

刘宁代斌 编著

钯催化的 Suzuki 偶联反应

PALLADIUM CATALYZED
SUZUKI COUPLING REACTION

清华大学出版社



刘宁代斌 编著

钯催化的 Suzuki 偶联反应

PALLADIUM CATALYZED
SUZUKI COUPLING REACTION



清华大学出版社
北京

内 容 简 介

本书对 1990 年至今的 Suzuki 偶联反应的研究进展进行了综述,根据反应体系的类型,主要内容分为两部分:(第一部分)有机相中的 Suzuki 偶联反应和(第二部分)水相中 Suzuki 偶联反应。第一部分以配体设计合成的发展历程为线索,对有机相中 Suzuki 偶联反应的研究进展做了综述,重点介绍了膦配体、非膦配体、微波促进、无配体及纳米技术等方法在有机相 Suzuki 偶联反应中的应用。第二部分围绕如何解决水相 Suzuki 偶联反应中底物水溶性差而引起的反应速率较低的问题,对水溶性配体设计合成、表面活性剂调控、纳米技术、微波促进技术及无配体等方法在水相 Suzuki 偶联反应中的应用进行了综述。

本书可作为化工、制药、环境等专业研究生及博士生的教学参考用书,也可作为即将从事过渡金属催化研究领域科研工作者的入门教材。

本书封面贴有清华大学出版社防伪标签,无标签者不得销售。

版权所有,侵权必究。侵权举报电话:010-62782989 13701121933

图书在版编目(CIP)数据

钯催化的 Suzuki 偶联反应/刘宁,代斌编著. —北京:清华大学出版社,2015
ISBN 978-7-302-39811-0

I. ①钯… II. ①刘… ②代… III. ①金属—催化反应 IV. ①O643.32

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 080814 号

责任编辑:朱敏悦

封面设计:汉风唐韵

责任校对:王荣静

责任印制:李红英

出版发行:清华大学出版社

网 址: <http://www.tup.com.cn>, <http://www.wqbook.com>

地 址:北京清华大学学研大厦 A 座 邮 编:100084

社总机:010-62770175 邮 购:010-62786544

投稿与读者服务:010-62776969, c-service@tup.tsinghua.edu.cn

质 量 反 馈:010-62772015, zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn

印 装 者:三河市金元印装有限公司

经 销:全国新华书店

开 本:170mm×240mm 印 张:12 字 数:218 千字

版 次:2015 年 7 月第 1 版 印 次:2015 年 7 月第 1 次印刷

印 数:1~2000

定 价:49.00 元

产品编号:062675-01

前言

1979年,日本化学家 Suzuki 等^[1]首次以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化剂,以苯硼酸和卤代芳烃为原料,在碱的作用下,成功合成一系列联芳类化合物,此类化合物是一类广泛应用于天然产物、药物、先进功能材料合成中的重要有机合成中间体,这就是合成化学工作者所熟知的人名反应——Suzuki 偶联反应。Suzuki 偶联反应具有反应条件温和、原料苯硼酸低毒、底物普适性好、产物收率高等优点,是目前构建 C - C 键的最有效的有机合成方法之一。

Aliprantis 和 Canary^[2]以 3-溴吡啶和苯硼酸为模型反应,通过质谱等分析手段,首次捕捉到 Suzuki 偶联反应中的活性中间体,并提出了如图 1 所示的 Suzuki 偶联反应机理。Suzuki 偶联反应机理过程如下: $\text{Pd}(\text{II})$ 首先在还原性物质作用下得到零价钯活性物种 I, 卤代芳烃和 I 再经氧化加成步骤,生成中间体 II。中间体 II 再与芳基硼酸经金属交换步骤,得到中间体 III。中间体 III 最后经还原消除步骤,最终得到目标产物。反应机理的确立为适合 Suzuki 偶联反应的高效钯催化剂设计合成提供了理论指导意义。因此, Suzuki 偶联反应迅速引起了合成化学家们的高度关注,在关于 Suzuki 偶联反应的催化剂设计合成领域进行了大量开拓性的研究工作,这些都推动了 Suzuki 偶联反应巨大的发展。

目前国际上关于 Suzuki 偶联反应的研究热点主要包括以下三方面: (1) 由于芳基氯代物的生产成本远低于芳基溴代物和碘代物,因此,发展一类高效活化芳基氯代物与芳基硼酸的钯催化剂是目前的研究热点之一; (2) 钯催化剂属于贵金属催化剂,因此,发展一类可有效循环使用的钯催化剂也是目前的研究热点之一; (3) 基于绿色化学的理念,发展一类适合 Suzuki 偶联反应的绿色溶剂也是目前的研究热点之一,其中水以其无毒、阻燃、产品易分离等优点,在 Suzuki 偶联反应中得到了广泛的关注。

历经近 30 年的发展, Suzuki 本人凭借在钯催化交叉偶联反应领域的杰出贡献,与美国化学家 Heck 和 Negishi 三人共同获得 2010 年的诺贝尔化学奖。

本书以催化体系为主线,分别对有机溶剂体系和水溶剂体系中的钯催化 Suzuki 偶联反应的发展历程进行了介绍,全书共分为两部分。

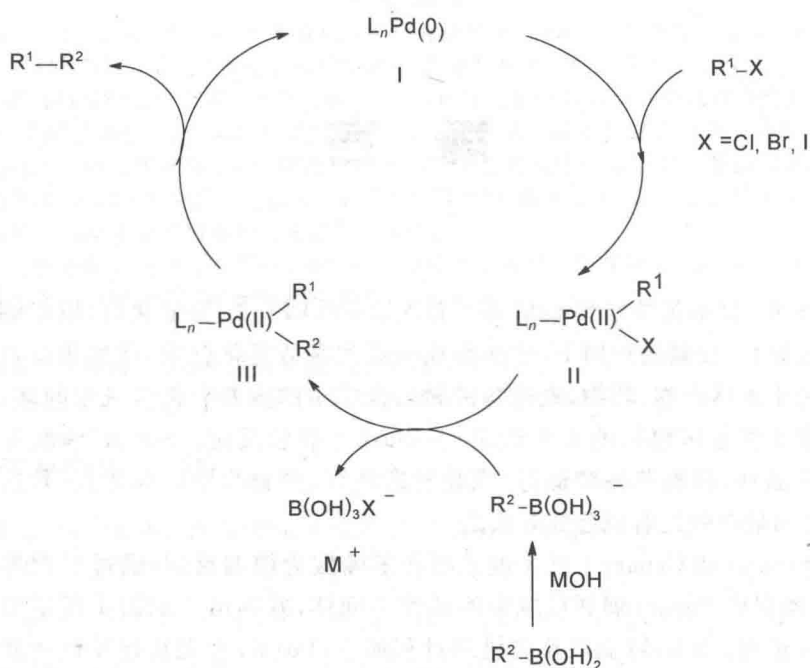


图 1 钯催化的 Suzuki 偶联反应机理示意图

第一部分,综述了有机相中的 Suzuki 偶联反应,以如何提高反应底物反应活性的问题为线索,按照化学家对配体改进和设计思路以及采取的各种现代先进技术,对 1990 年至今的 Suzuki 偶联反应的研究进展做了综述,重点介绍了膦配体、非膦配体、微波促进、无配体及纳米技术等方法在 Suzuki 偶联反应中的应用。

第二部分,综述了水相中的 Suzuki 偶联反应,围绕如何解决 Suzuki 偶联反应中底物水溶性差而引起的反应速率较低的问题,对水溶性配体、添加表面活性剂及使用微波促进等方法在水相 Suzuki 偶联反应中的应用进行了综述。同时,对无配体钯催化体系和纳米催化下的水相 Suzuki 偶联反应研究进展也予以介绍。

目 录

第一部分 有机相中的 Suzuki 偶联反应

第 1 章 膦配体/钯催化的 Suzuki 偶联反应	1
第一节 三苯基膦或三烷基膦/钯催化的 Suzuki 偶联反应	1
第二节 新型膦配体/钯催化的 Suzuki 偶联反应	13
第三节 非均相钯催化剂催化的 Suzuki 偶联反应	40
第 2 章 非膦配体/钯催化的 Suzuki 偶联反应	45
第一节 N-杂环卡宾/钯催化的 Suzuki 偶联反应	45
第二节 新型非膦配体/钯催化的 Suzuki 偶联反应	61
第 3 章 无配体催化体系的 Suzuki 偶联反应	72
第一节 无配体/钯催化的 Suzuki 偶联反应	72
第二节 纳米钯催化的 Suzuki 偶联反应	76

第二部分 水相中的 Suzuki 偶联反应

第 4 章 水溶性膦配体/钯催化的 Suzuki 偶联反应	79
第一节 常见水溶性膦配体/钯催化的 Suzuki 偶联反应	79
第二节 新型水溶性膦配体/钯催化的 Suzuki 偶联反应	83
第 5 章 水溶性非膦配体/钯催化的 Suzuki 偶联反应	94
第一节 N-杂环卡宾/钯催化的 Suzuki 偶联反应	94
第二节 N,N 双齿配体/钯催化的 Suzuki 偶联反应	104

第三节	环钯类化合物催化的 Suzuki 偶联反应	108
第四节	其他新型配体/钯催化的 Suzuki 偶联反应	112
第 6 章	微波促进的 Suzuki 偶联反应	119
第一节	水/有机两相微波促进的 Suzuki 偶联反应	119
第二节	纯水相微波促进的 Suzuki 偶联反应	123
第 7 章	无配体钯催化的 Suzuki 偶联反应	129
第一节	水/有机两相中无配体钯催化的 Suzuki 偶联反应	129
第二节	纯水中无配体钯催化的 Suzuki 偶联反应	136
第 8 章	纳米钯催化的 Suzuki 偶联反应	140
第一节	有机化合物稳定的纳米钯催化剂	140
第二节	无机材料负载的纳米钯催化剂	146
参考文献		152

第一部分 有机相中的 Suzuki 偶联反应

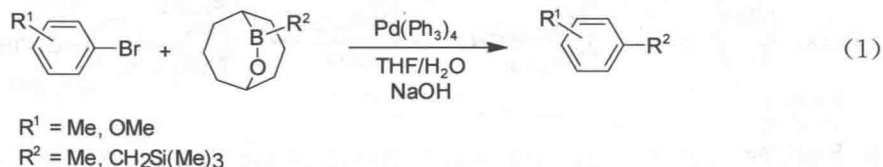
Suzuki 偶联反应一经报道就引起了合成化学工作者的广泛研究兴趣，相继有膦配体、*N*-杂环卡宾、*N,N* 双齿配体、*N,O* 双齿配体等方法应用于 Suzuki 偶联反应中。这一部分以配体类型为主线，对有机溶剂体系中的钯催化 Suzuki 偶联反应的发展历程进行了综述。

第 1 章 膦配体/钯催化的 Suzuki 偶联反应

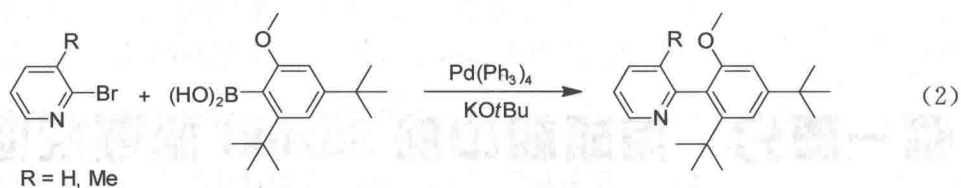
这一章以膦配体的类型为主线，按照配体设计与合成的发展历程，对有机溶剂中的 Suzuki 偶联反应进行了综述。

第一节 三苯基膦或三烷基膦/钯催化的 Suzuki 偶联反应

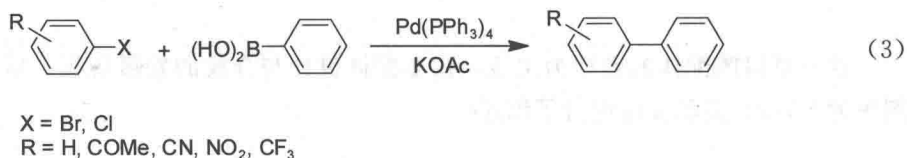
1990 年，Soderquist 等^[3]以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化剂，在四氢呋喃和水的混合溶液中，以环状有机硼酸酯和芳基卤代物为原料，报道了一类通过 Suzuki 偶联反应将烷基硅或甲基引入芳环中的合成方法，如反应式 (1) 所示。



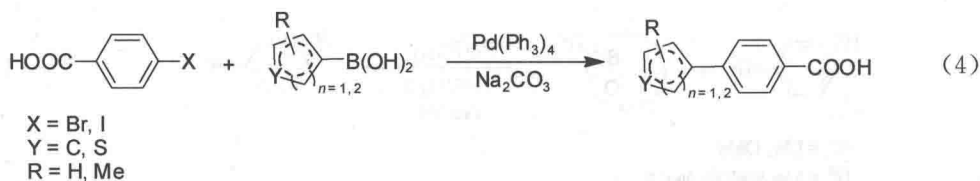
Zhang 和 Chan^[4]以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化剂，以乙二醇二甲醚为溶剂，考察了其在 2-溴吡啶和位阻型芳基硼酸的 Suzuki 偶联反应中的催化活性。结果表明，反应体系中碱的作用至关重要，在 KOtBu 作用下，可得到较高的产物收率，如反应式 (2) 所示。



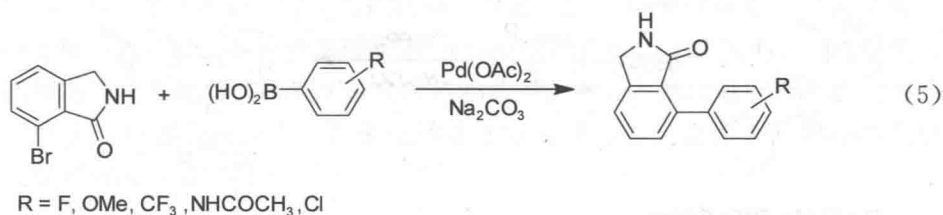
Reetz 等^[6]用四烷基溴化铵或聚吡咯烷酮作为稳定剂, 制备了一类钯催化剂。以醋酸钾为碱, 在 DMF (*N,N*-二甲基甲酰胺) 溶液中, 120 °C 条件下, 考察了电子效应对芳基溴代物反应活性的影响。结果表明, 含有吸电子基团的芳基溴代物有利于交叉偶联反应的进行, 得到了较高的产物收率, 然后含有中性电子基团的溴代物仅得到中等的产物收率。芳基氯代物相对于芳基溴代物的成本较低, 因此作者还考察了芳基氯代物在此催化体系中的反应活性。结果表明, 含有吸电子基团的 4-氯硝基苯也可进行 Suzuki 偶联反应, 得到了 48% 产物收率, 如反应式 (3) 所示。



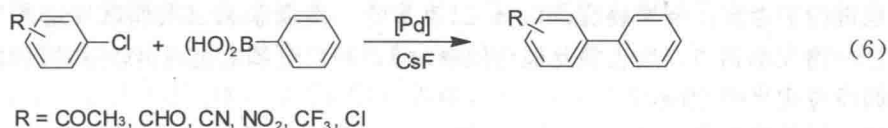
Larhed 等^[6]采用微波加热方式, 以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化剂, 乙醇、二甲醚、水混合物为溶剂, 考察了其在 4-溴苯甲酸和苯硼酸及 3-噻吩基硼酸 Suzuki 偶联反应中的催化活性, 结果顺利得到了各种含羧基的联苯类或联苯噻吩类化合物, 如反应式 (4) 所示。



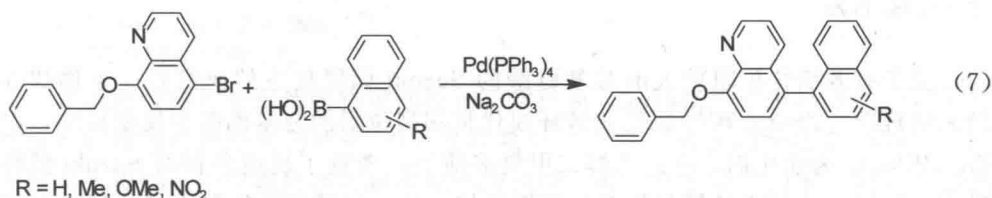
Rupert 等^[7]以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, 三(邻甲苯基)膦为配体, 以 Na_2CO_3 为碱, 在 DMF 和水的混合溶液中, 90 °C 条件下, 对 7-溴-苯并吡咯酮和芳基硼酸的 Suzuki 偶联反应进行了考察。实验结果表明, 芳基硼酸电子效应的影响不明显, 对偶联反应的效果影响较小, 无论含有吸电子基团还是供电子基团的芳基硼酸均得到了中等左右的产物收率, 如反应式 (5) 所示。



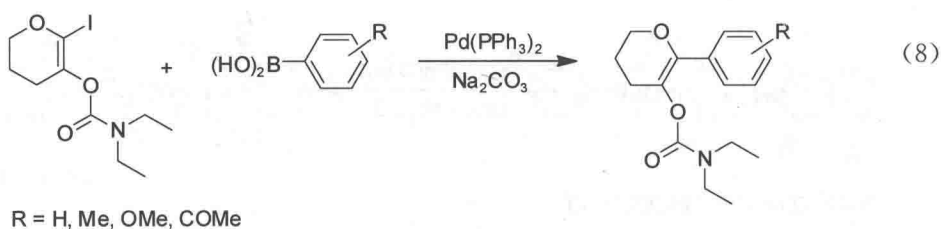
Wang 等^[8]以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 PdCl_2 为催化剂, 以三环己基膦或 1, 3-双(二苯基膦)丙烷为配体, 以 CsF 为碱, 在 NMP (*N*-甲基吡咯烷酮) 溶液中, 有效地活化了芳基氯代物和芳基硼酸的 Suzuki 偶联反应。此催化体系只对含有吸电子基团的芳基氯代物表现出了较高的催化活性, 但对含有供电子基团的芳基氯代物的催化活性较差, 如反应式 (6) 所示。



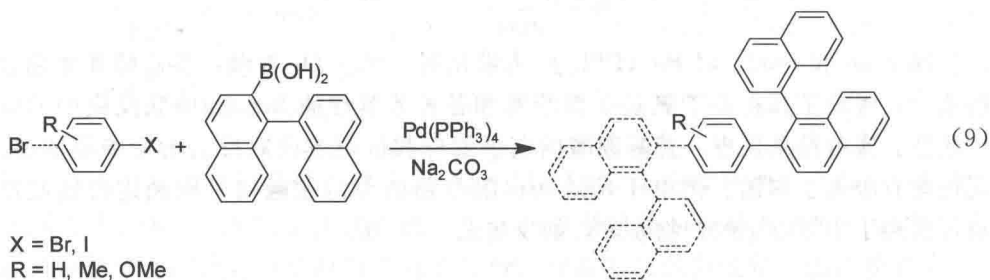
Nakano 和 Imai^[9]以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化剂, Na_2CO_3 为碱, 在乙醇和苯混合溶液中, 考察了其在 8-苄氧基-5-溴喹啉和各种芳基硼酸 Suzuki 偶联反应中的催化活性。实验结果发现, 芳基硼酸的电子效应和位阻效应对反应的影响不明显, 无论含有吸电子基团、供电子基团和位阻基团的芳基硼酸均可顺利进行偶联反应, 得到了中等以上的产物收率, 如反应式 (7) 所示。



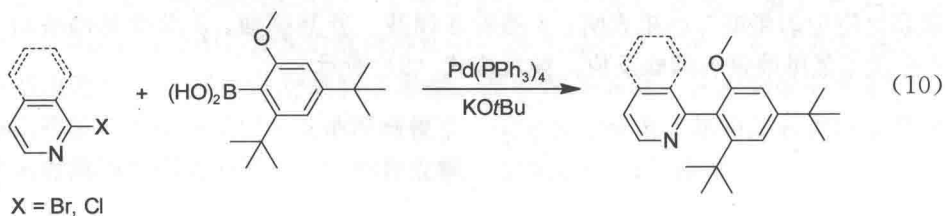
Bower 等^[10]将 Pd 催化 Suzuki 偶联反应的方法应用到一系列 2-取代基-二氢吡喃-3-*O*-氨基甲酸酯的合成中。作者重点考察了不同类型的芳基硼酸在 Suzuki 偶联反应中的影响, 结果表明, 3-噻吩基硼酸、芳基硼酸、3-吡啶基硼酸均可与 2-碘代二氢吡喃进行偶联反应, 如反应式 (8) 所示。



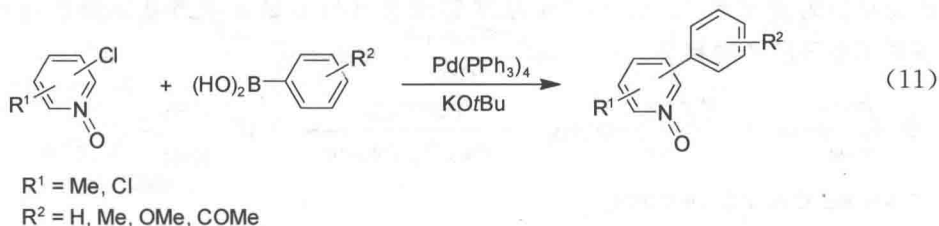
手性联萘类化合物具有 C2 轴不对称性、修饰位点多、手性构型高度稳定等特点，广泛应用于不对称催化剂合成中。Schilling 等^[11]首先向各种手型 1, 1'-联萘化合物引入硼酸基团或硼酸酯基团的方法制备了一类联萘基硼酸，联萘基硼酸再与芳基溴代物或芳基碘代物进行 Suzuki 偶联反应，制备了各种 2-芳基联萘或 2, 2'-二芳基联萘化合物。此外，1, 4-二溴苯与联萘基硼酸的 Suzuki 偶联反应也进行了考察。结果表明，1, 4-二溴苯的一次偶联和二次偶联反应均发生，并且产物收率相当，这表明此催化体系对 1, 4-二溴苯未表现出较好的区域选择性，如反应式 (9) 所示。



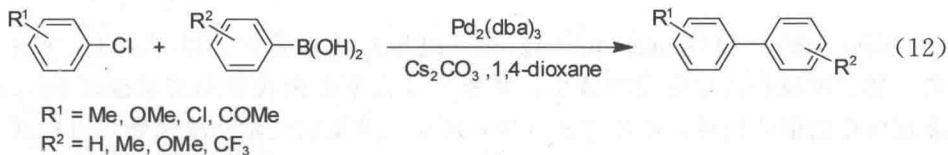
关于有效活化位阻较大的芳基硼酸的 Suzuki 偶联反应的研究是一个挑战性较大的难题。Zhang 等^[12]以氮杂芳环溴代物和高位阻的芳基硼酸为模型反应，以 Pd(PPh₃)₄ 为催化剂，在乙二醇二甲醚溶液中，考察了反应条件对 Suzuki 偶联反应的影响。其研究结果与作者前期报道相一致，强碱可有效促进高位阻芳基硼酸的 Suzuki 偶联反应。这次研究结果还发现，强碱中的阳离子直径越大，越有利于高位阻芳基硼酸的偶联反应，如反应式 (10) 所示。



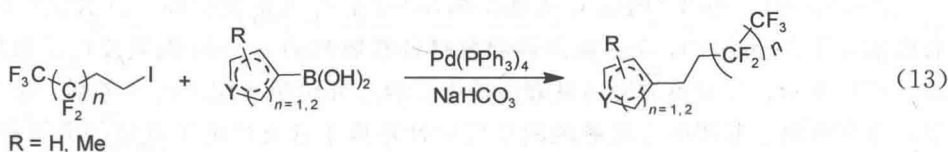
Lohse 等^[13]以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化剂, 在乙二醇二甲醚溶液中, 分别考察了 2-氯吡啶和 4-氯吡啶与各种芳基硼酸的 Suzuki 偶联反应。结果表明, 2-氯吡啶的反应活性高于 4-氯吡啶, 得到了较高的产物收率。此外, 氯代吡啶氮氧化物与芳基硼酸的 Suzuki 偶联反应也在此催化体系中进行了考察, 也得到了较好的反应结果, 如反应式 (11) 所示。



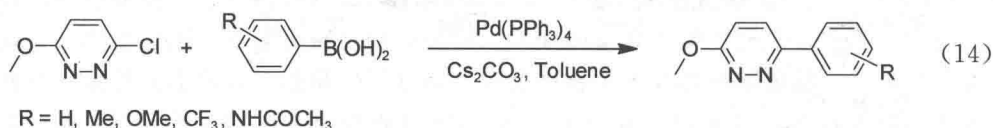
芳基氯代物生产成本相对较低, 但 C - Cl 键键能较高难以活化, 因此, 关于活化芳基氯代物的 Suzuki 偶联反应的报道较少。Fu 和 Littke^[14]以 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 为催化剂, $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ 为配体, 以 Cs_2CO_3 为碱, 在 1, 4-二氧六环溶液中, 高效地催化了芳基氯代物和芳基硼酸的 Suzuki 偶联反应。此催化体系对芳基氯代物显出了较高催化活性和较好的底物普适性, 无论是含有吸电子基团的还是含有供电子基团的芳基氯代物均可与芳基硼酸顺利进行 Suzuki 偶联反应, 得到较高的产物收率, 如反应式 (12) 所示。



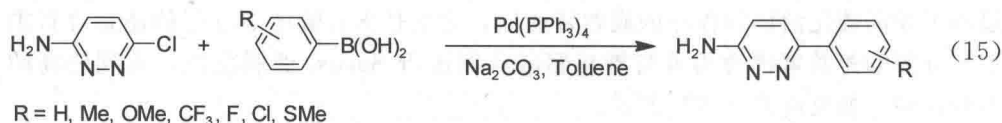
含氟化合物具有独特的物理性质和化学性质, 尤其在药物中显示出一定的生物活性, 目前已开发的药物中 30% 含有氟原子, 20% 的农药中含有氟原子。氟原子引入染料分子中能增强染料的光泽和艳度, 提高其耐晒、耐水、耐有机溶剂的性能。因此, Suzuki 偶联反应为含氟化合物的制备提供一种简单、高效的合成方法。Yang 等^[15]以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化剂, 以 NaHCO_3 为碱, 在乙二醇二甲醚和水混合溶液中, 全氟烷基乙基碘代物可分别与芳基硼酸、苯乙烯基硼酸、噻吩基硼酸进行 Suzuki 偶联反应, 得到一系列含氟化合物, 如反应式 (13) 所示。



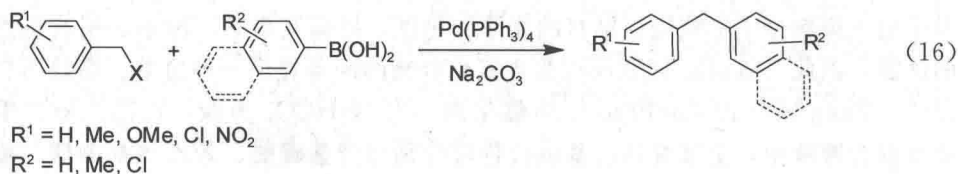
Parrot 等^[16]以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化剂, 以 Na_2CO_3 为碱, 在甲苯溶液中, 考察了其在 3-氯吡嗪和 3, 6-二氯吡嗪与芳基硼酸 Suzuki 偶联反应中催化活性, 如反应式 (14) 所示。作者首先以 3-氯-6-甲氧基吡嗪为模型底物, 对芳基硼酸的电子效应和位阻效应进行了考察, 结果表明, 含有吸电子基团的芳基硼酸的反应活性低于含有供电子基团的芳基硼酸。位阻效应对 Suzuki 偶联反应的影响较小, 即使是位阻较大的 2, 4, 6-三甲基苯硼酸也可与 3-氯-6-甲氧基吡嗪进行反应, 得到了中等的产物收率。



Maes 等^[17]也报道了一类与 Parrot 所报道相类似的催化体系, 不同之处是以 3-氯-6-氨基吡嗪为模型底物, 考察了其与各种芳基硼酸的 Suzuki 偶联反应。无论是含有吸电子基团还是含有供电子基团的芳基硼酸均可顺利进行 Suzuki 偶联反应, 得到了中等以上的产物收率, 如反应式 (15) 所示。

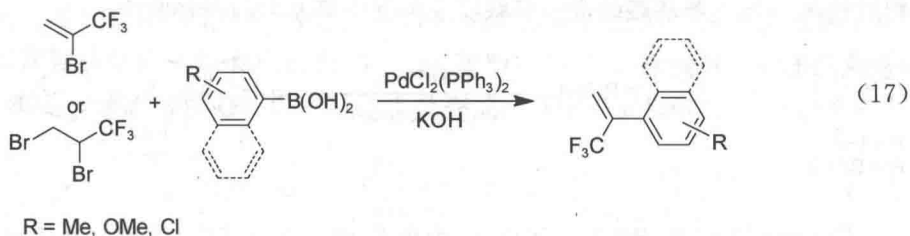


Chowdhury 和 Georghiou^[18]以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化剂, 以 Na_2CO_3 为碱, 在乙二醇二甲醚和乙醇混合溶液中, 考察了其在苄基卤代物和芳基硼酸 Suzuki 偶联反应中的催化活性, 如反应式 (16) 所示。苄基碘代物和溴代物均可顺利与芳基硼酸进行 Suzuki 偶联反应, 即使位阻较大的 3-甲氧基-2-萘基硼酸也可与苄基溴代物发生偶联反应, 得到较高的产物收率。

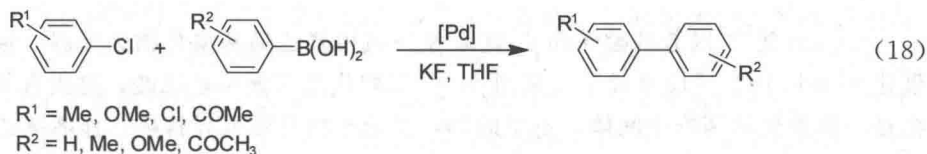


Pan 等^[19]以 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 为催化剂, AsPh_3 作为助催化剂, 以 KOH 为碱, 有效催化了 2-溴-3, 3, 3-三氟丙烯和各种芳基硼酸的 Suzuki 偶联反应, 如反应式 (17) 所示。作者首先对芳基硼酸的电子效应和位阻效应进行了考察。结果表明, 含有吸电子基团的芳基硼酸的反应活性略低于含有供电子基团的芳基硼酸,

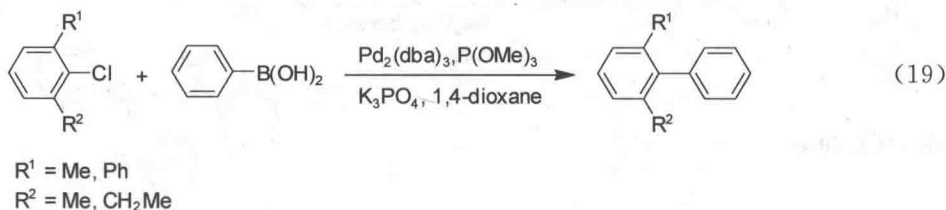
含有位阻基团的芳基硼酸也可顺利进行 Suzuki 偶联反应，得到较好的产物收率。作者在考察 1, 2-二溴-3, 3, 3-三氟丙烯和芳基硼酸的反应时，发现 1, 2-二溴-3, 3, 3-三氟丙烯的 2 位溴原子在与芳基硼酸发生偶联反应的同时，1 位溴原子发生了脱溴反应。



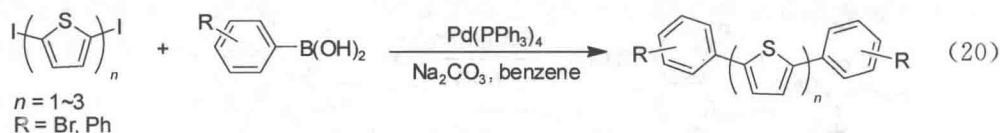
Buchwald 和 Wolfe^[20]以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂，以 2-(二叔丁基膦) 联苯为配体，以 KF 为碱，在 THF 溶液中，在室温条件下高效催化了芳基氯代物和芳基硼酸的 Suzuki 偶联反应，如反应式 (18) 所示。此催化体系具有较高催化活性和较好的底物普适性，产物收率高达 90% 以上。此催化体系还应用于钯催化的 C-N 键形成反应，也就是通常所说的人名反应 Buchwald-Hartwig 反应，胺类化合物的底物普适性在此催化体系中进行了考察。结果发现，环状脂肪胺（吗啡啉、四氢吡咯）、直链脂肪仲胺（二正丁胺）、苄胺（伯胺或仲胺）均可与芳基氯代物顺利进行 C-N 键形成反应，并得到较高的产物收率。



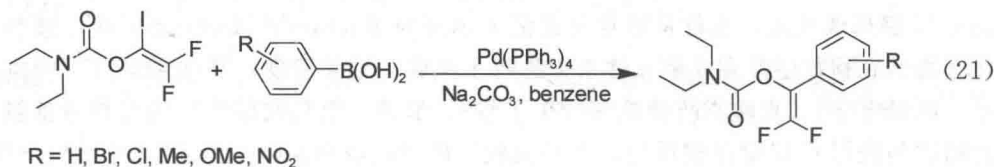
位阻基团较大的芳基氯代物是 Suzuki 偶联反应的难点。Leadbeater 和 Griffiths^[21]通过钯催化剂和配体的优化选择，成功实现了高位阻芳基溴代物和苯硼酸的 Suzuki 偶联反应。位阻较大的 2, 6-二甲基溴苯和 2-甲基-6-乙基溴苯均可与苯硼酸顺利进行 Suzuki 偶联反应，得到中等以上的产物收率。5-溴蒽和苯硼酸经偶联反应也得到 65% 的产物收率，如反应式 (19) 所示。



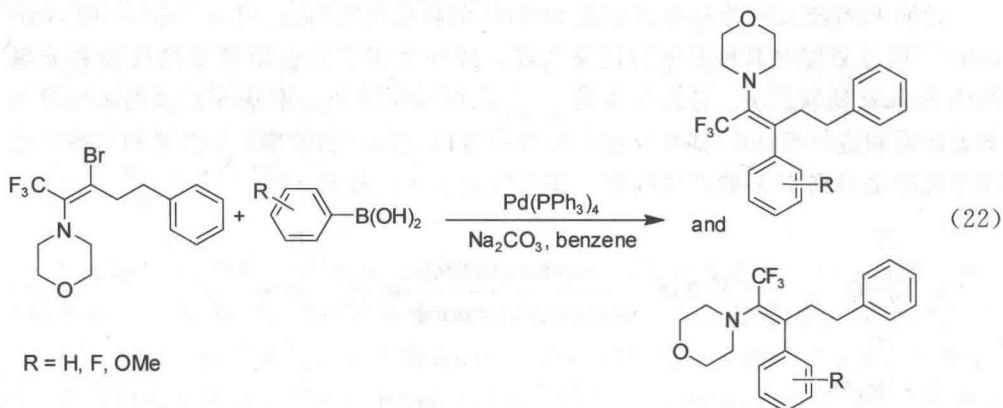
Hotta 等^[22]以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化剂, 以 Na_2CO_3 为碱, 以苯为溶剂, 考察了其在 2-碘噻吩、2, 5-二碘噻吩及其联噻吩碘代物与各类芳基硼酸的 Suzuki 偶联反应中的催化活性, 如反应式 (20) 所示。实验结果发现, 2-碘噻吩的反应活性较差, 与 4-溴苯硼酸反应仅得到 29% 的产物收率; 联噻吩碘代物的反应活性相对较高, 与 4-苯基硼酸进行偶联反应得到中等左右的产物收率。



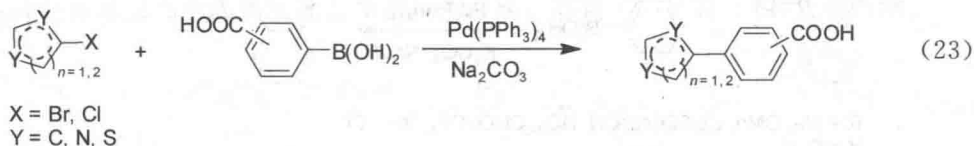
DeBoos 等^[23]以 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 为催化剂, 以 K_3PO_4 为碱, 在 DMF 溶液中, 考察了其在 1-(*N,N*-二乙基甲酰氧基)-2, 2-二氟碘代物和芳基硼酸的 Suzuki 偶联反应中的催化活性, 如反应式 (21) 所示。结果表明, 电子效应和位阻效应对芳基硼酸的影响较小, 无论吸电子基团、供电子基团和位阻基团的芳基硼酸均可顺利进行 Suzuki 偶联反应。



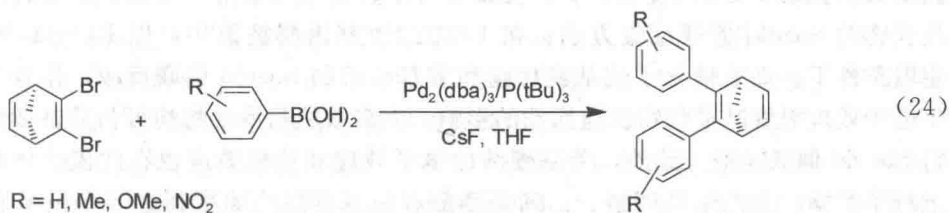
Legros 等^[24]以芳基硼酸和 β -氨基- β -三氟甲基乙烯基溴化物为原料, 通过钯催化 Suzuki 偶联反应合成了一系列 β , β -二取代基三氟甲基烯胺, 这类含氟化合物是一类重要的药物中间体。不足的是, 反应产物是顺反异构体, 作者未进行分离, 如反应式 (22) 所示。



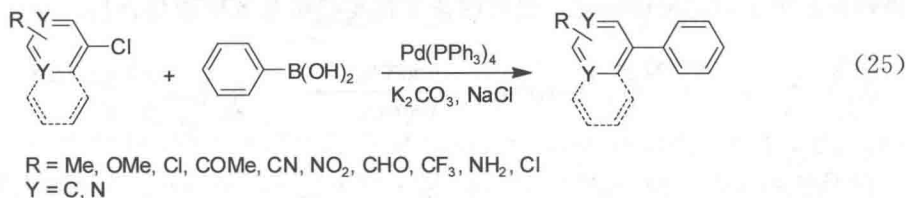
Gong 和 Pauls^[25] 以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化剂, 以 Na_2CO_3 为碱, 在乙腈中, 通过杂芳环卤代物和 4-羧基苯硼酸的 Suzuki 偶联反应合成了各种杂芳环取代的苯甲酸化合物, 如反应式 (23) 所示。首先对氮杂芳环溴代物的底物范围进行了考察, 2-溴吡啶、3-溴吡啶、2-氯吡嗪、5-溴嘧啶、2, 6-二氯嘧啶均表现出较好的反应活性, 可与羧基苯硼酸顺利进行 Suzuki 偶联反应。此外, 作者还考察了硫杂芳环溴代物的反应活性和底物范围, 2-溴噻吩、2, 5-二溴噻吩、2-溴-5-氯噻吩均显示出了一定反应活性, 成功制备了各类噻吩基苯甲酸化合物。



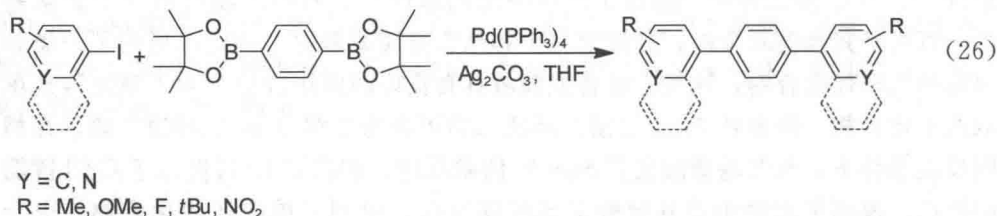
Yoo 等^[26] 考察了 2, 3-二溴二环庚二烯在进行 Suzuki 偶联反应时, 两个溴原子的反应选择性。在四氢呋喃溶液中, 以 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 为催化剂, 以 $\text{P}(\text{tBu})_3$ 为配体, 以 CsF 为碱, 室温条件下反应 24 h, 2, 3-二溴二环庚二烯相继进行两次偶联反应, 高效率地得到了二取代的目标产物。首先考察了电子效应对芳基硼酸反应活性的影响, 结果发现电子效应对芳基硼酸反应活性的影响明显, 含有供电子基团的芳基硼酸有利于偶联反应的进行, 得到了较高的产物收率。然后, 含有吸电子基团和位阻基团的芳基硼酸的反应活性明显降低, 产物收率相对较低。上述反应条件下得到的主产物是二取代化合物, 单取代化合物的收率相对较低。2, 3-二溴二环庚二烯首先经过一次偶联反应, 所得产物保留一个卤素基团, 可再经其他偶联反应, 连接上一个其他官能团或基团, 从而可得到了一类非对称的二取代化合物, 这在有机合成领域具有良好的应用价值。为了最终得到单取代的化合物, 作者将 2, 3-二溴二环庚二烯更换为 2-溴-3-氯-二环庚二烯, 在相同反应条件下, 与芳基硼酸进行 Suzuki 偶联反应, 利用 C-Br 键能低于 C-Cl 键能的性质, 溴原子优先于芳基硼酸进行偶联反应, 得到了单取代的化合物。由于 2, 3-二溴二环庚二烯上的两个溴原子在此催化体系中的反应活性相似, 未能通过选择性偶联反应得到单取代的目标产物, 如反应式 (24) 所示。



Nielsen 等^[27] 在无溶剂条件下实现了钯催化的 Suzuki 偶联反应, 以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化剂, 以 K_2CO_3 碱, NaCl 为添加剂, 经球磨机研磨, 制备了一系列联芳类化合物, 如反应式 (25) 所示。在无溶剂条件下, 含有供电子基团的芳基卤代物的反应活性低于含有吸电子基团的芳基卤代物, 含有位阻基团的芳基卤代物难以进行偶联反应。作者还考察了氮芳杂环卤代物和苯硼酸的偶联反应, 但反应结果较差, 仅得到了中等以下的产物收率。



Chaumeil 等^[28] 将 1, 4-二溴苯进行硼基化反应制得苯基 1, 4-二硼酸酯, 以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化剂, 以 Ag_2CO_3 为碱, 在 THF 溶液中, 再与芳基碘代物进行 Suzuki 偶联反应, 成功合成了一系列三联苯类化合物, 如反应式 (26) 所示。作者首先考察了位阻效应对芳基碘代物反应活性的影响, 研究结果发现, 位阻效应对芳基碘代物的反应活性影响较小, 含有位阻基团的芳基碘代物均可定量转化为三联苯类化合物。电子效应对芳基碘代物的反应活性影响较大, 含有吸电子基团的芳基碘代物显示出了较高的反应活性, 但含有供电子基团的芳基碘代物与 1, 4-二硼酸酯进行偶联反应, 仅得到了中等左右的产物收率。



已报道的 Suzuki 偶联反应大多数是芳基卤代物, 关于烷基卤代物的 Suzuki 偶联反应报道相对较少。Fu 等^[29] 发展了一种 $\text{P}(t\text{Bu})_2\text{Me}/\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化烷基溴代物的 Suzuki 偶联反应方法。在 1, 1-二甲基丙醇溶液中, 以 $\text{KO}t\text{Bu}$ 为碱, 室温条件下, 高效催化了烷基溴代物和芳基硼酸的 Suzuki 偶联反应, 作者考察了电子效应对烷基溴代物反应活性的影响, 大多数烷基溴代物均可与芳基硼酸进行 Suzuki 偶联反应。此外, 芳基硼酸的电子效应和位阻效应也在此催化体系中进行了考察。无论芳基硼酸、乙烯基硼酸和烷基硼酸均能顺利进行 Suzuki 偶联反应, 得到了中等以上的产物收率, 如反应式 (27) 所示。