

· 研究论文 ·

## 2-氯咪唑氯化物活化的羧酸化合物的Stille交叉偶联反应

郑伟翔<sup>1,2</sup>, 刘子琪<sup>3</sup>, 邹胜<sup>1\*</sup>, 高基<sup>3</sup>, 周莉<sup>4\*</sup>, 王启卫<sup>1,2,3\*</sup>

(1. 中国科学院成都有机化学研究所, 四川 成都 610041; 2. 中国科学院大学, 北京 100049;  
3. 西华大学理学院, 四川 成都 610039; 4. 中国科学院成都生物研究所, 四川 成都 610041)

**摘要:** 羧酸类化合物是一类商业上丰富、结构多样且稳定, 常用于有机合成中的原料。目前还未见直接以羧酸化合物为原料的 Stille 交叉偶联反应的报道。以羧酸和有机锡化合物为原料, 2-氯咪唑氯化物(IPrCl-Cl)为活化试剂, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 为碱, 甲苯为溶剂, 在温度为 90 °C 的 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 催化下, 通过 Stille 交叉偶联反应合成了 15 个芳基酮化合物(3a~3o), 收率最高达 67%, 所有产物结构由 <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR 确证。

**关键词:** 羧酸化合物; 有机锡化合物; 2-氯咪唑氯化物; 芳基酮; Stille交叉偶联反应

中图分类号: O626.1

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.24002

## Stille Cross-coupling Reaction on Carboxylic Acids Using 2-Chloroimidazolium Chloride as An Activation Reagent

ZHENG Weixiang<sup>1,2</sup>, LIU Ziqi<sup>3</sup>, ZOU Sheng<sup>1\*</sup>,  
GAO Ji<sup>3</sup>, ZHOU Li<sup>4\*</sup>, WANG Qiwei<sup>1,2,3\*</sup>

(1. Chengdu Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China; 2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 3. Department of Chemistry, Xihua University, Chengdu 610039, China; 4. Chengdu Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China)

**Abstract:** Carboxylic acids are commercially abundant and structurally diverse, bench-stable feedstock chemicals commonly used in organic synthesis. There was no report on the Stille cross-coupling reaction using carboxylic acid compounds as raw materials. In this study, we report an efficient Stille coupling reaction of carboxylic acids with organotin compounds in toluene in the presence of IPrCl-Cl, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> at 90 °C to give fifteen corresponding aryl ketones(3a~3o). The yield up to 67%. The structures of all products were confirmed by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR.

**Keywords:** carboxylic acid; organotin compound; IPrCl-Cl; aryl ketone; Stille cross-coupling reaction

芳基酮是许多具有生物学和医学价值的天然以及非天然产物中重要的结构单元<sup>[1-2]</sup>。与传统的Friedel-Crafts酰基化反应<sup>[3-4]</sup>相比,过渡金属催化的酰基化偶联反应具有较高的官能团耐受性和区域选择性,是获得芳基酮的有效方法<sup>[5-9]</sup>。

C—C键的构建在有机合成中一直占有重要

地位。近年来,过渡金属催化的交叉偶联反应已经成为C—C键形成的有效工具,并已应用于多种不同类型的亲电底物<sup>[10-13]</sup>。作为钯催化的C—C键形成方法之一,Stille交叉偶联反应是合成带易水解官能团的芳基-芳基、烯基-芳基和烷基-芳基化合物的优良方法<sup>[14-15]</sup>。由于有机锡化合物是一

收稿日期: 2024-01-03; 修订日期: 2024-01-25。

基金项目: 国家重点研发计划项目(2023YFB3812400)。

第一作者: 郑伟翔(1996-),男,汉族,湖北宜昌人,博士研究生,主要从事氮杂环卡宾化学研究, E-mail: 18805927325@163.com。

通讯作者: 王启卫,教授,博士生导师, E-mail: wqw@cioc.ac.cn。

种能耐受各种官能团的温和试剂<sup>[16]</sup>,且烯基化合物在反应中具有较好的构型保持,因而 Stille 交叉偶联反应被广泛用于全合成当中<sup>[17-19]</sup>。但关于 Stille 酰基化偶联反应报道较少<sup>[20-22]</sup>,且未有直接以羧酸化合物为原料的 Stille 交叉偶联反应。在 2022 年和 2023 年,本课题组将一种 2-氯咪唑氯化物(IPrCl-Cl)用于活化羧酸化合物,实现了以羧酸为底物的 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应<sup>[23]</sup>和 Sonogashira 交叉偶联反应<sup>[24]</sup>,成功得到了系列的芳基酮化合物以及炔酮化合物。前期研究表明,IPrCl-Cl 可以通过活化羧基官能团中的 C—O 键,使其在过渡金属催化的交叉偶联反应中充当亲电试剂的作用。

根据已有的研究工作,本文开发了一种 2-氯咪唑氯化物活化羧酸化合物的 Stille 交叉偶联反应。此方法以羧酸化合物(**1a~1o**)和三丁基苯基锡(**2**)为反应底物,以 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 为催化剂,IPrCl-Cl 为活化试剂, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 为碱,甲苯为溶剂,合成了 15 个含有不同取代基团的芳基酮化合物(图 1, **3a~3o**)。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

WRX-X-4A 型熔点仪(上海索光公司); Bruker 300 MHz 型核磁共振仪(CDCl<sub>3</sub> 为溶剂, TMS 为内标,德国布鲁克公司)。

所用试剂均为分析纯。

### 1.2 合成

#### (1) IPrCl-Cl 的合成<sup>[23]</sup>

在 250 mL 的圆底烧瓶中依次加入 *N,N'*-1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑氯化物(23.4 mmol,

1.0 eq.)和叔丁醇钾(28.1 mmol, 1.2 eq.),置换 N<sub>2</sub> 氛围,加入 60 mL 干燥的四氢呋喃溶液,于室温下搅拌 2 h。将反应液冷却至 -40 °C,滴加六氯乙烷(25.8 mmol, 1.1 eq.)的四氢呋喃溶液(12 mL),将反应液温度恢复至室温搅拌 16 h。反应完成后,将混合物冷却至 -40 °C,过滤,将滤饼用四氢呋喃(3×20 mL)和甲苯(3×10 mL)分别洗涤后,溶解于 20 mL 二氯甲烷中,硅藻土过滤除去不溶杂质,减压蒸发除去有机溶剂,得到 6.1 g 白色固体,收率 57%。

*N,N'*-1,3-双(2,6-二异丙基苯基)-2-氯代咪唑氯化物(IPrCl-Cl):白色固体,收率 57%; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.85(s, 2H), 7.78~7.66(m, 2H), 7.59(d, *J*=7.7 Hz, 4H), 2.26(p, *J*=6.8 Hz, 4H), 1.25(d, *J*=6.7 Hz, 12H), 1.18(d, *J*=6.8 Hz, 12H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 144.77, 134.53, 132.69, 128.34, 126.83, 125.29, 28.92, 23.59, 22.92。

#### (2) 化合物 **3** 的合成

在反应管中依次加入羧酸化合物 **1**(0.20 mmol, 1.0 eq.), 化合物 **2**(0.60 mmol, 3.0 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.40 mmol, 2.0 eq.), IPrCl-Cl(0.24 mmol, 1.2 eq.)和 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.01 mmol, 5%, 物质的量分数,下同)。置换 N<sub>2</sub> 氛围,加入 2 mL 甲苯,于油浴锅(90 °C)中反应 8 h。反应结束后加入 4 mL 饱和 KF 溶液淬灭反应,用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取,合并有机相,用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥后,减压除去溶剂,柱层析分离纯化得到化合物 **3**。

二苯甲酮(**3a**)<sup>[25]</sup>:白色固体,收率 60%; m.p. 47~49 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ: 7.81(d, *J*=7.2 Hz, 4H), 7.59(t, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.48(t, *J*=7.6 Hz, 4H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz,

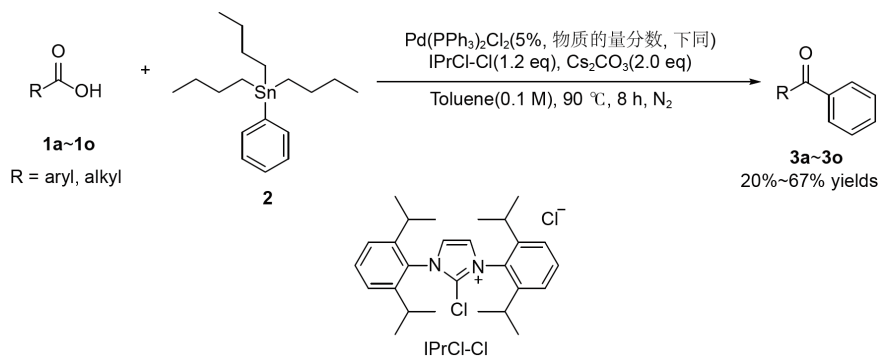


图 1 羧酸化合物和三丁基苯基锡的 Stille 交叉偶联反应

DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 196.87, 137.73, 132.53, 130.17, 128.39。

4-氟二苯甲酮(**3b**)<sup>[25]</sup>: 白色固体, 收率 37%; m.p. 45~47 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ : 7.91~7.79(m, 2H), 7.75(d,  $J$ =7.3 Hz, 2H), 7.57(t,  $J$ =7.4 Hz, 1H), 7.46(t,  $J$ =7.6 Hz, 2H), 7.13(t,  $J$ =8.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ : 195.23, 165.42(d,  $J$ =254.1 Hz), 137.54, 133.85(d,  $J$ =3.1 Hz), 132.76, 132.64, 132.51, 129.15(d,  $J$ =113.4 Hz), 115.48(d,  $J$ =21.9 Hz)。

4-硝基二苯甲酮(**3c**)<sup>[25]</sup>: 淡黄色固体, 收率 30%; m.p. 133~135 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ : 8.28(d,  $J$ =8.9 Hz, 2H), 7.89(d,  $J$ =8.9 Hz, 2H), 7.76(d,  $J$ =7.0 Hz, 2H), 7.62(t,  $J$ =7.4 Hz, 1H), 7.49(t,  $J$ =7.5 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ : 194.80, 149.85, 142.92, 136.32, 133.52, 130.74, 130.15, 128.74, 123.58。

4-(三氟甲基)二苯甲酮(**3d**)<sup>[25]</sup>: 白色固体, 收率 33%; m.p. 111~113 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ : 7.89(d,  $J$ =8.0 Hz, 2H), 7.84~7.69(m, 4H), 7.62(t,  $J$ =7.4 Hz, 1H), 7.50(t,  $J$ =7.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ : 195.70, 140.99, 136.98, 133.93(d,  $J$ =32.6 Hz), 133.30, 130.36, 130.31, 128.75, 125.74, 125.56(q,  $J$ =3.8 Hz), 122.13。

4-苯基二苯甲酮(**3e**)<sup>[26]</sup>: 白色固体, 收率 39%; m.p. 100~102 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ : 7.89(dd,  $J$ =15.5 Hz, 7.8 Hz, 4H), 7.69(dd,  $J$ =14.3 Hz, 7.7 Hz, 4H), 7.60(t,  $J$ =7.3 Hz, 1H), 7.57~7.45(m, 4H), 7.41(t,  $J$ =7.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ : 196.29, 145.22, 139.96, 137.80, 136.27, 132.43, 130.79, 130.04, 129.04, 128.38, 128.27, 127.34, 127.00。

4-甲基二苯甲酮(**3f**)<sup>[25]</sup>: 白色固体, 收率 67%, m.p. 55~57 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ : 7.79(d,  $J$ =7.3 Hz, 2H), 7.73(d,  $J$ =8.2 Hz, 2H), 7.57(t,  $J$ =7.4 Hz, 1H), 7.47(t,  $J$ =7.6 Hz, 2H), 7.28(d,  $J$ =8.3 Hz, 2H), 2.43(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ : 196.47, 143.23, 137.97, 134.89, 132.16, 130.30,

129.92, 128.98, 128.21, 21.64。

3-甲基二苯甲酮(**3g**)<sup>[27]</sup>: 黄色油状液体, 收率 65%; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ : 7.78(d,  $J$ =7.0 Hz, 2H), 7.62(s, 1H), 7.54(t,  $J$ =7.4 Hz, 2H), 7.44(t,  $J$ =7.4 Hz, 2H), 7.39~7.26(m, 2H), 2.38(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ : 196.76, 138.05, 137.68, 137.56, 133.13, 132.27, 130.36, 129.94, 128.18, 128.04, 127.28, 21.27。

4-甲氧基二苯甲酮(**3h**)<sup>[25]</sup>: 白色固体, 收率 55%; m.p. 63~65 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ : 7.82(d,  $J$ =8.9 Hz, 2H), 7.74(d,  $J$ =6.9 Hz, 2H), 7.55(t,  $J$ =7.3 Hz, 1H), 7.45(t,  $J$ =7.3 Hz, 2H), 6.95(d,  $J$ =8.9 Hz, 2H), 3.86(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ : 195.39, 163.10, 138.15, 132.41, 131.75, 130.00, 129.57, 128.05, 113.43, 55.34。

4-(二甲氨基)二苯甲酮(**3i**)<sup>[28]</sup>: 黄色固体, 收率 33%; m.p. 92~94 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ : 7.78(d,  $J$ =9.1 Hz, 2H), 7.71(d,  $J$ =8.0 Hz, 2H), 7.50(t,  $J$ =7.2 Hz, 1H), 7.42(t,  $J$ =7.1 Hz, 2H), 6.65(d,  $J$ =9.1 Hz, 2H), 3.03(s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ : 194.97, 153.16, 139.18, 132.58, 130.97, 129.28, 127.87, 124.56, 110.41, 39.87。

2-苯甲酰噻吩(**3j**)<sup>[25]</sup>: 黄色固体, 收率 67%; m.p. 50~52 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ : 7.83(d,  $J$ =6.9 Hz, 2H), 7.67(dd,  $J$ =5.0 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.60(d,  $J$ =3.8 Hz, 1H), 7.55(t,  $J$ =7.4 Hz, 1H), 7.45(t,  $J$ =7.3 Hz, 2H), 7.18~7.05(m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ : 187.81, 143.21, 137.73, 134.55, 133.92, 131.93, 128.77, 128.07, 127.69。

苯丁酮(**3k**)<sup>[29]</sup>: 无色油状液体, 收率 52%; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ : 7.94(d,  $J$ =7.2 Hz, 2H), 7.52(t,  $J$ =7.3 Hz, 1H), 7.42(t,  $J$ =7.6 Hz, 2H), 2.92(t,  $J$ =7.3 Hz, 2H), 1.75(h,  $J$ =7.4 Hz, 2H), 0.99(t,  $J$ =7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ : 200.18, 136.94, 132.67, 128.35, 127.84, 40.30, 17.58, 13.69。

异丙基苯基酮(**3l**)<sup>[27]</sup>: 无色油状液体, 收率 25%; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ : 7.93

(d,  $J=7.8$  Hz, 2H), 7.51(t,  $J=7.1$  Hz, 1H), 7.42(t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 3.53(p,  $J=6.8$  Hz, 1H), 1.20(s, 3H), 1.18(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 204.32, 136.11, 132.68, 128.50, 128.19, 35.22, 19.04。

正十六烷苯基酮(**3m**)<sup>[30]</sup>:白色固体,收率51%; m.p.62~64 °C;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 7.95(d,  $J=7.1$  Hz, 2H), 7.54(t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.44(t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 2.95(t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.72(p,  $J=7.3$  Hz, 2H), 1.25(s, 24H), 0.87(t,  $J=6.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 200.73, 137.25, 132.96, 128.66, 128.18, 38.77, 32.06, 29.82, 29.65, 29.52, 24.53, 22.83, 14.25。

苯基环戊基酮(**3n**)<sup>[25]</sup>:无色油状液体,收率29%;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 7.96(d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.52(t,  $J=6.6$  Hz, 1H), 7.43(t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 3.70(p,  $J=7.8$  Hz, 1H), 1.91(q,  $J=5.4$  Hz, 4H), 1.77~1.58(m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR(75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 202.59, 136.80, 132.54, 128.35, 128.30, 46.21, 29.84, 26.17。

环己基苯基甲酮(**3o**)<sup>[28]</sup>:白色固体,收率20%; m.p.57~59 °C;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz, Chloro-

form-*d*)  $\delta$ : 7.92(d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.51(t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.42(t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 3.30~3.19(m, 1H), 1.91~1.78(m, 4H), 1.71(d,  $J=11.7$  Hz, 1H), 1.56~1.24(m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 203.51, 136.14, 132.44, 128.32, 127.99, 45.36, 29.19, 25.74, 25.61。

## 2 结果与讨论

### 2.1 反应条件优化分析

以用量为1.0 eq的苯甲酸(**1a**)和3.0 eq的化合物**2**为模板反应底物,1.2 eq IPrCl-Cl为活化试剂,碱的用量为2.0 eq,反应液浓度为0.1 M,催化剂用量为5%(物质的量分数,下同),在氮气氛围的90 °C下反应8 h,考察不同催化剂、溶剂和碱对反应收率的影响(图2)。

#### (1) 催化剂对反应收率的影响

首先,选取 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 为碱,1,4-二氧六环为溶剂,考察不同钯催化剂对反应的影响。根据表1可知,当使用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 作为催化剂时,反应收率最高达到41%。因此确定 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 作为最优催化剂进行下一步的条件优化。

#### (2) 溶剂对反应收率的影响

对反应溶剂进行了进一步的优化,结果如表2

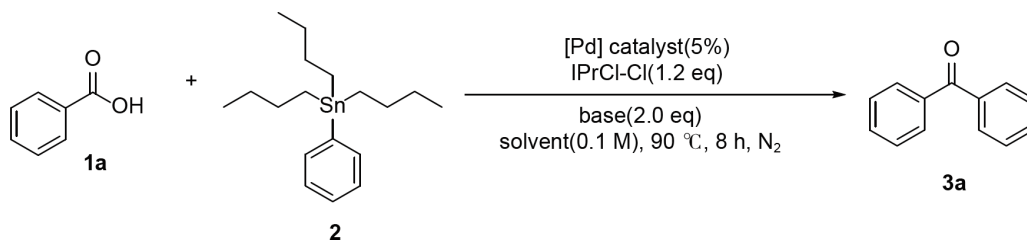


图2 苯甲酸和三丁基苯基锡的Stille交叉偶联反应

Figure 2 Stille cross-coupling reaction of benzoic acid and tri-*N*-butylphenyltin

表1 不同钯催化剂对反应收率的影响

Table 1 Effect of different Pd catalysts on reaction yield

Pd catalyst	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	$\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$
Yield/%	41	32	15	37	23

表2 溶剂对反应收率的影响<sup>a</sup>

Table 2 Effect of solvents on reaction yield

Solvent	1,4-dioxane	Toluene	THF	DMF	DMSO
Yield/%	41	50	33	T.R.	T.R.

<sup>a</sup>THF: 四氢呋喃; DMF: *N,N*-二甲基甲酰胺; DMSO: 二甲基亚砷。

所示,当使用甲苯作为溶剂时,反应收率最高,达到50%。当使用DMF和DMSO这类极性非质子溶剂时,基本不反应。因此确定甲苯作为最优溶剂进行下一步的条件优化。

### (3) 碱对反应收率的影响

最后对反应中所使用的碱进行了优化。如表3所示,反应中使用 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 作为碱时,反应收率最高为60%,当使用 $\text{Et}_3\text{N}$ 和DIPEA这类有机碱时,反应收率下降明显。而使用DBU作为碱时,基本

不反应。因此确定 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 作为反应的最优碱。

### 2.2 底物拓展分析

在最优反应条件下,对该反应的普适性进行了研究,反应结果如图3所示,当羧酸底物苯环上的取代基为供电子基团时(如甲基和甲氧基),该3f~3h的收率较高,为55%~67%。当苯环上的取代基为吸电子基团时(如氟、硝基和三氟甲基),反应收率有一定下降(3b~3d),为30%~37%。当羧

表3 碱对反应收率的影响<sup>a</sup>  
Table 3 Effect of base on reaction yield

Base	$\text{K}_2\text{CO}_3$	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	$\text{K}_3\text{PO}_4$	$\text{Et}_3\text{N}$	DIPEA	DBU
Yield/%	50	60	51	22	21	T.R.

<sup>a</sup>DIPEA: *N,N*-二异丙基乙胺; DBU: 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。

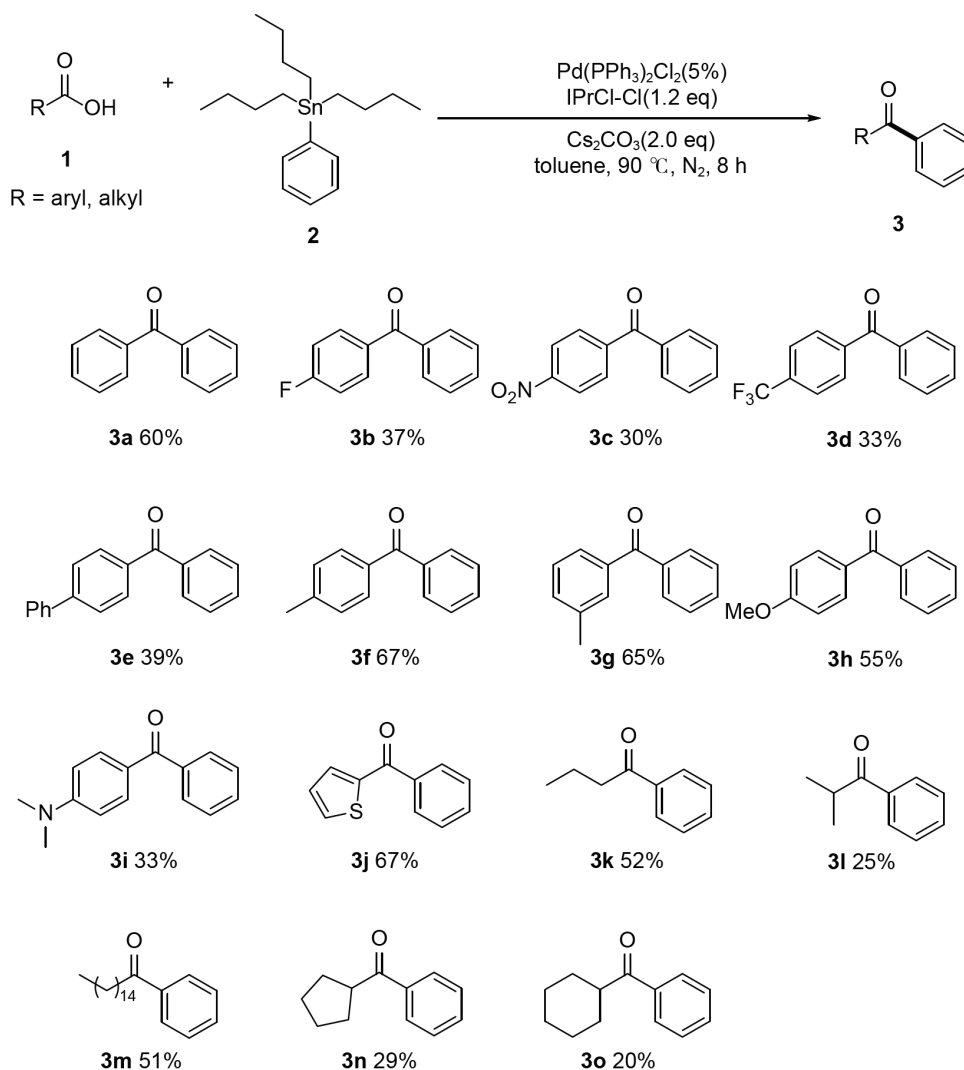


图3 芳基酮化合物的合成路线

Figure 3 Synthesis route of aryl ketone compounds



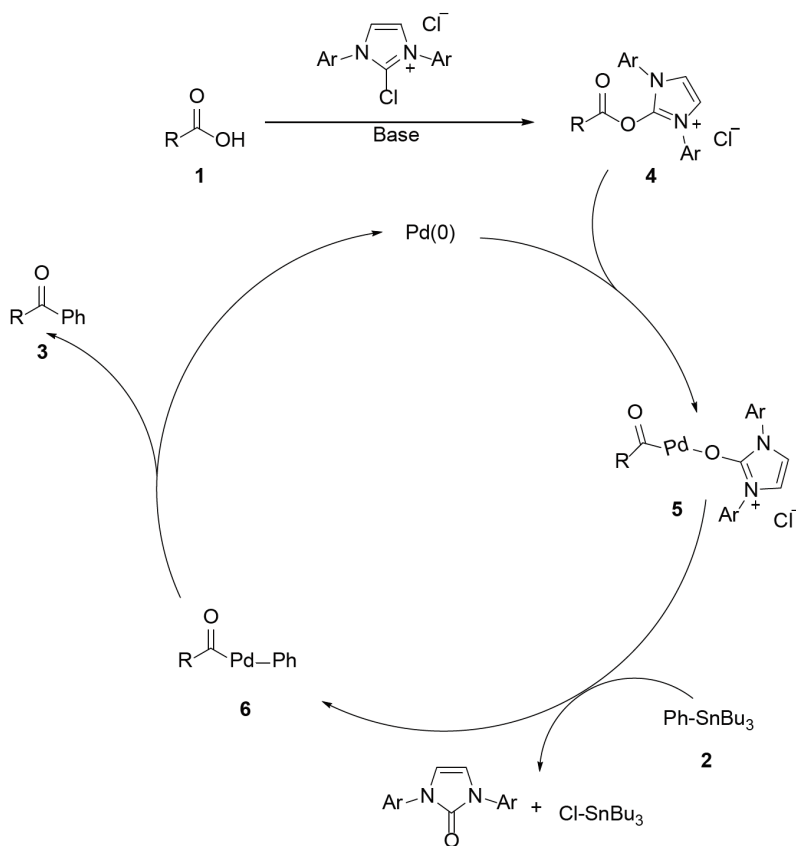


图4 钯催化羧酸化合物和三丁基苯基锡的Stille交叉偶联反应的可能机理

Figure 4 Proposed mechanism for Pd-catalyzed Stille coupling reaction of carboxylic acids with organotin compounds

酸底物含有噁吩这类富电子杂环体系时,该反应同样可以获得较好的收率(3j),为67%。除了芳香族羧酸化合物以外,脂肪族羧酸化合物(3k~3o)对该反应也有较好的普适性,但脂环族羧酸的反应效果要明显低于脂链族羧酸(3n~3o),这有可能是因为位阻效应的影响。

### 2.3 机理分析

基于前期的研究工作<sup>[23-24]</sup>和已知的钯催化Stille交叉偶联反应机理<sup>[16]</sup>,本文提出了一个IPrCl-Cl参与活化羧酸化合物的Stille交叉偶联反应的可能机理(图4)。首先,羧酸化合物1在碱性条件下和IPrCl-Cl形成一种活性酯中间体4,随后中间体4对钯(0)进行氧化加成形成酰基-钯配合物(5)。三丁基苯基锡通过转金属化和配合物5形成中间体6,然后经过还原消除得到偶联产物3。

## 3 结论

在碱性条件下,羧酸化合物能够与2-氯咪唑氯化物IPrCl-Cl结合形成具有较好亲电活性的活

性酯中间体,进而和三丁基苯基锡发生Stille交叉偶联反应,构建了一系列含不同官能团的芳基酮化合物。该反应具有较好的底物普适性,收率最高达67%,官能团耐受性良好。该方法首次利用羧酸化合物为底物实现了酰基化的Stille交叉偶联反应,目前该反应的底物类型正在被进一步探索。

### 参考文献

- [1] HATANO B, KADOKAWA J I, TAGAYA H. Disproportionation of diarylmethanol derivatives by using supercritical water[J]. *Tetrahedron Letters*, 2002, **43**(33):5859-5861.
- [2] ZHANG Y D, ROVIS T. A unique catalyst effects the rapid room-temperature cross-coupling of organozinc reagents with carboxylic acid fluorides, chlorides, anhydrides, and thioesters[J]. *J Am Chem Soc*, 2004, **126**(49):15964-15965.
- [3] FILLION E, FISHLOCK D, WILSILY A, *et al.* Meldrum's acids as acylating agents in the catalytic intramolecular Friedel-Crafts reaction[J]. *J Org*

- Chem,2005,70(4):1316-1327.
- [ 4 ] SHI M, WU L, LU J M. AlCl<sub>3</sub>-mediated tandem Friedel-Crafts reactions of vinylidenecyclopropanes with acyl chlorides:A facile synthetic method for the construction of 1-[2-(2,2-diarylviny)-1-phenyl-3H-inden-5-yl]ethanone derivatives[J].Tetrahedron, 2008,64(15):3315-3321.
- [ 5 ] BLANGETTI M, ROSSO H, PRANDI C, *et al.* Suzuki-Miyaura cross-coupling in acylation reactions scope and recent developments[J].Molecules, 2013,18(1):1188-1213.
- [ 6 ] WITTENBERG R, SROGL J, EGI M, *et al.* Ketone synthesis under neutral conditions.Cu(I) diphenylphosphinate-mediated,palladium-catalyzed coupling of thioesters and organostannanes[J].Org Lett, 2003,5(17):3033-3035.
- [ 7 ] GOOSSEN L J, KOLEY D, HERMANN H L, *et al.* The Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of carboxylic anhydrides with arylboronic acids:A DFT study[J].J Am Chem Soc,2005,127(31):11102-11114.
- [ 8 ] CHEN Q, FAN X H, ZHANG L P, *et al.* Nickel-catalyzed cross-coupling of carboxylic anhydrides with arylboronic acids[J].RSC Adv,2014,4(96):53885-53890.
- [ 9 ] MENG G R, SHI S C, SZOSTAK M. Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling of amides *via* site-selective N—C bond cleavage by cooperative catalysis[J].ACS Catal,2016,6(11):7335-7339.
- [ 10 ] DAI M J, LIANG B, WANG C H, *et al.* Synthesis of a novel C<sub>2</sub>-symmetric thiourea and its application in the Pd-catalyzed cross-coupling reactions with arenediazonium salts under aerobic conditions[J].Org Lett,2004,6(2):221-224.
- [ 11 ] OGAWA H, YANG Z K, MINAMI H, *et al.* Revisitation of organoaluminum reagents affords a versatile protocol for C—X(X=N,O,F) bond-cleavage cross-coupling:A systematic study[J].ACS Catal,2017,7(6):3988-3994.
- [ 12 ] WANG C D, XIAO G L, GUO T, *et al.* Palladium-catalyzed regiocontrollable reductive Heck reaction of unactivated aliphatic alkenes[J].J Am Chem Soc,2018,140(30):9332-9336.
- [ 13 ] GUO L, RUEPING M. Decarbonylative cross-couplings:Nickel catalyzed functional group inter-conversion strategies for the construction of complex organic molecules[J].Acc Chem Res,2018,51(5):1185-1195.
- [ 14 ] MILSTEIN D, STILLE J K. Palladium-catalyzed coupling of tetraorganotin compounds with aryl and benzyl halides.synthetic utility and mechanism[J].J Am Chem Soc,1979,101(17):4992-4998.
- [ 15 ] CARSTEN B, HE F, SON H J, *et al.* Stille polycondensation for synthesis of functional materials[J].Chem Rev,2011,111(3):1493-1528.
- [ 16 ] CORDOVILLA C, BARTOLOMÉ C, MARTÍNEZ-ILARDUYA J M, *et al.* The Stille reaction,38 years later[J].ACS Catal,2015,5(5):3040-3053.
- [ 17 ] BLAKEMORE P R, BROWDER C C, HONG J, *et al.* Total synthesis of Polycavernoside A,a lethal toxin of the red alga polycavernosatsudai[J].J Org Chem,2005,70(14):5449-5460.
- [ 18 ] GAO S H, WANG Q L, CHEN C. Synthesis and structure revision of Nakiterpiosin[J].J Am Chem Soc,2009,131(4):1410-1412.
- [ 19 ] ZHUO C X, FURSTNER A. Catalysis-based total syntheses of Pateamine A and DMDA-Pat A[J].J Am Chem Soc,2018,140(33):10514-10523.
- [ 20 ] MILSTEIN D, STILLE J K. A general,selective,and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium[J].J Am Chem Soc,1978,100(11):3636-3638.
- [ 21 ] LEREBOURS R, CAMACHO-SOTO A, WOLF C. Palladium-catalyzed chemoselective cross-coupling of acyl chlorides and organostannanes[J].J Org Chem,2005,70(21):8601-8604.
- [ 22 ] DUBBKA S R, VOGEL P. Palladium-catalyzed stille cross-couplings of sulfonyl chlorides and organostannanes[J].J Am Chem Soc,2003,125(50):15292-15293.
- [ 23 ] ZHENG W X, ZHONG J, YANG Y T, *et al.* Palladium-catalyzed synthesis of aryl ketones from carboxylic acids and arylboronic acids using 2-chloroimidazolium chloride as a coupling reagent [J].Synthesis,2022,54(19):4371-4380.
- [ 24 ] ZHENG W X, LIANG N D, FU Y, *et al.* Efficient synthesis of ynones from carboxylic acids and terminal alkynes *via* Pd/Cu catalysis using 2-chloroimidazolium chloride as the activation reagent[J].New J Chem,2023,47(30):14374-14379.
- [ 25 ] WU H X, XU B P, LI Y, *et al.* One-pot synthesis of arylketones from aromatic acids *via* Palladium-catalyzed Suzuki coupling[J].J Org Chem,2016,81(7):2987-2992.
- [ 26 ] SAPOUNTZIS I, LIN W W, KOFINK C C, *et al.* Iron-catalyzed aryl-aryl cross-couplings with mag-

- nesium-derived copper reagents[J].*Angew Chem Int Ed*,2005,**44**(11):1654-1658.
- [ 27 ] LI M Z, WANG C, GE H B. Pd(II)-catalyzed decarboxylative cross-coupling of potassium aryltrifluoroborates with  $\alpha$ -oxocarboxylic acids at room temperature[J].*Org Lett*,2011,**13**(8):2062-2064.
- [ 28 ] HALIMA T B, ZHANG W Y, YALAOUI I, *et al.* Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling of aryl esters[J].*J Am Chem Soc*,2017,**139**(3):1311-1318.
- [ 29 ] ZHAO B W, LU X Y. Cationic Palladium(II)-catalyzed addition of arylboronic acids to nitriles. one-step synthesis of benzofurans from phenoxyacetone nitriles[J].*Org Lett*,2006,**8**(26):5987-5990.
- [ 30 ] KANGANI C O, KELLEY D E, DAY B W. One-pot synthesis of aldehydes or ketones from carboxylic acids *via in situ* generation of weinreb amides using the deoxo-fluor reagent[J].*Tetrahedron Letters*, 2006,**47**(35):6289-6292.