

Chinese Journal of Organic Chemistry



REVIEW

Suzuki-Miyaura 偶联反应机理研究进展

张雷^a 杨晨^b 郭雪峰*,^b 莫凡洋*,^a

(*北京大学工学院能源与资源工程系 北京 100871) (*北京大学化学与分子工程学院 北京 100871)

摘要 钯催化的 Suzuki-Miyaura 偶联反应是目前应用最广泛的合成方法之一。它以卤化物和有机硼化物作为原料,可以高效地构建碳碳键。有机硼化物不仅具有转金属活性,而且与其他主族金属有机试剂相比具有化学性质稳定、安全低毒、合成方法多样的特点。Suzuki-Miyaura 偶联反应具有反应条件温和、转化高效、底物普适性广等突出优势,是合成化学研究者构建 C-C 键的优先选择,而且它已在工业合成领域中被广泛应用。Suzuki-Miyaura 偶联反应的快速发展与广泛应用离不开机理研究的进步。近三十年里,诸多研究者设计并开展了细致的机理研究,揭示了Suzuki-Miyaura 偶联反应中更多的反应规律。Suzuki-Miyaura 偶联反应的催化循环由氧化加成、转金属与还原消除三个过程组成,本文依次综述了各过程相关机理的研究进展,并在最后简单介绍了无过渡金属参与和无碱参与的Suzuki-Miyaura 偶联反应。

关键词 Suzuki-Miyaura 偶联反应; 机理研究; 氧化加成; 转金属; 预转金属; 还原消除

* Corresponding authors. E-mail: fmo@pku.edu.cn; guoxf@pku.edu.cn Received March 22, 2021; revised April 29, 2021; published online June 1, 2021. Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21772003, 21933001 and 22071004).

Chin. J. Org. Chem. 2021, 41, xxxx~xxxx

国家自然科学基金(No. 21772003, 21933001, 22071004).



1

Research Progress of Suzuki-Miyaura Cross-coupling Reaction Mechanism

Zhang, Lei^a Yang, Chen^b Guo, Xuefeng^{*,b} Mo, Fanyang^{*,a}

(^a College of Engineering, Peking University, Beijing, 100871)

(^b College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing, 100871)

Abstract During the past several decades, Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction has emerged and flourished as one of the most remarkable and practical methods to construct C-C bond. The substrates, organoboronic compounds, are usually more stable, less toxic and easier to obtain compared with other metal or metalloid alternatives. Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction possesses extraordinary merits of demonstrated efficiency, broad functional group compatibility and mild reaction conditions. It has been the premier method to construct C-C bond for organic synthetic chemists and has been widely applied in the industrial syntheses. The rapid development of Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction is accompanied with the progress of mechanism studies. It is well accepted that the catalytic cycle of Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction contains three main steps: oxidative addition of organic halides to Pd catalysts, transmetalation between oxidative addition intermediates and organoboronic compounds, and reductive elimination from transmetalation intermediates to form C-C bond along with regenerating Pd catalysts. However, these three main steps can be influenced by diverse reaction conditions, and different reaction pathways may occur within each single step. Furthermore, beyond the oxidative addition and transmetalation intermediates, other transient but crucial intermediates may exist. To figure out these issues and discover more insights into Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction, numerous researchers have designed and conducted systematic investigations. Herein, we will summarize and discuss the recent progress of mechanism studies. As for the oxidative addition step, one-electron mechanism which involves Pd radical species, and Pd(II)/Pd(IV) catalytic cycle are discussed. As for the transmetalation step, the detection and characterization of pre-transmetalation intermediates are presented; the issue that the role of base is to activate the organoboronic compound or the oxidative addition intermediate is discussed; the process started from the pre-transmetalation intermediate is also discussed. As for the reductive elimination step, recent mechanistic investigations are summarized. Moreover, we give a brief introduction of transition-metal-free and base-free Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions which show more possibilities of the reaction mechanism. Besides summary of precedent research works, we also give our opinions about future development of the mechanism studies. Although breakthroughs have been made in the mechanism studies, further investigations are needed to bring comprehensive knowledge of this reaction and help us further optimize the reaction conditions.

Keywords Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction, mechanism study, oxidative addition, transmetalation, pre-transmetalation, reductive elimination

在过去的四十多年中,构建碳碳(C-C)键的化学反应被药物化学家使用的频率呈现出了十分显著的上升趋势, 而碳碳键构建的广泛应用与 Suzuki-Miyaura 偶联反应的发现与发展密不可分¹。在 1979 年,日本化学家 Suzuki 与 Miyaura 首次报道了过渡金属钯催化的有机硼化物与卤代烃在碱作用下的偶联反应²。随后,两人为这一偶联方法的 发展做出了突出的贡献,由此人们将钯催化的有机硼化物与(类)卤化物的反应称为 Suzuki-Miyaura 偶联反应。这一 偶联方法具有反应条件温和、转化高效、底物普适性广、有机硼试剂稳定低毒且来源广泛³的突出优点,不管是在 精细化工品⁴、医药^{1.5}、农药⁶和有机材料⁷等不同领域中,还是在从实验室毫摩尔级到工业上百千克级合成规模上 都具有广泛的应用⁸。因 Suzuki-Miyaura 偶联反应的显著实用性,它的发现者 Suzuki 分享了 2010 年的诺贝尔化学奖。

Suzuki-Miyaura 偶联反应的催化循环一般分为三个基本的步骤(图 1): (1) 零价钯插入到碳卤键形成二价钯—— 氧化加成; (2) 有机硼试剂的亲核基团迁移到钯上——转金属; (3) 同时生成偶联产物与零价钯(零价钯随后会进行 后续的氧化加成完成下一个催化循环)——还原消除。与其应用的广泛性相比, Suzuki-Miyaura 偶联反应的机理研究 相对滞后。目前,人们对氧化加成与还原消除过程有相对清晰的了解,而对转金属过程仍缺乏足够的认识。实际的 Suzuki-Miyaura 偶联反应过程受多种多样的因素影响,氧化加成、转金属与还原消除三个步骤也在不同因素影响下 可以呈现出不同的反应路径。为了揭示不同因素对反应的作用机制,以及进一步地优化反应条件,甚至预测和设计 新的反应过程,许多研究者设计并开展了细致的机理研究。本文即对 Suzuki-Miyaura 偶联反应的机理研究进行梳理, 希望可以为研究者带来新的启发。



图 1 Suzuki-Miyaura 偶联反应催化循环 Scheme 1 Catalytic cycle of Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction

Suzuki 与 Miyaura 在 1995 年发表了一篇影响深远的综述⁹,对有机硼试剂的制备、Suzuki-Miyaura 偶联反应机 理以及偶联方法在合成中的应用等方面作了详细地讨论。鉴于此,本文主要对 1995 年至 2021 年初完成的反应机理 研究工作进行讨论,并按照下列顺序进行梳理:(1)氧化加成;(2)转金属;(3)还原消除;(4)无过渡金属参与和无 碱参与的 Suzuki-Miyaura 偶联反应。

1 氧化加成

氧化加成一般是指在反应过程中,中心金属的价态升高两价,并伴随着两个配位基团的增加。具体而言,过渡 金属对极性试剂的氧化加成机理主要分为为 S_N2 过程、三中心协同过程、 S_NAr 过程与单电子转移过程等形式(图 2) ¹⁰。中心金属对烷基卤化物或者类卤化物的氧化加成一般经由的是 S_N2 过程,中心金属作为亲核试剂进攻烷基卤化 物,进而烷基卤化物的构型会完全翻转(图 2a)¹¹。芳基卤化物与烯基卤化物无法参与 S_N2 过程,它们通过与具有空 轨道的中心金属配位,然后经过三中心协同过渡态实现氧化加成过程(图 2b)¹²。该机理中,芳基卤化物首先与中心 金属钯配位形成 η^2 -芳环配合物 ¹³,随后形成协同的 Pd、X 与 C 三中心过渡态。随着反应向过渡态的方向进行,钯 金属 4d 轨道电子与底物 σ^*_{C-X} 反键轨道的相互作用占据主导地位 ¹⁴。此外,部分实验 ¹⁵以及理论计算结果 ¹³表明芳 基卤化物的氧化加成也可以经由 S_NAr 过程实现(图 2c)。 S_NAr 机理与三中心协同机理的最大区别在于 S_NAr 机理的 过渡态电荷更加分离(S_NAr 机理的过渡态中 Pd 与 X 卤素原子也有较弱的相互作用) ¹³。对于特定的金属配合物与 亲电试剂,反应还可以通过单电子转移过程实现氧化加成,反应过程中会伴随着自由基物种的产生(图 2d)¹⁶。虽然 以上机理的具体反应过程不同,但形式上反应都会得到结构相似的氧化加成中间体。





由于亲电试剂与钯催化剂结构等反应条件的不同, 钯催化的 Suzuki-Miyaura 偶联反应中的氧化加成过程会涉及 到以上类型的反应机理。整体而言, Suzuki-Miyaura 偶联反应的氧化加成过程研究相对成熟,多种氧化加成的产物 得以合成并分离, 甚至作为反应原料来进行后续转金属等过程的研究。具体而言, 烷基卤化物的氧化过程能垒高, 而且容易发生 β -H 消除的副反应,因此基于 S_N2 氧化加成过程的 Suzuki-Miyaura 偶联反应报道相对较少¹⁷。Fu 等人 对烷基卤化物的 Suzuki-Miyaura 偶联反应进行了细致深入的研究^{11a,18},并从烷基卤化物的构型在反应中会发生翻转 证实了 S_N2 氧化过程的发生^{11a}。芳基卤化物的三中心协同过程与 S_NAr 过程可以通过 Hammett 线性自由能实验进行 区别^{15b,19}。当 Hammett 方程的 ρ 值越小,表明芳基上取代基的电子效应对氧化加成影响作用越小,也就表明氧化 加成过渡态的电荷分离程度越小,氧化加成经由三中心协同过程;反之,氧化加成经由 S_NAr 过程。氧化加成过渡 态或多或少存在一定程度的协同作用,因此多数研究工作(主要为理论计算工作)不再详细区分两种过程,模糊采 用三中心协同过程²⁰。单电子转移过程并不多见,人们对它还缺乏全面的认识。此外,越来越多的研究表明,在特 定反应情况下氧化加成过程可以由二价钯作为起始物,经过反应得到四价钯配合物,这样整个 Suzuki-Miyaura 反应 就进行了 Pd(II)/Pd(IV)循环反应。Pd(0)/Pd(II)循环是 Suzuki-Miyaura 反应中最常见的过程²¹, Pd(II)/Pd(IV)循环与最 常见 Pd(0)/Pd(II)循环过程在钯的价态上有根本性的差别。本小节主要讨论单电子转移过程和 Pd(II)/Pd(IV)循环的 Suzuki-Miyaura 反应。

1.1 单电子转移过程

1992 年, Suzuki 与 Miyaura 等人在研究钯催化的烷基碘化物与 9-烷基-9-BBN 的偶联工作中,推测零价钯对烷基碘化物的氧化加成经由的是单电子转移过程(图 3)²²。他们使用 6-碘-1-己烯与 9-正辛基-9-BBN 作为底物,在四三苯基膦钯与磷酸钾参与下的避光反应中得到两种产物:40%的正常偶联产物与 21%的环化偶联产物。环化偶联产物的存在说明了氧化加成步骤可能存在自由基环化过程。此外,大空间位阻的碘代新戊烷也可以以 45%的产率得到偶联产物,这一实验结果进一步排除了 S_N2 过程的氧化加成。





2014 年,张新刚及其合作者报道了一种高效的钯催化的苯硼酸与溴代二氟甲基型化合物的偶联方法(图 4)²³。 在初步的机理研究中,他们发现在电子转移(ET)清除剂对硝基苯或者自由基抑制剂对苯二酚的存在下,偶联反应效 率大幅降低(图 4b)。由此,他们推测零价钯配合物先对溴代二氟甲基型化合物进行单电子还原,得到溴负离子与一 价钯结合的配合物1与氟代烷基自由基;随后氟代烷基自由基与钯原子结合,得到二价钯的氧化加成中间体2,中 间体2经过后续的转金属与还原消除得到偶联产物与再生的零价钯配合物(图 4c)。



Scheme 4 万基硼酸的一氟烷基化及应 **Scheme 4** Difluoroalkylation of aryl boronic acids

截止目前,单电子转移过程的 Suzuki-Miyaura 反应的相关报道仍旧很少。发展单电子转移过程的一个重要难点 在于烷基卤化物与钯催化剂生成的氧化加成中间体极易发生 β-H 消除副反应。尽管如此,发展单电子转移过程的 Suzuki-Miyaura 反应仍具有重要的意义。大位阻的二级或三级卤化物难以通过 S_N2 过程得到氧化加成产物,但它们 可以通过单电子转移过程,在温和的反应条件下实现 C-X 键的活化,并构建出重要的三级碳或四级碳结构(甚至实 现对映选择性的合成)²⁴。除 Suzuki-Miyaura 反应外,钯自由基物种参与的羰基化、Heck 偶联与 C-H 键活化等反应 也有一定数量的报道 ¹⁶。这些报道虽然也缺乏对关键自由基中间体的直接表征,但也可以为单电子转移过程的 Suzuki-Miyaura 反应的发展提供参考。

1.2 Pd(II)/Pd(IV)循环

钯配合物常见的价态有三种: Pd(0)、Pd(II)、Pd(IV)以及常涉及到单电子转移反应的 Pd(I)和 Pd(III)(详细介绍参见综述^{16,25})。其中 Pd(IV)的配合物通常是八面体结构,并具有反磁性。1975年,Uson 及其合作者首次合成出了 Pd(IV)的金属有机配合物,并通过红外谱图和元素分析对它进行了表征(图 5a)²⁶。1986年,Canty 及其合作者合成出了甲

基化的 Pd(IV)配合物,并利用核磁以及 X-射线单晶衍射确定了该配合物的确切构型(图 5b)²⁷。他们以二价钯配合物 与碘甲烷为起始原料,丙酮为溶剂,在室温下即可得到氧化加成产物,这一结果为二价钯到四价钯的氧化加成过程 提供了直接而且有力的证据。Canty 等人的工作激起了研究者对 Pd(IV)化学的兴趣,此后 Pd(II)/Pd(IV)循环反应得以 快速发展 ²⁸。



图 5 Pd(IV)氧化加成中间体的合成 Scheme 5 The Synthesis of Pd(IV) oxidative addition intermediates

Catellani 及其合作者曾对 Pd(II)配合物经氧化加成得到 Pd(IV)配合物的过程进行过系统的研究。他们发现降冰 片烯参与反应得到的配合物 3 可以与碘甲烷 ²⁹、烯丙基溴 ³⁰以及苄溴 ³¹等卤化物进行反应,得到 Pd(IV)氧化加成产 物(图 6a)。他们利用核磁对 Pd(IV)氧化加成产物进行了表征,而且还得到了对硝基苄溴的 Pd(IV)氧化加成产物的 X-射线单晶衍射谱图 ³¹。2000 年,他们在后续的研究工作中实现了降冰片烯参与的 Suzuki-Miyaura 偶联反应,而且 反应过程还实现了 C-X 键 α 位 C-H 键的活化(图 6b)。他们认为反应机理如下: (1)碘苯与零价钯催化剂反应, 得到常见的 Pd(II)氧化加成产物 4: (2)降冰片烯的双键插入到 4 中 Pd-C 键中,得到烯烃插入的中间体 5; (3)中 间体 5 发生分子内的 C-H 活化,Pd 原子插入到芳基 C-H 中,同时在碱的作用下失去碘化氢得到环钯中间体 6, 环钯中间体 6 与烷基溴化物反应,得到 Pd(IV)氧化加成产物 7,随后发生还原消除,构建了 C-C 键,同时得到 Pd(II) 中间体 8; (4) Pd(II)中间体 8 进行与过程(3)类似的路线得到中间体 9; (5)中间体 9发生 β-C 消除,得到降冰片烯以 及中间体 10; (6)中间体 10 与芳基硼酸发生反应得到最终的芳基化产物。中间体 10 不仅可以与有机硼化物反应, 还可以分别与烯烃、炔烃和醋酸钠/氢气等反应,得到 Heck 反应、Sonogashira 反应与脱卤氢化反应等产物 ³²。而且, 他们还发现改变反应体系中的卤化物种类,也可以得到相应的偶联产物(图 6c)³³。

Chinese Journal of Organic Chemistry

REVIEW



图 6 降冰片烯参与的 Pd(II)/Pd(IV)循环 Scheme 6 Norbornene involved Pd(II)/Pd(IV) cycle

2007年, Putala 及其合作者在研究手性二碘化物(S)-11的 Suzuki-Miyaura 芳基化时,发现偶联产物在三苯基膦 存在下几乎全部消旋化(图 7)34。他们提出了一种可能的机理来解释这一现象(图 7a): (1) 首先, 钯原子先插入到二 碘化物(S)-11 的一个 C-I 键中,得到常见的 Pd(II)氧化加成中间体 12。(2) 作者在以前的研究工作中发现转金属过 程的快慢与加入的亲核试剂活性有关 35; 当加入比有机硼酸活性更高的金属有机试剂(例如有机锌试剂)时,中间体 12 会与金属有机试剂快速进行转金属过程,并得到偶联产物13;另一个 C-I 键可以通过相同的过程得到二芳基化 的产物 14, 而且反应过程中手性会得以保留。(3) 有机硼酸的活性相对要低, 它的转金属过程慢于中间体 12 中二 价钯对分子内 C-I 键的氧化加成过程,因此反应倾向于形成四价钯中间体 15;中间体 15 的联萘基团消旋化的能垒 很低³⁶,消旋化过程发生;中间体 15 随后与有机硼酸反应得到消旋化的偶联产物 14。作者根据这一机理进一步分 析提出,当使用供电子能力较弱的膦配体或者活性更低的 C-X 键时,反应过程中二价钯中间体 12 会难以发生分 子内的进一步氧化加成,它会经由立体结构保留的路径得到偶联产物。随后,作者设计并进行了两组实验来验证这 一猜想。他们首先探究了不同电子特性的膦配体对反应的影响(图 7b)。结果显示, 膦配体的供电子能力越强(FcPCy2 > PPh₃ > P(Indolyl)₃,仅展示了部分数据),产物的消旋化程度越高。虽然膦配体的电子特性对还原消除过程也有影响, 但还原消除过程不是决速步,因此膦配体的电子特性的确对二价钯到四价钯的氧化加成过程具有重要影响。另一组 实验中,作者探究了不同 C-X 键对反应的影响(图 7c)。结果显示,氧化加成活性更弱的 C-Br 键底物会得到立体 结构保留的产物。此外,反应还会得到脱卤氢化的副产物 16。影响副产物 16 的立体构型的因素独立于以上分析结 果,作者推测膦配体的空间大小等因素起到了作用。作者在后续的研究工作中发现,强供电子能力的手性膦配体的 使用也可以得到构型保持的偶联产物,而且消旋的二碘化物在手性膦配体的存在下也可以得到去消旋化的偶联产物 37。这一结果进一步说明经由四价钯中间体消旋过程的存在。

有机化学





2007年, Iwasa 及其合作者报道了一种钯螯合物催化的 Suzuki-Miyaura 偶联反应(图 8a)³⁸。这一二价钯螯合配 合物(化合物 17)可以通过零价钯对相应的芳基氯化物氧化加成而得到。在螯合物 17 的催化下,反应不仅可以以接 近当量的产率得到偶联产物,还能够通过硅胶柱层析完全实现催化剂的回收,且没有钯黑的出现。回收的催化剂(化 合物 18)的卤素配体由起始的氯离子转变为碘离子,但是催化活性没有改变。他们进一步通过¹H NMR 监测反应发 现,催化反应没有诱导期的存在。此外,反应改用手性二价钯螯合物 19,可以以最高 49%的 *e.e.*值得到联萘偶联产 物,这一结果说明反应过程中手性螯合配体不倾向于解离(图 8b)。作者根据反应无需诱导期且具有一定的对映体选 择性的特点,推测催化过程不是经由的 Pd(0)/Pd(II)循环,而是 Pd(II)/Pd(IV)循环。



图 8 Iwasa 及其合作者关于钯螯合物催化剂的报道 Scheme 8 The report of Pd catalysts containing pincer ligand from Iwasa and co-workers

Frech 及其合作者也在 2007 年报道了一类可以高效催化 Suzuki-Miyaura 偶联反应的钯螯合物(图 9)³⁹。特别是 螯合物 20,它可以在 100 ℃、甲苯作为溶剂、磷酸钾作为碱条件下,高效催化溴苯与苯硼酸偶联反应,1分钟即可 实现约 40%的转化率(以溴苯计算,4.0 mmol,螯合物 20:0.001 mol%)。这一结果表明,该催化反应不需要诱导期。 随后,作者开展实验探究了反应是否为非均相反应过程。四丁基溴化铵(可以稳定钯的纳米颗粒)的加入对反应的转 化率与产率都没有影响。此外,由于零价钯聚集产生的非均相的颗粒可以被汞单质毒化,所以他们进行了滴汞实验, 结果表明反应的活性催化物种具有均相性质。他们还探究了反应过程中催化剂分子 Pd-C 键会不会被破坏。他们以 溴苯或者氯苯为底物,0.1 mol%的螯合物 20 为催化剂,在反应结束后加水进行后处理,并利用 GC/MS 检测反应产 物中是否会产生联苯基-2,6-二胺。结果显示没有联苯基-2,6-二胺生成,这一结果说明催化剂分子 Pd-C 键可能没有 被破坏。与上述 Iwasa 等人的工作类似,催化剂中的卤素离子在反应结束后,由于底物卤化物的不同而有所改变, 但反应活性不变。以上这些实验结果表明该反应过程很有可能经由的是 Pd(II)/Pd(IV)循环。



图 9 Frech 及其合作者关于钯螯合物催化剂的报道 Scheme 9 The report of Pd catalysts containing pincer ligand from Frech and co-workers

2012 年, Koley 及其合作者合成出一类非常规氮杂卡宾-钯配合物,它在 Suzuki-Miyaura 偶联反应中展示出了优 异的催化性能(图 10)⁴⁰。作者加入 0.01 mol%的催化剂 22 或 23,氯苯和苯硼酸在室温下反应 6 小时后即可以 95% 的产率得到 Suzuki-Miyaura 偶联产物。随后,作者开展了一系列的密度泛函理论(DFT)计算研究,结果显示该反应 体系下 Pd(II)/Pd(IV)循环在能量上比 Pd(0)/Pd(II)循环更加有利 ⁴¹。



图 10 非常规氮杂卡宾-钯配合物在 Suzuki-Miyaura 偶联反应中的应用 Scheme 10 The application of abnormal NHC-Pd Complexes in Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction

从以上例子可以看出,多数 Suzuki-Miyaura 偶联反应 Pd(II)/Pd(IV)循环还缺乏直接的实验证据(例如 Pd(IV)中间 体的分离或者不同检测手段对关键中间体的实时监测等)。而且,Pd(II)/Pd(IV)循环的反应条件多需要特殊的添加物、 底物或者催化剂结构。Suzuki-Miyaura 偶联反应的 Pd(II)/Pd(IV)循环还有待科研者的进一步研究。Pd(II)/Pd(IV)循环 在机理上与 Pd(0)/Pd(II)循环不同,因而它具有潜力实现不同的底物适用范围,以及更高效的催化效率。Pd(II)/Pd(IV) 循环还具有不易发生 β-H 消除过程,对水氧不敏感,各种类型的还原消除过程条件更加温和等诸多优势。因此,未 来 Pd(II)/Pd(IV)循环反应将在合成领域具有更加广泛的应用。

2 转金属

转金属一般是指与金属中心连接的配体转移到另一个金属中心的过程。硼是一种特殊的类金属元素,而且有机 硼化物中与硼原子连接的有机基团具有较强的亲核性,因此在化学反应性上和金属有机试剂类似。对于 Suzuki-Miyaura 反应而言,转金属就是有机硼试剂的有机基团从硼原子转移到过渡金属钯上的过程。Suzuki-Miyaura 反应虽然在 C-C 键构建方面应用十分广泛,相关的机理研究也很丰富,但人们对它的转金属过程仍旧缺乏足够的 认识。研究 Suzuki-Miyaura 反应转金属过程的难点主要在于:(1)转金属过程的相关中间体化学性质十分活泼,结构不稳定,难以利用传统的波谱手段检测;(2)影响因素复杂,反应体系中的碱、溶剂、配体、有机硼试剂的种类 与添加物等都会对转金属有所影响。

近几十年中,通过研究者巧妙的设计实验或者采用特殊的检测手段,转金属的相关研究有了重要的进展。本章 将相关进展分为三个部分进行讨论,分别为: (1)预转金属中间体(Pd-O-B 中间体)的表征与确定; (2)转金属的 两种路线(路线 A 与路线 B),即为氧化加成中间体到预转金属中间体的两种可能过程; (3)转金属化过程,即为预 转金属中间体到转金属中间体(还原消除前中间体)过程的研究(图 11)。



Scheme 11 Transmetalation process

2.1 预转金属中间体

早在 1979 年, Suzuki 与 Miyaura 在首次钯催化的卤代烃与烷基硼化物的偶联反应报道中²,发现了碱对整个反应具有重要作用,这一发现说明碱可能参与到了转金属过程。但是,碱在转金属过程中是否参与形成关键中间体,如果存在这样的中间体那么它是什么样的结构,这些问题长期没有得到解决。直到 1998 年,Soderquist 及其合作者根据实验结果首次提出转金属过程中存在 Pd-O-B型的中间体⁴²。他们利用苏式(*threo*)与赤式(*erythro*)两种 9-BBN烷基硼底物进行 Suzuki-Miyaura 偶联反应,发现偶联产物的立体构型得以完全保留(图 12)。鉴于此,他们推测转金属过程全由的是四元环过渡态,通过协同的过程实现烷基从硼原子到钯原子的转移。反应过程中要得到这样的四元

环中间体,则需要从 Pd-O-B 型的中间体出发。此后,Pd-O-B 型的中间体的存在得到越来越多的研究者的接受,并被称为预转金属中间体。为了证实预转金属化中间体的存在,众多研究者尝试了对它的检测与表征。



图 12 关于预转金属中间体的早期探索 Scheme 12 The preliminary investigation of pre-transmetalation intermediates

早在 Soderquist 提出 Pd-O-B 型的中间体之前, Canary 及其合作者就尝试过用电喷雾质谱(ESI-MS)监测 Suzuki-Miyaura 反应,但只有氧化加成中间体和转金属化中间体(还原消除前中间体)得以检测到 ⁴³。2007 年, Monteiro 及其合作者利用 ESI-MS 研究溴代烯烃与有机硼试剂的反应,也没有发现 Pd-O-B 中间体。2018 年, McIndoe 及 其合作者使用了加压样品注入电喷雾质谱 ⁴⁴(pressurized sample infusion electrospray ionization mass spectrometry, PSI-ESI-MS)实时监测 Suzuki-Miyaura 反应,但仍没有实现对 Pd-O-B 中间体的发现 ⁴⁵。

除质谱外,核磁共振谱也是一种常用的检测活性中间体的手段。2008年,Cid及其合作者利用 ³¹P NMR 监测了 Suzuki-Miyaura 偶联反应过程(图 13),并对所得 ³¹P NMR 信号进行了分析与归属 ⁴⁶。催化剂四三苯基膦钯在反应过 程中会产生一种非稳态中间体,但是鉴于 24 和 25 两个底物参与的反应中都会产生这一中间体,且化学位移相同, 因此排除了它是转金属过程的中间体。此外,除去氧化加成中间体、三苯基氧化膦、自由三苯基膦与配位三苯基膦 快速平衡的信号,底物 25 参与的反应过程中还发现了一个新的信号。作者结合 DFT 计算,认为这一新信号来源于 有机硼酸阴离子与 Pd 配位的中间体 26,其中氧作为配位原子。然而,作者并没有对这一中间体进行进一步的表征。





2016年, Denmark 及其合作者在 Suzuki-Miyaura 偶联反应的转金属过程的研究中取得了重要进展,首次表征并

有机化学

确定了转金属过程中存在的中间体 ⁴⁷。因为传统表征手段难以实现对转金属过程的中间体进行确定,研究者在低温 下使用了快速注射核磁共振(rapid injection nuclear magnetic resonance, RI-NMR)技术 ⁴⁸。该工作由钯配合物与对氟苯 硼酸作为起始物,通过控制温度等反应条件共得到并确定了三种预转金属中间体(图 14a,配合物 27、28 和 29)。此 外,不管是三配位的有机硼试剂与 Pd-OH 型中间体反应(图 14b,式1、2 和 4),还是四配位的有机硼试剂与 Pd-I 型中间体反应(图 14b,式3 和 5),都可以在略有不同的条件下得到这三种中间体(转金属的两种路线,详细讨论见 下文)。特别地,研究者不仅通过核磁共振谱图表征了这些中间体,还利用不同底物独立合成了相同的中间体(图 14b, 式1、2 和 3,式4 和 5),进一步确定了中间体的结构。虽然该工作还无法确定具体反应过程中,转金属过程主要是 通过哪种中间体,但这些活泼的 Pd-O-B 型中间体都可以进行转金属化,进而还原消除得到偶联产物(图 14c)。





2.2 路线 A 与路线 B

三配位的有机硼化物具有路易斯酸性,可以与 Suzuki-Miyaura 反应中加入的碱相互作用,形成酸根型络合物(ate complex);氧化加成的中间体也可以与碱反应,发生配体交换过程。研究者根据 Suzuki-Miyaura 反应中碱的不同作用,一般认为转金属过程有两种可能的路线(图 15)⁴⁹: (A) Pd-X 型氧化加成中间体直接和碱-有机硼化物的配合物反应,实现转金属过程;(B) Pd-X 型氧化加成中间体先与碱负离子发生配体交换,得到 Pd-OH 型中间体后再与中性的苯硼酸反应,实现转金属过程。对于这两种路线,不同研究者之间长期存在着争论,他们设计并开展了具体的实验以及计算研究,来分辨 Suzuki-Miyaura 反应中转金属的路线。



图 15 转金属过程的路线 A 与路线 B Scheme 15 Path A and path B of transmetalation

Soderquist 及其合作者研究发现,有机硼试剂的结构对转金属路线有重要的影响 ⁴²。他们首先通过竞争实验, 发现在 Suzuki-Miyaura 偶联中 R-9-BBN 比 R-OBBD 具有更高的活性(表 1),但都可以实现 C-C 键的构建。随后, 他们利用核磁监测反应过程,发现碱在两种底物的相关转化下起着不同的作用。R-9-BBN 更容易与碱负离子配位, 随后可以与中间体 30 快速反应得到偶联产物,转金属过程经由的是路线 A。R-OBBD 由于路易斯酸性弱,难于与 碱形成配合物。此时,碱可以实现与中间体 30 的配体交换,生成中间体 31 后再与 R-OBBD 反应,反应经由的是路 线 B(图 16)。

表 1 R-9-BBN 与 R-OBBD 的活性比较 Table 1 The comparison of R-9-BBN and R-OBBD in reaction activity

	B-R	and/or	PhBr, Pd(PPh ₃) ₄ NaOH, THF	Ph-R
	R-9-BBN	R-OBBN		
实验	反应时间	反应物		产物
		Bu-9-BBN		40% Ph-Bu
1	1 h	Hex-9-BBN		48% Ph-Hex
2	12 h	Hex-9-BBN Bu-OBBN		86% Ph-Hex 0% Ph-Bu
3	12 h	Bu-9-BBN Hex-OBBN		84% Ph-Bu 0% Ph-Hex
4	12 h	Bu-OBBN Hex-OBBN		44% Ph-Bu 49% Ph-Hex



Scheme 16 The mechanism of reactions related to R-9-BBN and R-OBBD

2011 年, Amatore 与 Jutand 等人利用电化学技术(循环伏安法与计时电流法)实现了对 Suzuki-Miyaura 反应的动力学研究以及进一步的机理研究 ⁵⁰。首先,他们也通过核磁监测到了有机硼化物与氢氧根负离子以及氧化加成中间体与氢氧根负离子存在的化学平衡(K_{Pd}>>K_B,图 17上)。随后,他们进一步利用循环伏安法归属并确定了氧化加成中间体、转金属中间体、偶联产物与零价钯等物种的氧化还原电位,再利用计时电流法推算出不同物种的反应速率。这样,他们就实现了对 Suzuki-Miyaura 反应过程的动力学监测。动力学研究表明,碱和苯硼酸的比例对反应速率有着很大影响。当这一比例在 0.7(碱/苯硼酸)左右时,反应速率最大;当这一比例接近 1 或者 0 时,反应速率会有明显的下降。进一步实验表明,中间体 32 需要与氢氧根负离子发生配体交换后才会进行转金属过程;而在高溴离子浓度下(保持中间体 32 的结构),四配位的硼试剂与中间体 32 反应没有检测到偶联产物(图 17下)。根据以上实验结果,作者认为转金属过程经由的是路线 B,同时也分析总结出碱在反应中作用:(1)与氧化加成中间体 32 反应,通过配体交换过程得到中间体 33;(2)过量的氢氧根负离子会消耗具有转金属活性的三配位的硼,生成四配位的硼试剂,从而会降低转金属的效率。



Scheme 17 The distinction of reaction pathways facilitated by electrochemical techniques

在随后的研究中,Amatore 与 Jutand 等人还发现转金属过程中氟负离子具有与氢氧根负离子相似的作用(图 18a)⁵¹。氟负离子既可以与氧化加成的中间体 32 发生配体交换成为具有转金属活性的中间体 34,又可以钝化三配位的硼物种。这一研究结果尽管无法确定预转金属中间体的桥原子是氧原子还是氟原子,但为我们拓展了思路,引导我们去思考更多的转金属可能性。Amatore 与 Jutand 等人在后续研究中,还发现了碱的阳离子对转金属的影响——碱金属阳离子可以与中间体 33 络合,这一络合作用会与转金属过程竞争,从而会对转金属过程产生一定的抑制作用(图 18b)⁵²。不同碱金属阳离子与中间体 33 络合的能力不同,因此它们在偶联反应中具有不同的活性(活性由大到小为:*n*-Bu₄N⁺> K⁺> Cs⁺> Na⁺)。



图 18 氟离子及碱金属阳离子对转金属过程的影响 Scheme 18 The influence of fluorinion and alkali metal cation on transmetalation

2011 年,Hartwig 及其合作者开展了一系列化学当量的反应,并通过核磁监测反应动力学过程,研究了转金属过程 ⁵³。研究表明,当量的 Pd-OH 型中间体与苯硼酸或者当量的 Pd-I 型中间体与四配位的硼酸盐都可以得到偶 联产物,也就是说路线 A 与路线 B 在反应过程中都有可能发生。他们分析认为,两种反应路线的相对速率决定了实际反应过程中经由的路线。他们系统研究了芳基硼酸与碱、Pd-OH 型中间体与卤素离子、Pd-X 型中间体与碱之间的平衡,认为在反应体系中三配位硼酸与四配位的硼酸盐的丰度相近,Pd-X 型中间体与 Pd-OH 型中间体的相对丰度有一定差别,但差别小于一个数量级。然而,在-40 ℃下,Pd-OH 型中间体 **36** 与硼酸的反应速率常数是Pd-X 型中间体 **35** 与四配位的硼酸盐的约 1.4×10⁴倍(图 19)。由此,他们认为在真实的反应过程中,转金属过程经由的是路线 B。此外,他们研究还认为硼酸酯在该体系下也是经由的路线 B 进行转金属。有趣的是,他们在低温条件下(≤-40 ℃)进行 Pd-OH 型中间体 **36** 与对氟苯硼酸/对氟苯硼酸酯的实验中,发现了新的未知的中间体核磁信号。这一未知中间体可以在加热条件下产生零价钯与偶联产物,但没有得到进一步的表征与探究。



同年, Schmidt 及其合作者利用模型反应间接地对反应路线进行了区分 54。他们加入 NaOAc、Pd(OAc)2 和

PhB(OH)₂这些化合物,反应可以经过转金属得到 Pd-Ar 型中间体,该中间体再经过进一步的转金属可以得到 Ar-Pd-Ar 型中间体,随后还原消除即可得到偶联产物。作者发现,在不同 NaOAc 的当量存在条件下,NaOAc 和 PhB(OH)₂先经过预先混合的反应(图 20b)总比 NaOAc 和 Pd(OAc)₂先经过预先混合的反应(图 20a)速率高。他们由此推测反应是经由的路线 B。



Scheme 20 Kinetic studies of model reactions

整体而言,以上实验结果表明路线 B 在动力学上更加有利。除实验验证外,研究者同时也进行了大量的理论计 算 ^{20e, 46, 55}来分析 Suzuki-Miyaura 反应过程或者聚焦于两种转金属路线的能量对比。理论计算结果普遍显示路线 A 在能量上比路线 B 更加有利。值得注意的是,不管是实验验证结果,还是理论计算结果都只能在一定程度上说明问 题。验证实验为了实现对关键中间体的表征与监测,多数使用了当量的钯配合物,并加入了常规反应不需要的添加 剂或者大大改变了反应物的当量,这些因素足以对反应过程及结果造成较大的影响;理论计算为简化计算过程,多 采用模型配体(例如,将膦配体简化为 PH₃),且无法兼顾到实际反应过程中更为复杂或者多样的反应路线。此外, 以上结果都是基于特定反应体系实现的对转金属路线的区分,当反应条件改变,反应的路线也可能发生改变。因此, Suzuki-Miyaura 反应的转金属路线问题仍需要研究者的进一步探索和发现。

2.3 转金属过程

转金属过程通常被认为是氧化加成中间体到转金属中间体的反应过程(广义的转金属过程)。鉴于 Denmark 发现 了预转金属中间体,这一过程可以被进一步细分为预转金属过程和狭义的转金属过程(图 11)。本小节主要讨论预转 金属中间体到预转金属中间体的过程,也就是狭义的转金属过程。

截止目前,预转金属中间体只有 Denmark 及其合作者实现了对它的合成和表征。2017 年, Denmark 及其合作者更加细致地研究了转金属化过程中的动力学内容,分析了影响转金属过程的部分因素 ⁵⁶。

2.3.1 转金属过程中的活化参数

作者在-40 ℃、-30 ℃、-20 ℃和-10 ℃四种不同温度下,利用核磁分析测试了从中间体 29 出发到偶联产物的 速率常数,并利用 Arrhenius 公式计算了这一过程的-30 ℃下的活化参数(图 21a)。这些活化参数的数值与 DFT 计算 结果相当接近,说明了作者分析和测量方法的准确性。此外,作者发现中间体 28 及 29 的消耗速率与偶联产物的生 成的速率接近。这一结果说明在该体系下,相比于还原消除过程,转金属步骤是决速步。

2.3.2 膦配体对反应速率的影响

如图 21b 所示,作者合成出了多种带有不同膦配体的预转金属中间体。实验结果表明它们具有不同的活性,在 生成偶联产物的反应速率上具有一定差异。二齿配体 DPPF 形成的中间体活性最小,作者认为该中间体在发生转金 属之前需要先进行膦配体的解离。Ph₃P 形成的中间体活性比 *i*-Pr₃P 的稍高一些,作者分析认为膦配体的大小对反应 速率较小,而膦配体的电子特性对转金属过程影响更大一一膦配体越富电子(钯中心的亲电性越弱),转金属过程速 率越慢。

Chinese Journal of Organic Chemistry



图 21 转金属过程中的活化参数与膦配体对反应速率的影响 Scheme 21 Activation parameters of transmetalation process and effect of phosphine ligands on reaction rate

2.3.3 转金属过程存在的自催化过程

作者在研究中间体 27 参与反应的动力学过程时发现,它的浓度随时间变化不是一级反应的规律,而是呈现出 了 S 形变化趋势。作者分析后认为合成中间体 27 时产生的水(图 14b,式 1)会使得它进行一条平行于偶联反应的反 应路线,最终又回到中间体 27。因此这一反应路线的存在会与偶联反应竞争,对偶联反产生抑制作用。而偶联反应 中,硼酸的生成需要消耗水。因此,中间体 27 生成偶联产物的反应初期,水的存在使得中间体 27 进行了"无效" 的反应过程,反应速率会很小:反应进行到一定程度后,体系中的水会由于偶联反应的消耗而减少,"无效"反应 过程难以进行,偶联反应速率增大(图 22)。为验证这一猜想,作者进行了相关的实验进行探究。首先,作者探究了 不同当量的膦配体对反应的影响,结果显示膦配体的当量越大,反应速率越小(图 22a)。这说明了中间体 27 要进行 转金属,可能先发生了膦配体的解离得到了中间体 37。而且,当固定反应中膦配体的当量,加入 10 当量的水,反 应速率也会明显下降。接着,作者验证了中间体 29 转化为中间体 27 的可行性(图 22b)。作者在-78 ℃下,向中间 体 29 的 THF 溶液中加入 *i*-Pr₃P,升温到 20 ℃,即可得到中间体 27,并伴随少量偶联产物的生成。最后,作者改变 了中间体 27 的合成方法,采用苯硼酸酐作为原料(图 22c)。这样反应体系中就没有水的干扰,而且实验结果也显示 由中间体 27 生成偶联产物的动力学过程为一级反应。以上实验结果很好地验证了作者的猜想,而且也表明转金属 过程不一定需要碱对硼中心的活化(中间体 27 转化为中间体 29 后,由中间体 29 出发进行转金属过程。 Autocatalysis mechanism



2.3.4 芳基硼酸酯对转金属过程的影响

2018 年, Denmark 及其合作者又系统研究了不同芳基硼酸酯的转金属过程 ⁵⁷。研究者发现对氟苯硼酸酯(酐)的 酯基不仅会影响 Pd-O-B 中间体的稳定性,也会影响转金属过程的速率(图 23)。例如,对氟苯硼酸的频哪醇酯与 新戊二醇酯与钯配合物的反应中没有监测到转金属中间体,但检测到了偶联产物。其他类型的硼酸酯在合适的反应 条件下可以与钯配合物反应得到预转金属中间体。作者结合实验结果和能量计算分析了不同预转金属中间体生成偶 联产物的反应速率,认为硼酸酯的下列因素会影响到转金属过程的反应速率: (1)硼原子杂化方式改变的容易程度, 它受硼原子亲电性大小、周围的空间位阻与连接化学键的角度变形等因素影响; (2)与钯配位的氧原子解离形成配位 不饱和钯配合物的容易程度,它受氧原子的碱性大小(碱性越大,解离越难)与氧原子连接基团的空间位阻影响; (3) 芳基迁移的容易程度,它也受氧原子的碱性大小影响(碱性越大,氧原子通过硼原子离域到芳基上的电子云密度越大, 芳基迁移越容易)。实验观测到的反应速率是以上三个因素综合影响的结果。



Denmark 及其合作者的细致研究,为我们描绘出了更多转金属过程的细节。他们也表示,将进一步研究溶剂、不同类型的硼试剂和添加物对转金属过程的影响⁵⁷。

由上研究内容可以看出,影响整个转金属过程的因素众多,包括有机硼试剂的结构、碱的当量、配体的当量与 其他添加物等。而且,部分因素如上文讨论到的碱/苯硼酸的比例、反应体系中的水和有机硼酸酯氧原子的碱性等因 素对转金属过程的影响并不是单一的促进或者抑制作用。由此,我们也看出研究转金属过程的困难程度与复杂程度。 以上研究工作通过对这些具体因素的探索与分析,使我们对转金属过程有了更好的认识。其中 Denmark 及其合作者 的工作,确证了预转金属中间体的存在,极大地推进了 Suzuki-Miyaura 反应机理研究的发展。然而,转金属过程的 以下问题仍没有得以解决:(1)转金属过程路线的研究都是基于特定的反应环境得出的结论,目前还缺乏一般性的认 识;(2)实际的 Suzuki-Miyaura 反应更倾向于经由哪种 Pd-O-B 中间体进行转金属仍旧未知;(3)预转金属化中间体 中 Pd-O-B 的氧桥原子是否可以替换为其他原子,而且也可以得到转金属中间体;(4)催化条件下转金属过程还缺 乏系统的研究。此外,我们还需要能够检测预转金属中间体(甚至是除氧化加成、预转金属和转金属中间体外的活性 中间体)的新技术或者新策略,从而能够从更多的角度来认识转金属过程。

3 还原消除

还原消除可以看作是氧化加成的逆过程。反应过程中,以共价键与钯配位的两个配体进行偶联,钯的价态同时 减小二价。Suzuki-Miyaura 偶联反应的还原消除过程从转金属中间体出发,反应后得到 C-C 键偶联产物以及价态 减小的钯配合物(常见的为零价钯配合物)。Suzuki-Miyaura 反应的转金属中间体包含两个 Pd-C 键,连接的相应基 团为烷基或者芳基。这类中间体化学性质比较活泼:(1)烷基配位的转金属中间体容易发生 β-H 消除的副反应,为避 免这一副反应,相关研究采用了无 β-H 的基团作为研究对象⁵⁸;(2)对位(*trans*)型二芳基配位的转金属中间体也相当 活泼,只有在特殊的条件下才可以分离得到⁵⁹。目前,关于 Suzuki-Miyaura 偶联反应的还原消除过程的直接研究报 道只有数例。 研究者一般利用氧化加成中间体(有机卤化物与零价钯反应得到)和有机锂试剂或者格氏试剂的反应来合成转金 属中间体,进而研究还原消除过程^{58,60}。直到 2004 年,Osakada 及其合作者首次报道了从有机硼化物出发得到转金 属中间体的反应,第一个非对称型的二芳基钯配合物也得以分离和表征(图 24)⁶¹。他们以氧化加成型中间体 39 和芳基硼酸为原料,氧化银为添加物(促进转金属过程),在室温下得到了两个芳基处于对位(*trans*)的转金属中间体 40。中间体 40 的化学性质稳定,它在 100 ℃下经过 24 h 仍不会发生还原消除过程。中间体 40 的稳定性一方面来源 于它的 *trans* 构型,还原消除过程需要两个基团处于邻位(*cis*)才会发生;另一方面,作者认为芳基硼酸中处于 C-B 键邻位的 F 原子具有阻碍中间体 40 发生 *trans-cis* 构型互变的作用,进而阻碍还原消除过程的发生。



图 24 反式二芳基钯配合物的还原消除 Scheme 24 Reductive elimination of *trans*-diarylpalladium complexes

随后,Osakada 及其合作者在进一步的研究工作中实现了 *cis* 型二芳基转金属中间体的合成(图 25)^{59b}。他们 改变了氧化加成中间体的结构,采用 Pd(II)配合物作为起始物,经过反应分离分别得到了配合物 42 和 43。配合物 42 和 43 都可以在温和的加热条件下发生还原消除过程,得到偶联产物。配合物 42 的还原消除活性高于配合物 43。 作者接着研究了配合物 42 还原消除的动力学。它在 45 ℃、50 ℃、55 ℃和 60 ℃下都展示出了一级反应的动力学特 征。作者还利用 Eyring 方程计算得到了还原消除过程在 25 ℃下的活化能参数。此外,作者还发现还原消除过程伴 随有钯单质的析出,加入富马酸二乙酯后可以抑制钯单质的析出。



Amatore 与 Jutand 等人 ⁵⁰⁻⁵¹利用电化学技术,不仅研究了转金属过程(见上文),也实现了对还原消除过程的监测与研究。实验表明,转金属中间体——反式 Ar¹-Pd-Ar²型中间体 44 相对稳定,而额外加入的氢氧根负离子或 者氟负离子可以促进还原消除过程。他们认为转金属中间体进行还原消除有两条路径(图 26):(1)有碱参与的条件 下,碱负离子与反式(*trans*)转金属中间体配位,形成了的五配位的钯物种,从而实现了高效地还原消除;(2)无碱参 与的条件下,转金属中间体的构型从反式转换为顺式(能垒高,反应速率慢),然后再进行还原消除(反应速率快)。



图 26 负离子对还原消除的影响 Scheme 26 The influence of anions on reductive elimination

Amatore 与 Jutand 等人总结了碱对转金属过程的影响,包括两个促进作用以及两个抑制作用 ⁶²。促进作用为: (1) 与氧化加成中间体反应生成具有良好转金属活性的配体交换产物(例如中间体 33 与 34); (2) 促进转金属中间体的还原消除过程。抑制作用为: (1) 与硼酸作用生成没有转金属活性的四配位硼化物; (2) 与配体交换中间体(例如中间体 33) 络合,抑制转金属过程。

从以上研究工作可以看出,转金属中间体的构型对还原消除过程具有很大的影响。除此之外,配体的电子特性、 烷基的结构或芳基的电子特性对还原消除都具有明显的影响 ⁶³。Suzuki-Miyaura 偶联反应中的决速步通常为氧化加 成或转金属过程,这也是还原消除过程研究工作偏少的一个原因。我们如果对还原消除过程有了更加透彻的认识, 就有望实现从多个维度(氧化加成、转金属和还原消除)来调控 Suzuki-Miyaura 反应,从而满足各种不同条件下的合 成需求。

一个完整的 Suzuki-Miyaura 偶联反应的催化循环包含上述氧化加成、转金属以及还原消除三个步骤,对于特定的反应体系,DFT 计算可以帮助我们对整个催化循环有更加全面的认识 ^{20b-e}。此外,DFT 计算在研究 Suzuki-Miyaura 偶联的催化剂预活化 ^{20c, 64}、副反应 ⁶⁵、反应选择性 ⁶⁶等内容中提供了有力的理论支撑。除均相催化外,非均相的 Suzuki-Miyaura 偶联反应具有催化剂易于回收利用的优势,也得到了越来越广泛的应用 ⁶⁷。均相钯催化剂也可以在 反应过程中生成钯纳米颗粒 ⁶⁸,钯纳米颗粒表面可以发生对卤化物的氧化加成过程,释放可溶性的钯物种促进偶联 反应的进行 ⁶⁹。

4 新形式 Suzuki-Miyaura 偶联反应

从 Suzuki 偶联反应的发现到现在四十多年的时间里, 研究者已经发展出了多种多样的 Suzuki-Miyaura 反应类型, 极大地丰富和拓展了 Suzuki-Miyaura 反应的相关化学。

4.1 非钯催化剂及非卤化物实现的 Suzuki-Miyaura 偶联

元素钯作为一种贵金属,它在大规模合成中的成本问题凸显出来。研究者经过不断地探索,已经发展出了镍、铜、钴、铁和钴等催化剂参与的 Suzuki-Miyaura 偶联反应⁷⁰。此外,最近无过渡金属参与的 Suzuki-Miyaura 偶联反应也得以实现。2018 年,黄湧及其合作者首次报道了非过渡金属催化的 Suzuki-Miyaura 反应(图 27a)⁷¹。他们利用 有机硫化物 **45** 作为催化剂,实现了苄基卤化物与芳基硼酸的偶联反应,这一反应展现了有机小分子在偶联反应中



图 27 无过渡金属参与的 Suzuki-Miyaura 偶联反应 Scheme 27 Transition-metal-free Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction

Suzuki-Miyaura 偶联反应一般使用有机卤化物作为亲电试剂。随着 Suzuki-Miyaura 偶联反应的不断发展,越来越多类型的亲电试剂可以兼容与有机硼化物的偶联反应,包括: 酰胺(C-N 键活化)⁷²、芳基羧酸酯(CO-O 键活化)⁷³、 羧酸芳基酯(芳基 C-O 键活化)⁷⁴、磷酸芳基酯(芳基 C-O 键活化)⁷⁵、芳烃(C-H 键活化)⁷⁶等多种类型。这些形式 新颖的偶联反应极大地拓展了 Suzuki-Miyaura 反应的应用范围,而且相关的 DFT 计算(参见各类反应后的参考文献) 为反应机理提供了更多的细节。

4.2 无碱参与的 Suzuki-Miyaura 偶联

无碱参与的 Suzuki-Miyaura 偶联能够进一步拓展底物范围,兼容对碱敏感的底物(特别是对碱敏感的有机硼酸)。 2013年,Ogoshi 及其合作者发展了一种无碱参与的全氟代乙烯与芳基硼酸酯偶联的方法(图 28a)⁷⁷。零价钯可以活 化全氟代乙烯的 C-F键,得到氧化加成中间体,随后与有机硼试剂发生转金属与还原消除过程,得到偶联产物。 2018年,Sanford 及其合作者报道了一种无碱参与镍催化的 Suzuki-Miyaura 型反应(图 28b)⁷⁸。反应过程中,酰基氟 可以先与镍催化剂反应,脱羰基得到 Ar-Ni-F型中间体,随后再与有机硼酸反应,最终得到偶联产物。以上两个 研究工作的成功原因可能是 R-M-F型氧化加成中间体具有很好的转金属活性。2017年,Carrow 及其合作者发展 了另一种策略来实现无碱参与的 Suzuki-Miyaura 偶联(图 28c)⁷⁹。他们使用了芳基重氮盐作为亲核试剂,它可以与零 价钯催化剂作用产生阳离子型氧化加成中间体,这一中间体可以在温和条件下与芳基硼酸作用,进而发生转金属过 程。阳离子型中间体的存在避免了碱的使用。最近,Monteiro 与 Amgoune 等人使用特殊的酰胺作为底物,也可以 实现无碱参与的 Suzuki-Miyaura 偶联反应(反应中加入催化量的三乙胺用以与 PCy₃HBF₄反应得到自由的膦配体)(图 28d)⁸⁰。初步的机理研究表明氧化加成中间体的酰胺配体对转金属过程具有关键作用。

Chinese Journal of Organic Chemistry



图 28 无碱参与的 Suzuki-Miyaura 偶联反应 Scheme 28 Base-free Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction

5 小结与展望

经过近三十年的发展,Suzuki-Miyaura 偶联反应的机理研究得到了长足的发展。研究者不仅发现了氧化加成、转金属与还原消除这三个重要过程的更多细节,还发展出无碱参与的和无过渡金属参与的Suzuki-Miyaura 偶联,为进一步研究转金属过程和开发新类型的偶联反应提供了借鉴和参考。

同时,我们也注意到,Suzuki-Miyaura 偶联反应机理中的部分内容还需要研究者的进一步探索: (1)氧化加成 过程中的单电子转移机理以及 Pd(II)/Pd(IV)循环过程还缺乏系统的认识,同时关键中间体的表征与检测也需要进一 步完善: (2)转金属过程受多个反应条件因素影响,它的反应路线的一般性规律还有待继续探索和总结: (3)催化反 应条件下哪个预转金属中间体起到主导作用,这一问题还没有相关报道: (4)无碱参与的 Suzuki-Miyaura 偶联反应 表明转金属过程存在更多可能性,新类型的预转金属中间体和新的反应试剂活化机制还有待发现等。尽管这些有待 继续研究的部分都是细节性的内容,但是对发现和确定影响反应过程的因素,进而优化反应条件具有十分重要的意 义。

最后,我们认为进一步研究 Suzuki-Miyaura 反应机理主要有以下两个策略: (1)研究者通过巧妙设计反应条件 和反应底物,合成并表征反应中的关键中间体: (2)研究者通过使用高时间分辨率、高空间分辨率的检测手段(例如 单分子荧光光谱⁸¹、原子力显微镜⁸²、单分子电导⁸³等)实现对反应过程的实时监测,进而探索 Suzuki-Miyaura 反应 中的机理内容。两种策略相辅相成,关键中间体的合成与表征是新技术新手段研究反应机理的基础,同时,新技术 新手段的应用过程中也可能会发现新的中间体。

- [1] Schneider, N.; Lowe, D. M.; Sayle, R. A.; Tarselli, M. A.; Landrum, G. A., J. Med. Chem. 2016, 59, 4385.
- [2] (a) Miyaura, N.; Suzuki, A., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979, 866; (b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A., Tetrahedron Lett. 1979, 20, 3437.
- [3] Liu, Q.-Y.; Zhang L.; Mo, F.-Y. Acta Chimica Sinica, 2020, 78, 1297. (in Chinese). (刘谦益,张雷,莫凡洋,化学学报 2020, 78, 1297.)
- [4] Beller, M.; Blaser, H.-U., Organometallics as catalysts in the fine chemical industry. Springer: 2012; Vol. 42.
- [5] Boström, J.; Brown, D. G; Young, R. J.; Keserü, G. M., Nat. Rev. Drug Discov. 2018, 17, 709.
- [6] Torborg, C.; Beller, M., Adv. Synth. Catal. 2009, 351, 3027.
- [7] (a) Liu, M.; Su, S.-J.; Jung, M.-C.; Qi, Y.; Zhao, W.-M.; Kido, J., *Chem. Mater.* 2012, 24, 3817; (b) Wong, K.-T.; Hung, T. S.; Lin, Y.; Wu, C.-C.; Lee, G.-H.; Peng, S.-M.; Chou, C. H.; Su, Y. O., *Org. Lett.* 2002, 4, 513.
- [8] (a) Lipton, M. F.; Mauragis, M. A.; Maloney, M. T.; Veley, M. F.; VanderBor, D. W.; Newby, J. J.; Appell, R. B.; Daugs, E. D., *Org. Process. Res. Dev.* 2003, 7, 385; (b) Magano, J.; Dunetz, J. R., *Chem. Rev.* 2011, *111*, 2177.
- [9] Miyaura, N.; Suzuki, A., Chem. Rev. 1995, 95, 2457.
- [10] (a) Hartwig, J. F., Organotransition metal chemistry: from bonding to catalysis. University Science Books: 2010, Chapter 7; (b) Labinger, J. A., Organometallics 2015, 34, 4784.
- [11] (a) Netherton, M. R.; Fu, G C., Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 3910; (b) Hills, I. D.; Netherton, M. R.; Fu, G. C., Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5749.
- [12] (a) Fauvarque, J.-F.; Pflüger, F.; Troupel, M., J. Organomet. Chem. 1981, 208, 419; (b) Amatore, C.; Pfluger, F., Organometallics 1990, 9, 2276; (c) Jutand, A.; Mosleh, A., Organometallics 1995, 14, 1810.
- [13] Senn, H. M.; Ziegler, T., Organometallics 2004, 23, 2980.
- [14] (a) Vermeeren, P.; Sun, X.; Bickelhaupt, F. M., Sci. Rep. 2018, 8, 10729; (b) Joy, J.; Stuyver, T.; Shaik, S., J. Am. Chem. Soc. 2020, 142, 3836.
- [15] (a) Portnoy, M.; Milstein, D., Organometallics 1993, 12, 1665; (b) Maes, B. U. W.; Verbeeck, S.; Verhelst, T.; Ekomié, A.; von Wolff, N.; Lefèvre, G;
 Mitchell, E. A.; Jutand, A., Chem. Eur. J. 2015, 21, 7858; (c) Fitton, P.; Rick, E. A., J. Organomet. Chem. 1971, 28, 287.
- [16] (a) Liu, Q.; Dong, X.; Li, J.; Xiao, J.; Dong, Y.; Liu, H., ACS Catal. 2015, 5, 6111; (b) Kaga, A.; Chiba, S., ACS Catal. 2017, 7, 4697; (c) Sun, X.; Dong, X.; Liu, H.; Liu, Y., Adv. Synth. Catal. 2021, 363, 1527.
- [17] (a) Zhang Wenman, D. J., Xu Huajian, *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 1820 (in Chinese). (张文曼, 戴建军, 许华建. 有机化学, **2015**, *35*, 1820.) (b) Choi, J.; Fu, G. C., *Science* **2017**, *356*, eaaf7230.
- [18] (a) Netherton, M. R.; Dai, C.; Neuschütz, K.; Fu, G. C., J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 10099; (b) Kirchhoff, J. H.; Dai, C.; Fu, G. C., Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 1945; (c) Kirchhoff, J. H.; Netherton, M. R.; Hills, I. D.; Fu, G. C., J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13662; (d) Zhou, J.; Fu, G. C., J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 1340.
- [19] Wang, J. Y.; Strom, A. E.; Hartwig, J. F., J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 7979.
- [20] (a) Schoenebeck, F.; Houk, K. N., J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 2496; (b) Xue, L.; Lin, Z., Chem. Soc. Rev. 2010, 39, 1692; (c) Meconi, G. M.;
 Vummaleti, S. V. C.; Luque-Urrutia, J. A.; Belanzoni, P.; Nolan, S. P.; Jacobsen, H.; Cavallo, L.; Solà, M.; Poater, A., Organometallics 2017, 36, 2088;
 (d) Szilvási, T.; Veszprémi, T., ACS Catal. 2013, 3, 1984; (e) Braga, A. A. C.; Ujaque, G; Maseras, F., Organometallics 2006, 25, 3647.
- [21] Tsuji, J., Palladium reagents and catalysts: new perspectives for the 21st century. John Wiley & Sons: 2006.
- [22] Tatsuo, I.; Shigeru, A.; Norio, M.; Akira, S., Chem. Lett. 1992, 21, 691.
- [23] Feng, Z.; Min, Q.-Q.; Xiao, Y.-L.; Zhang, B.; Zhang, X., Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 1669.
- [24] (a) Fu, G. C., ACS Cent. Sci. 2017, 3, 692; (b) Cheng, L.; Zhou, Q.-L. Acta Chimica Sinica, 2020, 78, 1017. (in Chinese). (程磊,周其林, 化学学报 2020, 78, 1017.)
- [25] (a) Fricke, C.; Sperger, T.; Mendel, M.; Schoenebeck, F., Angew. Chem. Int. Ed. 2021, 60, 3355; (b) Powers, D. C.; Ritter, T., Acc. Chem. Res. 2012, 45, 840.
- [26] Uson, R.; Fornies, J.; Navarro, R., J. Organomet. Chem. 1975, 96, 307.
- [27] Byers, P. K.; Canty, A. J.; Skelton, B. W.; White, A. H., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1986, 1722.
- [28] (a) Canty, A. J., Dalton Trans. 2009, 10409; (b) Muñiz, K., Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 9412; (c) Sehnal, P.; Taylor, R. J. K.; Fairlamb, I. J. S.,

Chem. Rev. 2010, 110, 824; (d) Xu, L.-M.; Li, B.-J.; Yang, Z.; Shi, Z.-J., Chem. Soc. Rev. 2010, 39, 712; (e) Zhang, H.; Lei, A., Dalton Trans. 2011, 40, 8745.

- [29] Catellani, M.; Chiusoli, G. P., J. Organomet. Chem. 1988, 346, C27.
- [30] Catellani, M.; Mann, B. E., J. Organomet. Chem. 1990, 390, 251.
- [31] Bocelli, G; Catellani, M.; Ghelli, S., J. Organomet. Chem. 1993, 458, C12.
- [32] Catellani, M., Synlett 2003, 2003, 0298.
- [33] Motti, E.; Mignozzi, A.; Catellani, M., J. Mol. Catal. A-chem. 2003, 204-205, 115.
- [34] Juríček, M.; Brath, H.; Kasák, P.; Putala, M., J. Organomet. Chem. 2007, 692, 5279.
- [35] Kasák, P.; Mikláš, R.; Putala, M., J. Organomet. Chem. 2001, 637-639, 318.
- [36] Gladiali, S.; Fabbri, D., Chem. Ber. 1997, 130, 543.
- [37] Brath, H.; Mešková, M.; Putala, M., Eur. J. Org. Chem. 2009, 2009, 3315.
- [38] Takemoto, T.; Iwasa, S.; Hamada, H.; Shibatomi, K.; Kameyama, M.; Motoyama, Y.; Nishiyama, H., Tetrahedron Lett. 2007, 48, 3397.
- [39] Bolliger, J. L.; Blacque, O.; Frech, C. M., Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 6514.
- [40] Sau, S. C.; Santra, S.; Sen, T. K.; Mandal, S. K.; Koley, D., Chem. Commun. 2012, 48, 555.
- [41] (a) Mondal, T.; De, S.; Maity, B.; Koley, D., Chem. Eur. J. 2016, 22, 15778; (b) Mondal, T.; De, S.; Dutta, S.; Koley, D., Chem. Eur. J. 2018, 24, 6155.
- [42] Matos, K.; Soderquist, J. A., J. Org. Chem. 1998, 63, 461.
- [43] Aliprantis, A. O.; Canary, J. W., J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 6985.
- [44] Vikse, K. L.; Woods, M. P.; McIndoe, J. S., Organometallics 2010, 29, 6615.
- [45] Yunker, L. P. E.; Ahmadi, Z.; Logan, J. R.; Wu, W.; Li, T.; Martindale, A.; Oliver, A. G; McIndoe, J. S., Organometallics 2018, 37, 4297.
- [46] Sicre, C.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Cid, M. M., Tetrahedron 2008, 64, 7437.
- [47] Thomas, A. A.; Denmark, S. E., Science 2016, 352, 329.
- [48] McGarrity, J. F.; Prodolliet, J., J. Org. Chem. 1984, 49, 4465.
- [49] Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C., Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 7362.
- [50] Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G., Chem. Eur. J. 2011, 17, 2492.
- [51] Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G., Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 1379.
- [52] Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G., Chem. Eur. J. 2012, 18, 6616.
- [53] Carrow, B. P.; Hartwig, J. F., J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 2116.
- [54] Schmidt, A. F.; Kurokhtina, A. A.; Larina, E. V., Russ. J. Gen. Chem+. 2011, 81, 1573.
- [55] (a) Jover, J.; Fey, N.; Purdie, M.; Lloyd-Jones, G. C.; Harvey, J. N., *J. Mol. Catal. A-chem.* 2010, 324, 39; (b) Kozuch, S.; Martin, J. M. L., ACS Catal.
 2011, *1*, 246; (c) Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G; Maseras, F., *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 9298; (d) Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G; Lledós, A.; Maseras, F., *J. Organomet. Chem.* 2006, 691, 4459.
- [56] Thomas, A. A.; Wang, H.; Zahrt, A. F.; Denmark, S. E., J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 3805.
- [57] Thomas, A. A.; Zahrt, A. F.; Delaney, C. P.; Denmark, S. E., J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 4401.
- [58] Culkin, D. A.; Hartwig, J. F., Organometallics 2004, 23, 3398.
- [59] (a) Edelbach, B. L.; Lachicotte, R. J.; Jones, W. D., J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 2843; (b) Osakada, K.; Onodera, H.; Nishihara, Y., Organometallics 2005, 24, 190.
- [60] (a) Ozawa, F.; Kurihara, K.; Fujimori, M.; Hidaka, T.; Toyoshima, T.; Yamamoto, A., Organometallics 1989, 8, 180; (b) Nakazawa, H.; Ozawa, F.; Yamamoto, A., Organometallics 1983, 2, 241.
- [61] Nishihara, Y.; Onodera, H.; Osakada, K., Chem. Commun. 2004, 192.
- [62] Amatore, C.; Le Duc, G; Jutand, A., Chem. Eur. J. 2013, 19, 10082.
- [63] (a) Hartwig, J. F., *Inorg. Chem.* 2007, 46, 1936; (b) Pérez-Rodríguez, M.; Braga, A. A. C.; Garcia-Melchor, M.; Pérez-Temprano, M. H.; Casares, J. A.; Ujaque, G; de Lera, A. R.; Álvarez, R.; Maseras, F.; Espinet, P., *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 3650; (c) Pérez-Rodríguez, M.; Braga, A. A. C.; de Lera, A. R.; Maseras, F.; Álvarez, R.; Espinet, P., *Organometallics* 2010, 29, 4983.
- [64] Melvin, P. R.; Nova, A.; Balcells, D.; Hazari, N.; Tilset, M., Organometallics 2017, 36, 3664.

- [65] (a) Jedinák, L.; Zátopková, R.; Zemánková, H.; Šustková, A.; Cankař, P., J. Org. Chem. 2017, 82, 157; (b) Hruszkewycz, D. P.; Balcells, D.; Guard, L. M.; Hazari, N.; Tilset, M., J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 7300.
- [66] Zhang, Y.-T.; Cao, M.-N.; Ge, G-Q; Xiang, C.-Y.; Song, Z.-J., Ma, X.-J.; Fang, S.; Lei, Q.-F.; Fang, W.-J.; Xie, H.-J. SCIENTIA SINICA Chimica 2019, 49, 380 (in Chinese). (章雨桐; 曹梦娜; 戈光琼; 项楚越; 宋志军; 马香娟; 房升; 雷群芳; 方文军; 谢湖均, 中国科学(化学) 2019, 49, 380.)
- [67] Yin; Liebscher, J., Chem. Rev. 2007, 107, 133.
- [68] Astruc, D., Inorg. Chem. 2007, 46, 1884.
- [69] Sun, B.; Ning, L.; Zeng, H. C., J. Am. Chem. Soc. 2020, 142, 13823.
- [70] (a) Beletskaya, I. P.; Alonso, F.; Tyurin, V., *Coordin. Chem. Rev.* 2019, 385, 137; (b) Chen, G.-J.; Du. J.-S. Chin. J. Org. Chem., 2014, 34, 65. (in Chinese). (陈国军, 杜建时, 有机化学 2014, 34, 65.) (c) He, S.-J.; Pi, J.-J.; Li., Y.; Lu, X.; Fu, Y. Acta Chim. Sinica, 2018, 76, 956. (in Chinese). (何世江, 皮静静, 李炎, 陆熹, 傅尧, 化学学报 2018, 76, 956.)
- [71] He, Z.; Song, F.; Sun, H.; Huang, Y., J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 2693.
- [72] (a) Weires, N. A.; Baker, E. L.; Garg, N. K., *Nat. Chem.* 2016, *8*, 75; (b) Li, X.; Zou, G., *Chem. Commun.* 2015, *51*, 5089; (c) Xu, Z.-Y.; Yu, H.-Z.; Fu, Y., *Chem. Asian J.* 2017, *12*, 1765; (d) Li, G; Lei, P.; Szostak, M.; Casals-Cruañas, E.; Poater, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P., *ChemCatChem* 2018, *10*, 3096.
- [73] Ben Halima, T.; Zhang, W.; Yalaoui, I.; Hong, X.; Yang, Y.-F.; Houk, K. N.; Newman, S. G., J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 1311.
- [74] (a) Guan, B.-T.; Wang, Y.; Li, B.-J.; Yu, D.-G; Shi, Z.-J., J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 14468; (b) Quasdorf, K. W.; Tian, X.; Garg, N. K., J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 14422; (c) Li, Z.; Zhang, S.-L.; Fu, Y.; Guo, Q.-X.; Liu, L., J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 8815.
- [75] Liu, L. L.; Zhang, S.; Chen, H.; Lv, Y.; Zhu, J.; Zhao, Y., Chem. Asian J. 2013, 8, 2592.
- [76] (a) Dong, L.; Wen, J.; Qin, S.; Yang, N.; Yang, H.; Su, Z.; Yu, X.; Hu, C., ACS Catal. 2012, 2, 1829; (b) Wen, J.; Zhang, J.; Chen, S.-Y.; Li, J.; Yu, X.-Q., Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 8897; (c) Wen, J.; Qin, S.; Ma, L.-F.; Dong, L.; Zhang, J.; Liu, S.-S.; Duan, Y.-S.; Chen, S.-Y.; Hu, C.-W.; Yu, X.-Q., Org. Lett. 2010, 12, 2694.
- [77] Ohashi, M.; Saijo, H.; Shibata, M.; Ogoshi, S., Eur. J. Org. Chem. 2013, 2013, 443.
- [78] Malapit, C. A.; Bour, J. R.; Brigham, C. E.; Sanford, M. S., Nature 2018, 563, 100.
- [79] Chen, L.; Sanchez, D. R.; Zhang, B.; Carrow, B. P., J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 12418.
- [80] Reina, A.; Krachko, T.; Onida, K.; Bouyssi, D.; Jeanneau, E.; Monteiro, N.; Amgoune, A., ACS Catal. 2020, 10, 2189.
- [81] Lu, H. P.; Xun, L.; Xie, X. S., Science 1998, 282, 1877.
- [82] Riss, A.; Paz, A. P.; Wickenburg, S.; Tsai, H.-Z.; De Oteyza, D. G.; Bradley, A. J.; Ugeda, M. M.; Gorman, P.; Jung, H. S.; Crommie, M. F.; Rubio, A.; Fischer, F. R., *Nat. Chem.* 2016, 8, 678.
- [83] (a) Guan, J.; Jia, C.; Li, Y.; Liu, Z.; Wang, J.; Yang, Z.; Gu, C.; Su, D.; Houk, K. N.; Zhang, D.; Guo, X., Sci. Adv. 2018, 4, eaar2177; (b) Yang, C.; Liu, Z.; Li, Y.; Zhou, S.; Lu, C.; Guo, Y.; Ramirez, M.; Zhang, Q.; Li, Y.; Liu, Z.; Houk, K. N.; Zhang, D.; Guo, X., Sci. Adv. 2021, 7, eabf0689.

图文摘要

Research Progress of Suzuki-Miyaura Cross-coupling Reaction Mechanism



The catalytic cycle of Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction contains three main steps: *oxidative addition* of organic halides to Pd catalysts, *transmetalation* between oxidative addition intermediates and organoboronic compounds, and *reductive elimination* from transmetalation intermediates to form C–C bond along with regenerating Pd catalysts.

Zhang, Lei; Yang, Chen; Guo, Xuefeng*, Mo, Fanyang* *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*(x), xxxx