, 132.2, 129.3, 125.8, 114.1, 55.6, 55.6。

呋喃-2-基(萘-2-基)甲酮(3o): ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.37 (d, 1H, $J=0.6$ Hz, Ar-H); 8.02~7.87 (m, 5H, Ar-H); 7.65~7.52 (m, 3H, Ar-H); 6.97 (dd, 1H, $J=1.9, 0.8$ Hz, Ar-H)。 ^{13}C NMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 189.3, 148.4, 143.9, 136.0, 135.2, 132.3, 130.1, 129.3, 128.5, 128.2, 127.8, 126.8, 126.6, 124.8, 110.3, 77.3, 77.0, 76.7。

呋喃-2-基(4-甲氧基苯基)甲酮(3p): ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.06~7.99 (m, 2H, Ar-H); 7.67 (d, 1H, $J=1.0$ Hz, Ar-H); 7.23~7.20 (m, 1H, Ar-H); 7.00~6.95 (m, 2H, Ar-H); 6.57 (dd, 1H, $J=3.5, 1.7$ Hz, Ar-H);

3.87 (s, OCH₃, 3H)。¹³CNMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 181.1, 163.3, 152.7, 146.4, 131.7, 129.8, 119.5, 113.7, 112.0, 55.4。

二(咪喃-2-基)甲酮(3q): ¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.68 (dd, 2H, $J=1.6, 0.7$ Hz, Ar-H); 7.55 (dd, 2H, $J=3.6, 0.6$ Hz, Ar-H); 6.60 (dd, 2H, $J=3.6, 1.7$ Hz, Ar-H)。¹³CNMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 168.6, 151.4, 146.7, 119.6, 112.4。

咪喃-2-基(4-(三氟甲基)苯基)甲酮(3r): ¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.12~8.05 (m, 2H, Ar-H); 7.80~7.72 (m, 3H, Ar-H); 7.28 (dd, 1H, $J=3.6, 0.7$ Hz, Ar-H); 6.63 (dd, 1H, $J=3.6, 1.7$ Hz, Ar-H, Ar-H)。¹³CNMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 181.2, 152.0, 147.6, 140.1, 136.2~131.7 (m), 129.6, 125.4 (q, $J=3.8$ Hz), 123.6 (d, $J=272.7$ Hz), 116.8 (d, $J=859.4$ Hz)。

咪喃-2-基(噻吩-2-基)甲酮(3s): ¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.40 (dd, 1H, $J=2.9, 1.2$ Hz, Ar-H); 7.75 (dd, 1H, $J=5.1, 1.2$ Hz, Ar-H); 7.68 (dd, 1H, $J=1.7, 0.7$ Hz, Ar-H); 7.40~7.33 (m, 2H, Ar-H); 6.60 (dd, 1H, $J=3.6, 1.7$ Hz, Ar-H)。¹³CNMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 175.4, 153.0, 146.4, 140.1, 133.4, 128.3, 125.8, 119.1, 112.3。

苯并咪喃-2-基(噻吩-2-基)甲酮(3t): ¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.17 (dd, 1H, $J=2.9, 1.2$ Hz, Ar-H); 8.02 (s, 1H, Ar-H); 7.93~7.89 (m, 2H, Ar-H); 7.68 (dd, 1H, $J=5.1, 1.2$ Hz, Ar-H); 7.52~7.47 (m, 1H, Ar-H); 7.45~7.41 (m, 2H, Ar-H)。¹³CNMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 182.6, 143.5, 142.4, 140.9, 139.0, 132.6, 130.7, 128.2, 127.3, 126.5, 125.9, 125.1, 122.9。

1-(二苯并[b,d]咪喃-1-基)丙酮(3u): ¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.19~7.75 (m, 3H, Ar-H); 7.66~7.19 (m, Ar-H, 4H); 3.30 (d, 2H, $J=5.3$ Hz, Ar-H); 1.30 (d, 3H, $J=4.7$ Hz, CH₃)。¹³CNMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 198.8, 155.7, 154.3, 127.6, 127.4, 125.5, 124.9, 123.1, 123.1, 122.5, 122.2, 120.5, 111.6, 36.3, 7.9。

1-(喹啉-3-基)丙酮(3v): ¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 9.44 (d, 1H, $J=2.2$ Hz, Ar-H); 8.73 (d, 1H, $J=1.9$ Hz, Ar-H); 8.16 (d, 1H, $J=$

8.5 Hz, Ar-H); 7.95 (dd, 1H, $J=8.2, 1.2$ Hz, Ar-H); 7.84 (ddd, 1H, $J=8.4, 6.9, 1.4$ Hz, Ar-H); 7.63 (ddd, 1H, $J=8.1, 7.0, 1.1$ Hz, Ar-H); 3.15 (q, 2H, $J=7.2$ Hz, CH₂); 1.30 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, CH₃)。¹³CNMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 199.5, 149.7, 149.1, 136.8, 131.9, 129.4, 129.3, 129.0, 127.5, 126.9, 32.2, 9.0。

1-(咪喃-2-基)辛-1-酮(3w): ¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.59~7.54 (m, 1H, Ar-H); 7.16 (dd, 1H, $J=3.5, 0.5$ Hz, Ar-H); 6.51 (dd, 1H, $J=3.5, 1.7$ Hz, Ar-H); 2.82~2.77 (m, 2H, CH₂); 1.74~1.66 (m, 2H, CH₂); 1.37~1.22 (m, 9H, CH₂); 0.86 (t, 3H, $J=6.9$ Hz, CH₃)。¹³CNMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 189.8, 152.9, 146.1, 116.7, 112.0, 38.5, 31.6, 29.3, 29.0, 24.3, 22.6, 14.0。

2 结果与讨论

2.1 氮杂环卡宾钯配合物 C1 的合成与表征

采用模块化方法合成一种新型大位阻氮杂环卡宾钯配合物 C1, 其合成路线如图 1 所示。首先, 以 2, 6-二异丙基苯胺为起始原料, 经碘化及后续与对羟基苯硼酸的 Suzuki 交叉偶联反应, 高效地在对位引入苄基, 构建出关键的大位阻苯胺中间体 A2。然后, 中间体 A2 与乙二醛在乙醇/乙酸混合溶剂中于 85°C 下缩合, 以 85% 的产率得到二亚胺化合物 A3。该中间体进一步与氯甲基乙醚在 100°C 下反应过夜, 环化生成卡宾前体咪唑盐 A4, 并经乙醚洗涤纯化。最终, 咪唑盐 A4 与氯化钯 (PdCl₂) 在碳酸钾存在下, 以 3-氯吡啶为反应介质, 于 80°C 下反应 16 小时, 顺利配位生成目标氮杂环卡宾钯配合物 C1。反应混合物经硅胶柱过滤以除去钯黑, 滤液浓缩后于正己烷中沉淀, 最终以 78% 的产率获得 C1, 为黄色固体, 该配合物在空气中有好的稳定性。

所有合成得到的中间体及目标配合物 C1 均采用核磁共振氢谱 (¹HNMR)、核磁共振碳谱 (¹³CNMR) 和红外光谱 (IR) 进行表征。¹HNMR 与 ¹³CNMR 谱图清晰显示了各化合物预期的分子骨架特征及相应官能团信号, 证实了目标结构的成功构建。

配合物 C1 红外光谱如图 2 所示, 在

3054~2864 cm^{-1} 区域可观察到 C-H 伸缩振动吸收峰; 1603 和 1446 cm^{-1} 处对应芳环骨架振动, 其中 1603 cm^{-1} 处同时包含 C=N 伸缩振动特征吸收; 1380 cm^{-1} 处的吸收峰可归属于 $-\text{CH}_3$ 的弯曲振动; 1328~1036 cm^{-1} 区间为 C-H 面内弯曲振动。1072 cm^{-1} 处出现的吸收峰可归属于 C-Cl 的伸缩振动; 而 933~691 cm^{-1} 区域则对应 C-H 的面外弯曲振动。上述特征吸收峰的出现表明氮杂环卡宾配体已成功与钯中心发生配位。综合 NMR 与 IR 表征结果, 可以确认目标配合物 C1 的成功合成及其结构的正确性。

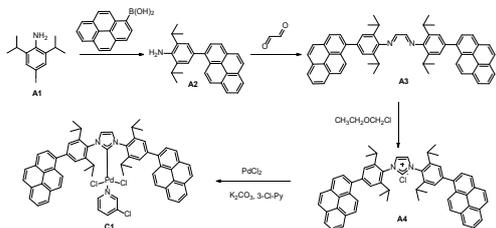


图 1 催化剂 C1 的合成

Fig.1 Synthesis of catalyst C1

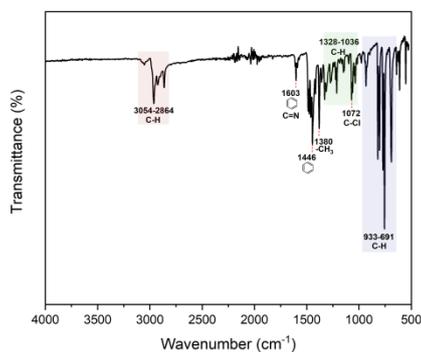


图 2 催化剂 C1 的红外光谱

Fig.2 Infrared spectrum of catalyst C1

2.2 催化研究

为评估催化剂 C1 的催化性能, 选取苯

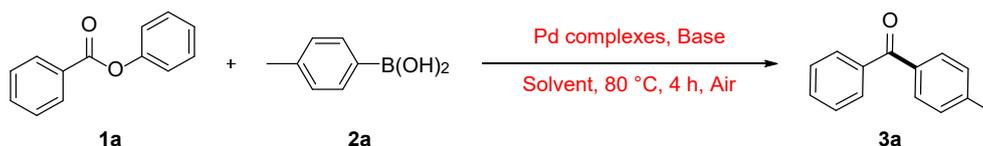
甲酸苯酯与对甲基苯硼酸的偶联反应作为模型反应。在 1.0 mmol 苯甲酸苯酯、1.2 mmol 对甲基苯硼酸、2.0 mmol 碱、0.5 mol% 催化剂 C1 及 4 mL 溶剂的条件下, 系统研究了不同反应参数对催化效率的影响。如表 1 所示, 溶剂与碱的组合对反应产率起着至关重要的作用。在筛选的溶剂体系中, 四氢呋喃与水的混合溶剂 ($V(\text{THF}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1:3$) 表现出最佳效果, 化合物 3a 达到 95% 产率 (Run 1, 表 1), 而其他溶剂如乙醇或甲苯与水的混合物均导致产率显著下降 (Runs 2~6, 表 1)。所筛选的的碱类中, 以碳酸钾为碱时产率相对磷酸钾较低, 但也具有较高的产率 (84%), 考虑到官能团的兼容性, 选择磷酸钾为最优碱 (Runs 7~9)。最后, 与经典钯配合物 Pd-PEPPSI-IPr 在优化条件下比较, 明显催化剂 C1 的催化效率更好 (Runs 1 和 12)。基于上述条件筛选结果, 该催化体系的最优反应条件为: 1.0 mmol 芳基酯、芳 1.2 mmol 基硼酸、2.0 mmol 磷酸钾, 在 4 mL 四氢呋喃/水混合溶剂体系 ($V(\text{THF}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1:3$) 中, 加入 0.5 mol% 催化剂 C1, 于 80 $^{\circ}\text{C}$ 下反应 4 h。

2.3 底物拓展适用性研究

在获得最优反应条件后, 进一步考察催化剂 C1 催化体系对不同底物的适用性, 以评估其官能团耐受性, 正如前言中所提到, 尽管近年来芳基酯作为亲电试剂参与 Suzuki 偶联反应取得显著进展^[5-9], 但现有催化体系在杂环-杂环偶联方面仍存在效率低、底物适应性差等问题。本文所开发的催化剂 C1, 通过引入大位阻苧基增强电子效应与空间稳定性, 旨在解决此类难题。

表 1 碱与溶剂的优化^注

Tab.1 Optimization of base and solvent



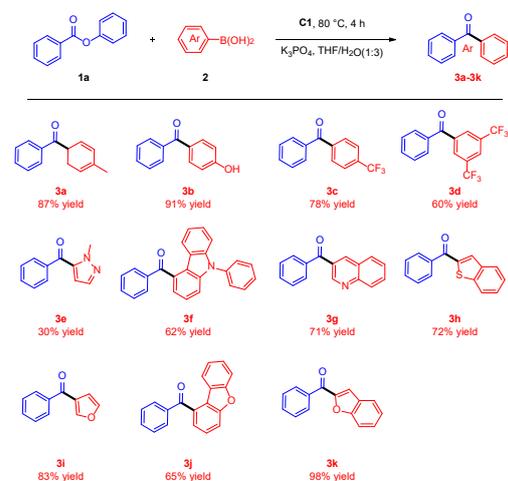
| Run | Pd complexes | Pd loading/mol% | Solvent | Base | Yield ¹⁾ /% |
|-----|--------------|-----------------|---|-------------------------|------------------------|
| 1 | C1 | 0.5 | $V(\text{THF}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1:3$ | K_3PO_4 | 95 (93) ²⁾ |
| 2 | C1 | 0.5 | $V(\text{EtOH}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1:3$ | K_3PO_4 | 55 |
| 3 | C1 | 0.5 | $V(\text{Toluene}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1:3$ | K_3PO_4 | 64 |

| | | | | | |
|----|---------------|------|---|-------------------------|-----------------------|
| 4 | C1 | 0.5 | $V(\text{THF}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1:1$ | K_3PO_4 | 71 |
| 5 | C1 | 0.5 | $V(\text{EtOH}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1:1$ | K_3PO_4 | 51 |
| 6 | C1 | 0.5 | $V(\text{Toluene}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1:1$ | K_3PO_4 | 55 |
| 7 | C1 | 0.5 | $V(\text{THF}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1:3$ | K_2CO_3 | 84 |
| 8 | C1 | 0.5 | $V(\text{THF}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1:3$ | KOH | 93 |
| 9 | C1 | 0.5 | $V(\text{THF}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1:3$ | KO^tBu | 92 |
| 10 | C1 | 0.25 | $V(\text{THF}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1:3$ | K_3PO_4 | 90 (87) ²⁾ |
| 11 | C1 | 0.1 | $V(\text{THF}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1:3$ | K_3PO_4 | 74 |
| 12 | Pd-PEPPSI-IPr | 0.5 | $V(\text{THF}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1:3$ | K_3PO_4 | 83 |
| 13 | Pd-PEPPSI-IPr | 0.25 | $V(\text{THF}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1:3$ | K_3PO_4 | 58 |

注：反应条件：1.0 mmol 苯甲酸苯酯、1.2mmol 对甲苯硼酸、0.5 mol% 钯配合物、2.0 mmol 磷酸钾、4.0 mL $V(\text{THF}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1:3$ ，在空气中 80°C 反应 4h。1) 为目标产物的分离产率，以苯甲酸苯酯的摩尔量为基准进行计算；2) 分离产率

将一系列的芳(杂)酯与芳硼酸进行交叉偶联反应(图3)。首先，拓展芳基硼酸的适用范围。结果表明，该催化体系对芳基硼酸上的各类官能团，包括强吸电子基团(如 $-\text{CF}_3$)和供电子基团(如 $-\text{OH}$)，均展现出良好的兼容性，以中等至优异的产率(60%~91%)得到相应的偶联产物 3b~3d。以多种杂环硼酸，如 2-咪喃硼酸、3-咪喃硼酸、2-苯并噻吩硼酸、2-苯并咪喃硼酸以及 3-喹啉硼酸，均能顺利参与反应，以 65%~98% 的产率获得目标产物 3g~3k。值得注意的是，即使对于空间位阻较大的杂环硼酸作为底物时，如咪唑硼酸和 9-二苯并咪喃硼酸，该体系依然有效，分别以 62%和 77%的产率得到产物 3f 和 3j。此外，对于含多个氮原子的杂环硼酸底物，在将催化剂负载量提高至 2 mol%后，也能成功获得偶联产物 3e。

随后，对酯类底物的范围进行拓展(图4)。研究表明，带有不同电子效应和位阻的芳基酯，如对氟苯甲酸苯酯、对甲氧基苯甲酸苯酯以及 2-萘甲酸苯酯，与多种芳(杂)环硼酸反应，均能以优良的产率(64%~93%)得到产物 3l~3o。值得注意的是，位阻较大的 2-甲氧基-5-咪唑硼酸在与对甲氧基苯甲酸苯酯反应时，在 2mol%催化剂用量下也能得到产物 3n。更有趣的是，该催化体系同样适用于烷基链酯以及杂环芳酯(如 2-咪喃甲酸甲酯、2-噻吩甲酸甲酯)与各类硼酸的偶联反应，以 38%~98%的产率合成一系列结构多样的酮类化合物 3p~3w。



反应条件：1.0mmol 苯甲酸苯酯、1.2 mmol 对甲苯硼酸、0.5 mol% 钯配合物、2.0 mmol 磷酸钾、4.0 mL $V(\text{THF}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1:3$ ，在空气中 80°C 反应 4h

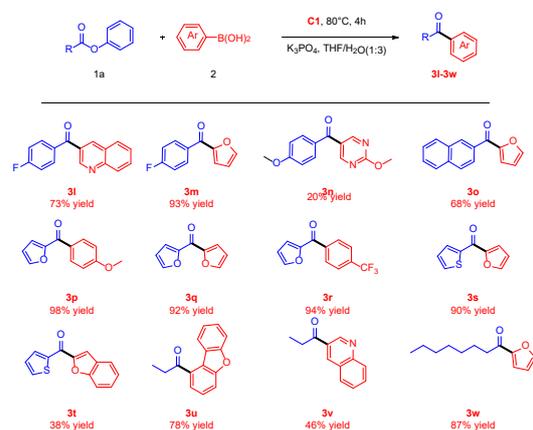
图3 苯甲酸苯酯与芳(杂)环硼酸的偶联反应
Fig.3 Coupling reaction of phenyl benzoate with (hetero) aryl boronic acids

研究不仅验证催化剂 C1 在传统芳基酯偶联中的高效性，更在杂环-杂环偶联这一难点上取得较大突破，为构建结构多样的功能性酮类分子提供实用、高效的新策略，拓展 Suzuki 偶联在复杂杂环体系中的应用范围。

3 结论

本研究设计并合成一种新型的大位阻氮杂环卡宾钯配合物，在卡宾咪唑环的侧链的芳基对位上引入苄基基团，提高其给电子能力，增大空间位阻，由于苄基处在芳环对位，离钯中心较远。使能够更好的稳定钯中心，利于催化反应的进行。该配合物在催化

芳基酯与芳(杂)硼酸的 Suzuki 偶联反应中表现出卓越的催化活性和稳定性, 底物范围包括多种杂环硼酸以及带有不同电子效应和位阻的芳基酯。研究为合成结构多样的二芳酮及杂环芳酮类化合物提供高效、可靠的新方法, 为 Suzuki 偶联反应的应用扩展提供重要的指导意义。



反应条件: 1.0 mmol 苯甲酸苯酯、1.2 mmol 对甲苯硼酸、1~2mol%钯配合物、2.0 mmol 磷酸钾、4.0 mL V (THF) : V (H₂O) =1:3, 80°C, 在空气中反应 4h。

图 4 芳(杂)基酯与芳(杂)硼酸的偶联反应
Fig.4 Coupling reaction of esters with (hetero) aryl boric acid

参考文献:

- [1] Koyama F, Lamb J S, Hirao M, Suzuki N, Yoshizawa-fujita M, Usuki T, Suzuki Y. *Adv. Synth. Catal.*, 2025, **367(3)**: e202400955.
- [2] Wehrle R J, Rosen A, Nguyen T V, Koons K, Jump E, Bullard M, Wehrle N, Stockfish A, Hare P M, Atesin A, Ateşin T A, Ma L L. *ACS Omega*, 2022, **7(30)**: 26650-26660.
- [3] Singh S, Sureshbabu P, Sabiah S, Kandasamy J. *Asian J. Org. Chem.*, 2022, **11(5)**: e202200122.
- [4] Miyaura N, Yanagi T, Suzuki A. *Synth. Commun.*, 1981, **11(7)**: 513-519.
- [5] Meng G R, Szostak M. *Org. Lett.*, 2015, **17(17)**: 4364-4367.
- [6] Lei P, Meng G R, Ling Y, An J, Szostak M. *J. Org. Chem.*, 2017, **82(13)**: 6638-6646.
- [7] Wang C, Huang L Y, Wang F Z, Zou G. *Tetrahedron Lett.*, 2018, **59(23)**: 2299-2301.
- [8] Yadav M R, Nagaoka M, Kashihara M, Zhong R L,

Miyazaki T, Sakaki S, Nakao Y. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139(28)**: 9423-9426.

- [9] Lei P, Meng G R, Ling Y, An J, Nolan S P, Szostak M. *Org. Lett.*, 2017, **19(24)**: 6510-6513.
- [10] Ben H T, Zhang W Y, Yalaoui I, Hong X, Yang Y F, Houk K N, Newman S G. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139(3)**: 1311-1318.
- [11] Dardir A H, Melvin P R, Davis R M, Hazari N, Mohadjer B M. *J. Org. Chem.*, 2018, **83(1)**: 469-477.
- [12] Lei P, Meng G R, Shi S C, Ling Y, An J, Szostak R, Szostak M. *Chem. Sci.*, 2017, **8(9)**: 6525-6530.
- [13] Shi S C, Lei P, Szostak M. *Organometallics*, 2017, **36(19)**: 3784-3789.
- [14] Li G C, Shi S C, Lei P, Szostak M. *Adv. Synth. Catal.*, 2018, **360(7)**: 1538-1543.
- [15] Organ M, Abdelhadi M, Avola S, Dubovyk I, Hadei N, Kantchev E, O'Brien C, Sayah M, Valente C. *Chem.*, 2008, **14(8)**: 2443-2452.
- [16] Chartoire A, Frogneux X, Boreux A, Slawin A M Z, Nolan S P. *Organometallics*, 2012, **31(19)**: 6947-6951.
- [17] Shi S C, Nolan S P, Szostak M. *Acc. Chem. Res.*, 2018, **51(10)**: 2589-2599.
- [18] Mondal M, Begum T, Bora U. *Org. Chem. Front.*, 2017, **4(7)**: 1430-1434.