

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022年4月21日 (21.04.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/078306 A1

(51) 国际专利分类号:

C07F 15/00 (2006.01) *C07D 213/74* (2006.01)
B01J 31/22 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07C 209/10 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
C07C 211/54 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
C07C 211/48 (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)
C07D 295/033 (2006.01) *C07D 409/12* (2006.01)
C07D 295/023 (2006.01)

广东省广州市海珠区新港西路135号,
Guangdong 510275 (CN)。

(74) 代理人: 广州君策达知识产权代理
事务所(普通合伙)(**GUANGZHOU JUNCT
INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY FIRM (GE-
NERAL PARTNERSHIP)**); 中国广东省广州市
黄埔区科丰路81号C1-903房, Guangdong
510530 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/123160

(22) 国际申请日: 2021年10月12日 (12.10.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202011094236.8 2020年10月14日 (14.10.2020) CN
202111086054.0 2021年9月16日 (16.09.2021) CN

(71) 申请人: 中山大学 (**SUN YAT-SEN UNIVERSITY**)
[CN/CN]; 中国广东省广州市海珠区新港西
路135号, Guangdong 510275 (CN)。

(72) 发明人: 邱立勤 (**QIU, Liqin**); 中国广东省广州
市海珠区新港西路135号, Guangdong 510275
(CN)。 欧阳嘉盛 (**OUYANG, Jiasheng**); 中国

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT,
JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,

(54) **Title:** LARGE STERIC HINDERANCE PALLADIUM-NITROGEN-HETEROCYCLIC CARBENE COMPLEX, PREPARATION METHOD FOR SAME, APPLICATIONS OF SAME, AND SYNTHESIS METHOD FOR SONIDEGIB BASED ON SAME

(54) 发明名称: 一种大位阻氮杂环卡宾钯配合物及其制备方法与应用和基于其的索尼吉布的合成方法

(57) **Abstract:** The present invention relates to the technical field of organic synthesis and chemical catalysis. Disclosed are a large steric hinderance palladium-nitrogen-heterocyclic carbene complex, a preparation method for same, applications of same in efficiently catalyzing a C-N coupling reaction in room temperature conditions, and a synthesis method for sonidegib based on same. The structure of the large steric hinderance palladium-nitrogen-heterocyclic carbene complex of the present invention has diphenylimidazole as the main ligand skeleton and a functionalized allyl as an ancillary ligand, with the introduction of the functionalized allyl to serve as an ancillary ligand beside the metal center of a catalyst, provides significantly increased catalytic activity and stability, is applicable in efficiently catalyzing the C-N coupling reaction, specifically, efficiently catalyzing the C-N coupling reaction at room temperature conditions, and attains a yield of up to 99%. Also provided in the present invention is a method for synthesizing in three steps at room temperature with an aryl/aliphatic amine and an aryl chloride as reactants and catalyzed by a palladium catalytic system. The synthesis method of the present invention has few steps and attains a total yield of up to 74.5%.

(57) 摘要: 本发明属于有机合成及化学催化技术领域, 公开了一种大位阻氮杂环卡宾钯配合物及其制备方法与其在室温条件下高效催化C-N偶联反应的应用, 和基于其的索尼吉布的合成方法。本发明的大位阻氮杂环卡宾钯配合物结构以二苯基咪唑为主配体骨架、官能团化烯丙基为辅助配体, 通过在催化剂的金属中心旁边引入官能团化烯丙基作为辅助配体, 具有显著提升的催化活性及稳定性, 可应用于高效催化C-N偶联反应, 特别是可在室温条件下高效催化C-N偶联反应, 并能得到高达99%的收率。本发明还提供了一种以芳基/脂肪胺、芳基氯代物为反应物, 钯催化体系催化下, 室温下三步法合成索尼吉布的方法, 本发明合成方法步骤少、总收率可高达74.5%。

WO 2022/078306 A1

CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种大位阻氮杂环卡宾钯配合物及其制备方法与应用和基于其的索尼吉布的合成方法

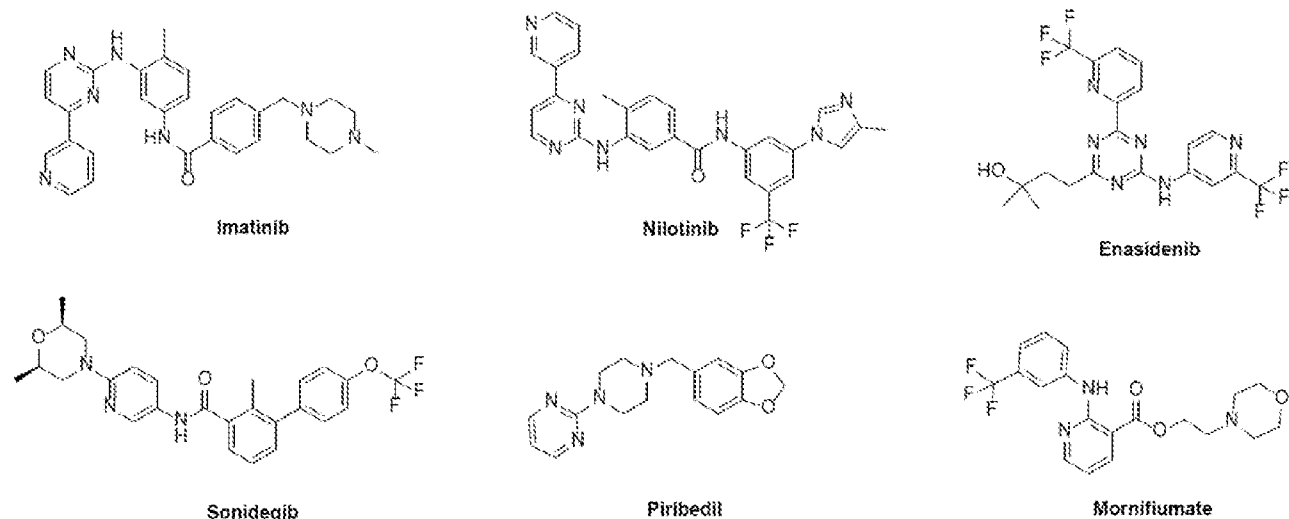
技术领域

本发明属于有机合成及化学催化技术领域，特别涉及一种大位阻氮杂环卡宾钯配合物及其制备方法与其在室温条件下高效催化 C-N 偶联反应的应用，和基于其的索尼吉布的合成方法。

背景技术

膦配体和氮杂环卡宾 (NHC) 配体都是强给电子配体，其钯的配合物能高效催化氧化加成决速步的反应，但是它们在空间立体结构上却有很大差异。1991 年，Arduengo 首次成功分离出氮杂环自由卡宾；1997 年，Tolman 等对膦配体空间立体结构进行深入研究，并认为膦配体的空间立体结构呈圆锥形形状，P 上大位阻取代基团远离金属活性中心，不能很好地将金属中心包裹起来，缺乏稳定性。而氮杂环卡宾配体恰恰相反，N-芳环上的取代基呈下垂状态，与金属中心距离更近，使催化剂变得更稳定，不易生成钯黑，因此能在空气下，甚至在含水体系中进行高效催化。在随后的二十多年里，氮杂环卡宾金属配合物研究得到了迅速发展，已成为金属有机催化领域的研究热点，尤其是氮杂环卡宾钯配合物催化的 C-C、C-O、C-N 偶联反应等收获颇丰。

过渡金属催化 C-N 键形成反应对含氮分子的合成影响深远，特别是钯催化芳基卤代物的胺化反应，在工业生产和学术研究中已成为一种非常有价值的工具，被广泛应用于医药、农药、功能材料等功能性化合物的合成与修饰。如下式所示，抗慢性髓细胞性白血病药物 Imatinib (伊马替尼) 和 Nilotinib (尼洛替尼)、抗急性髓细胞性白血病药物 Enasidenib (恩西地平)、抗基底细胞癌药物 Sonidegib (索尼地吉)、抗帕金森病药 Piribedil (吡贝地尔) 以及抗炎药 Mornifumate (吗尼氟酯) 等。

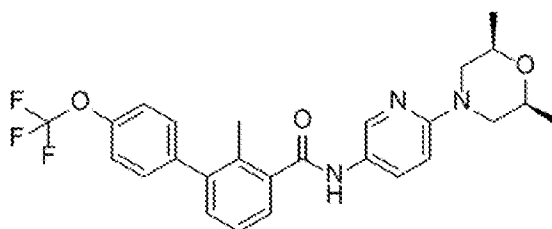


迄今为止，二芳胺合成的主要途径是通过钯催化芳基卤代物与芳基胺进行 C-N 偶联反应来

实现。目前该类反应主要有两大挑战，一个是底物适用类型上的挑战，另一个是反应条件上的挑战。怎样才能使这类反应变得更为温和、更加绿色、底物适用范围更广，是其高效配体及催化剂开发的核心问题。

由于芳杂环氯代物是惰性较大的化合物，在室温条件下，过渡金属很难插入 C-Cl 键进行底物活化，因此，目前绝大部分芳杂环氯代物的 C-N 偶联是在高温下完成的[(a)*Chem. Commun.* 2011, 47, 12358. (b)*Chem. Sci.* 2013, 4, 916. (c)*Angew. Chem.* 2017, 129, 10705. (d)*J. Am. Chem. Soc.* 2018, 140, 4721.(e)*J. Org. Chem.* 2018, 83, 9144.]，虽然也有在室温下反应的文献报道[(a)*J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 4101. (b)*Angew. Chem.* 2014, 126, 6600.]，但是其催化效率较低。因此，寻找新的催化体系与催化剂，在室温下进行高效的 C-N 偶联反应，依然是一大热点和难点。

索尼吉布，英文名 Sonidegib，是由诺华（Novartis）公司开发并分别于 2015 年 7 月 24 日、2015 年 8 月 14 日获得美国 FDA 和 EMA 批准上市的一种 SMO 受体拮抗剂，它通过抑制 Hedgehog 途径，从而阻止或减少癌变的发展。索尼吉布用于治疗无法手术和放疗的局部晚期基底细胞癌患者，或者经手术或放疗后复发的患者。该药是目前仅有的两个治疗基底细胞癌的上市药物之一。索尼吉布化学名称为 N-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-吗啉基]-3-吡啶基]-2-甲基-4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺，CAS 号为 956697-53-3，结构式如下：



Sonidegib

目前，索尼吉布的合成路线主要有以下几种：

文献（*ACS Med. Chem. Lett.* 2010, 1, 130-134）和专利文献 WO2011009852 报道了以 2-氯-5-硝基吡啶为起始原料，通过取代、钯碳加氢还原、缩合酰化、Suzuki 偶联等四步反应获得索尼吉布，总收率为 42.8%。

专利文献 WO2017163258 报道了与上述路线一类似的方法，不同之处在于，其先进行 Suzuki 偶联制得联苯中间体，然后再进行缩合酰化反应制得目标产物索尼吉布，总收率为 63.1%。

专利文献 CN105330658A 报道了一种新的路线，通过工业原料 L-乳酸酯分子间缩合反应制得 cis-2R,2'S-双(丙酸酯)醚，该中间体再经过还原反应、磺酰化反应及与 N-(6-氨基吡啶-3-基)-2-甲基-4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺的环合反应，制得索尼吉布，总收率为 15.1%。

专利文献 CN109293649A 报道了另一种新的路线，利用 2-氨基-5-硝基吡啶和 R-环氧丙烷（或 S-环氧丙烷）经环氧开环取代反应、然后经缩合反应制备索尼吉布中间体。该中间体经催化加氢反应还原硝基得到(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(5-氨基吡啶-2-基)吗啉，2-甲基-4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-甲酸和酰氯化试剂经酰氯化反应，然后和上述(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(5-氨基吡啶-2-基)吗啉经酰胺化反应制备索尼吉布，总收率为 58.5%。

以上四种合成路线，不仅合成路线繁多，而且均需要进行钯碳加氢还原，再加上 5-氨基-2-

硝基吡啶价格昂贵，对工业化生产带来了一定的限制。所以，设计和开发新的、简洁经济的合成路线，对于索尼吉布的工业化生产具有重要的现实意义。

发明内容

为了克服上述现有技术中卡宾钯配合物反应活性较低，室温条件下无法高效催化反应的缺点与不足，本发明的首要目的在于提供一种大位阻氮杂环卡宾钯配合物。

本发明的大位阻氮杂环卡宾钯配合物结构以二苯基咪唑为主配体骨架、官能团化烯丙基为辅助配体，具有显著提升的催化活性及稳定性，将其应用于催化芳杂环氯代物的 C-N 偶联反应，实现了室温条件高效催化芳杂环氯代物的 C-N 偶联，并能得到高达 99% 的收率。

本发明另一目的在于提供一种上述大位阻氮杂环卡宾钯配合物的制备方法。

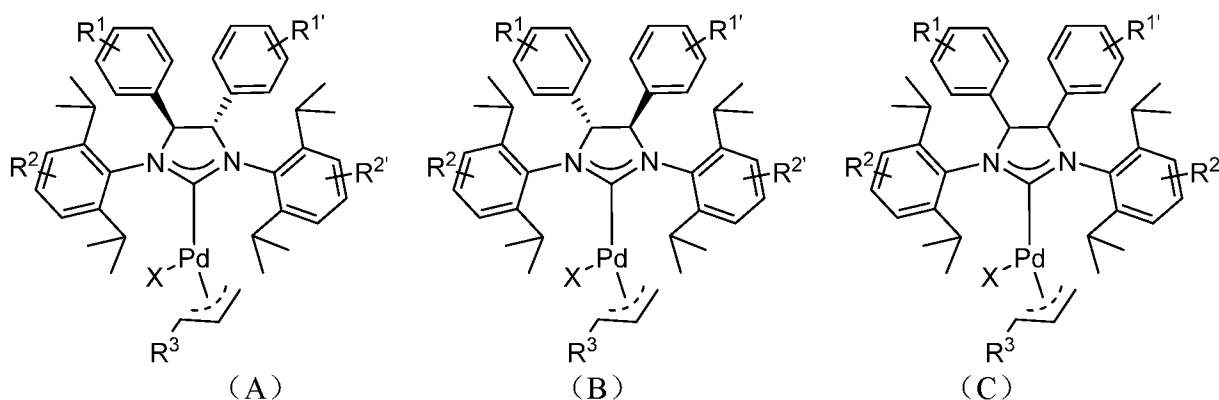
本发明大位阻氮杂环卡宾钯配合物以苯基取代的大位阻咪唑盐为骨架，与官能团化的钯二聚体 $[Pd-(\text{烯丙基}-R^3)(u-X)]_2$ 进行配位得到，更具体地以取代或未取代的二苯基乙二胺为起始原料，经过三到四步化学反应即可得到目标产物，合成方法简单、经济，适合工业化生产。

本发明再一目的在于提供上述大位阻氮杂环卡宾钯配合物在高效催化 C-N 偶联反应中的应用，特别是可在室温条件下高效催化 C-N 偶联反应。

本发明再一目的在于提供一种索尼吉布的合成方法。本发明合成方法为三步法合成得到目标产物，不仅合成步骤少、收率高，避免了钯碳加氢过程，而且可在室温条件下进行反应，从而更安全，成本更低，适用于工业化大生产。特别是采用本发明的大位阻氮杂环卡宾钯配合物时可获得室温下反应显著提高的收率。

本发明的目的通过下述方案实现：

一种大位阻氮杂环卡宾钯配合物（NHC-Pd 配合物），该配合物是具有式（A）所示化学结构式的化合物或它的对映体（B）或消旋体（C）：



其中： R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 相同或不同的分别为氢、取代或未取代的 C6-20 的芳基、取代或未取代的 C4-20 的杂环基、取代或未取代的 C1-20 的炔氧基、取代或未取代的 C1-20 的烷基、取代或未取代的 C3-20 的环烷基、卤素、-Bn、-CF₃、-NO₂、取代氨基中的至少一种；

R^3 为氢、取代或未取代的 C6-20 的芳基、取代或未取代的 C4-20 的杂环基、取代或未取代的 C1-20 的烷基、取代或未取代的 C3-20 的环烷基、取代氨基中的任意一种；

X 可为 -Cl、-Br、-I、CH₃COO⁻、CF₃COO⁻、-BF₄⁻、-PF₆⁻、-SbF₆⁻、-OTf 中的一种。

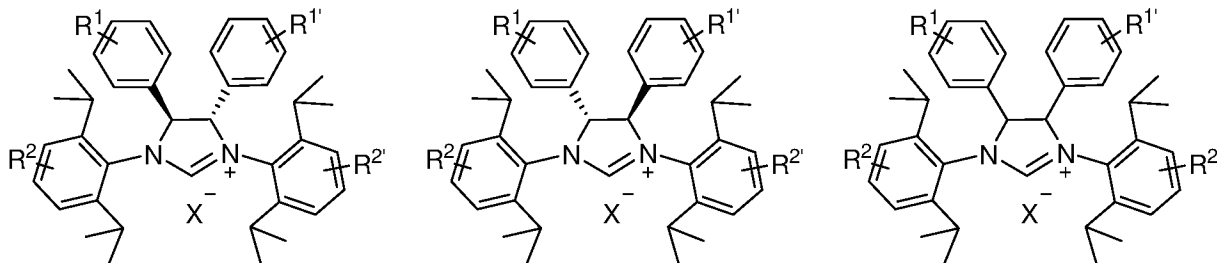
上述的取代相同或不同的指基团中的一个或一个以上氢原子可被 C6-20 的芳基、C4-20 的杂

环基、C1-20 的炔氧基、C1-20 的烷基、C3-20 的环烷基、-CF₃、-NO₂、卤素基团等取代。

本发明的大位阻氮杂环卡宾钯配合物结构以二苯基咪唑为主配体骨架、官能团化烯丙基为辅助配体，通过在催化剂的金属中心旁边引入官能团化烯丙基作为辅助配体，由于烯丙位与金属中心的结合不是很紧密，使其很容易在室温下被活化成零价钯，插入芳杂环氯代物的 C-Cl 键，进行氧化加成，辅助配体易离去的性质也大大促进了催化循环中的还原消除步骤，从而提升整体催化活性。其次，在咪唑环上引入两个苯基，进行氧化加成时，苯基可以与芳基底物产生 $\pi-\pi$ 堆积，增强了体系的给电子作用，从而促进该催化循环的决速步（氧化加成）；大位阻的二苯基骨架可以很好的包裹金属活性中心，增强了催化剂的稳定性；R¹、R^{1'}、R²、R^{2'}、R³ 基团的存在有利于配体及催化剂的电性和立体位阻的精细调节。因此，相对于有机膦配体，本发明所得卡宾配体及催化剂在空气和水中非常稳定，而且毒性小；适合工业化生产。

本发明还提供一种上述大位阻氮杂环卡宾钯配合物的制备方法。本发明大位阻氮杂环卡宾钯配合物以苯基取代的大位阻咪唑盐为骨架，与官能团化的钯二聚体[Pd-(烯丙基-R³)(u-X)]₂ 进行配位得到；更具体地以取代或未取代的二苯基乙二胺为起始原料，经过三到四步化学反应即可得到目标产物，合成方法简单、经济，适合工业化生产。

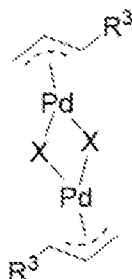
所述的大位阻咪唑盐为大位阻咪唑 X 代盐，其结构式如下之一：



其中：R¹、R^{1'}、R²、R^{2'}相同或不同的分别为氢、取代或未取代的 C6-20 的芳基、取代或未取代的 C4-20 的杂环基、取代或未取代的 C1-20 的炔氧基、取代或未取代的 C1-20 的烷基、取代或未取代的 C3-20 的环烷基、卤素、-Bn、-CF₃、-NO₂、取代氨基中的至少一种；

X 可为 Cl、Br、I、CH₃COO、CF₃COO、BF₄、PF₆、SbF₆、OTf 中的一种。

所述的钯二聚体[Pd-(烯丙基-R³)(u-X)]₂，其结构式如下所示，



其中，R³ 为氢、取代或未取代的 C6-20 的芳基、取代或未取代的 C4-20 的杂环基、取代或未取代的 C1-20 的烷基、取代或未取代的 C3-20 的环烷基、取代氨基中的任意一种；

X 可为 Cl、Br、I、CH₃COO、CF₃COO、BF₄、PF₆、SbF₆、OTf 中的一种。

所述的苯基取代的大位阻咪唑盐与官能团化的钯二聚体的摩尔比优选为 1:3-3:1，更优选为 2:1-2.4:1。

上述配位反应在氮气保护、无机碱存在下进行。

所述无机碱的用量与苯基取代的大位阻咪唑盐的摩尔比优选为 1:1-4:1。

上述配位反应的温度可为 20-120°C，优选为 25-60°C；反应的时间可为 0.5-48h，优选为 2-24h。

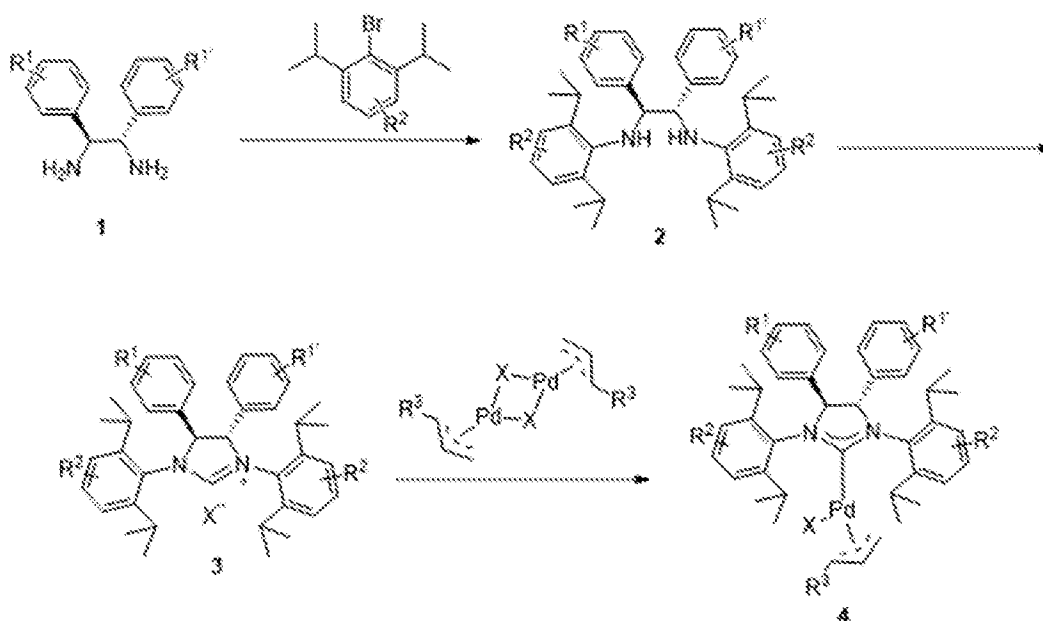
上述配位反应优选在有机溶剂环境中进行，所述的有机溶剂可为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氧六环、甲苯、间二甲苯、乙苯、均三甲苯、乙二醇二甲醚、乙醚、甲基叔丁基醚、苯甲醚等中的至少一种。

本发明所述的大位阻咪唑盐为大位阻咪唑 X 代盐，以取代或未取代的二苯基乙二胺（化合物 **1**）为起始原料，与取代或未取代的 2, 6-二异丙基溴苯经 C-N 偶联反应，得到氨基保护的取代或未取代的二苯基乙二胺衍生物（化合物 **2**），再与无机 X 代盐反应得到大位阻咪唑 X 代盐（化合物 **3**），接着与钯二聚体络合，最终获得 NHC-Pd 配合物（化合物 **4**）（各化合物具体结构示例见下述反应方程式）。所述 C-N 偶联反应的反应温度优选为 25-130°C，反应时间优选为 1-96h。反应优选在无机碱、钯催化剂及有机溶剂环境下进行。

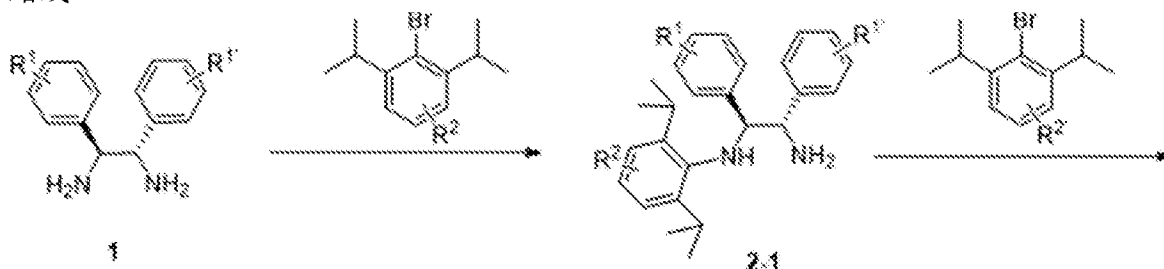
所述化合物 **2** 与无机 X 代盐反应的反应温度优选为 25-120°C，反应时间优选为 1-48h。所述无机 X 代盐与化合物 **2** 的摩尔比优选为 1:1-4:1，反应可在有机溶剂中进行。

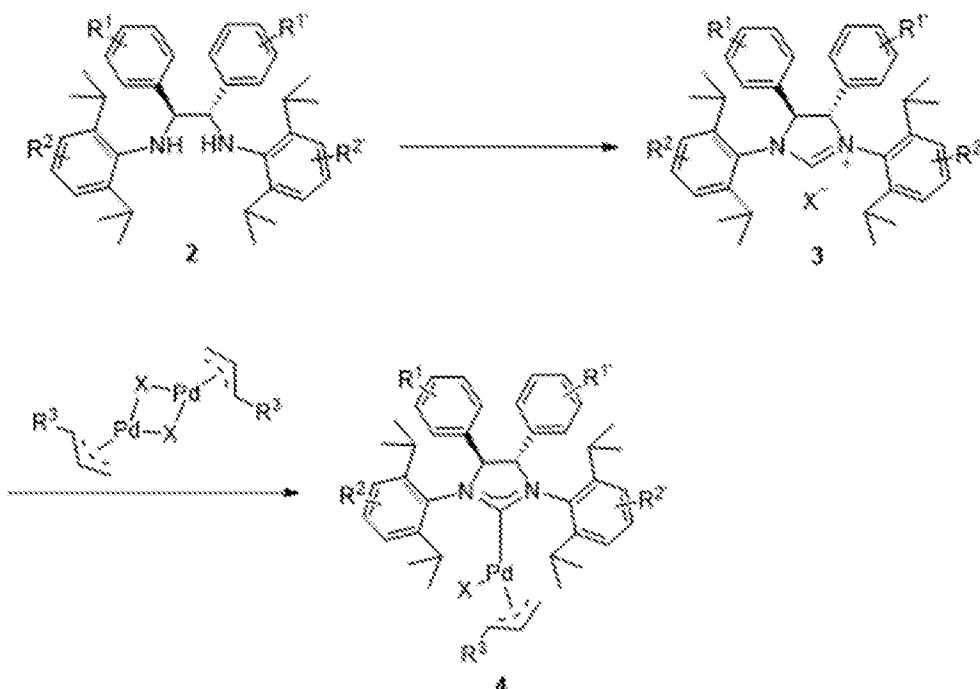
更具体的，本发明的大位阻氮杂环卡宾钯配合物以取代或未取代的二苯基乙二胺为起始原料得到目标产物，所述取代或未取代的二苯基乙二胺可为不同构型，其中一种构型的反应方程式如下所示：

路线一



路线二





参照上述反应路线，改变取代或未取代的二苯基乙二胺（化合物 1）的构型，可制得上述化合物 4 的对映体和消旋体（即式 (B) 和式 (C) 所示化合物）。

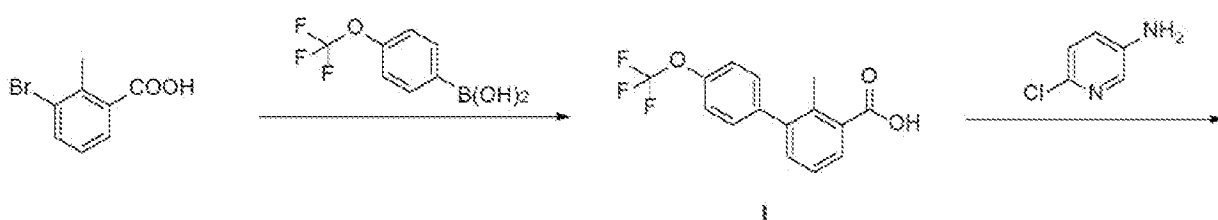
本发明的大位阻氮杂环卡宾钯配合物具有显著提升的催化活性及稳定性，可应用于高效催化 C-N 偶联反应，特别是可在室温条件下高效催化 C-N 偶联反应。将其（式 (A) 所示化学结构式的化合物或它的对映体 (B) 或消旋体 (C)）应用于催化惰性大的芳杂环氯代物的 C-N 偶联反应，实现了在室温条件下的高效催化，并能得到高达 99% 收率的目标产物。

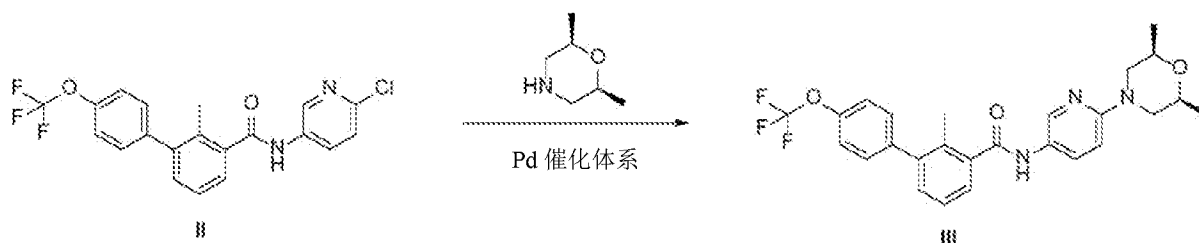
本发明还提供一种索尼吉布的合成方法。本发明三步法合成方法不仅合成步骤少、收率高，避免了钯碳加氢过程，而且可在室温条件下进行反应，从而更安全，成本更低，适用于工业化大生产。

所述合成方法以芳基/脂肪胺、芳基氯代物为反应物，钯催化体系，在碱性溶液条件下进行 C-N 偶联反应。

更具体为，3-溴-2-甲基苯甲酸与 4-(三氟甲氧基)苯硼酸进行 Suzuki 偶联反应，制得联苯中间体 2-甲基-3-(三氟甲氧基苯基)-苯甲酸 (I)，然后与 5-氨基-2-氯吡啶进行缩合反应，制得酰胺中间体 (II)，最后在钯催化体系的催化下，与 2,6-二甲基吗啉进行 C-N 偶联反应，制得最终产物索尼吉布 (III)。反应后混合物可经柱层析分离。

反应方程式如下所示：





所述 3-溴-2-甲基苯甲酸与 4-(三氟甲氧基)苯硼酸的摩尔比优选为 1:1.2-1:2.0。所述 Suzuki 偶联反应的温度优选为 50-150℃。所述反应优选在碱、钯催化剂条件下进行，所述的钯催化剂可为醋酸钯、氯化钯、Pd₂(dba)₃、四三苯基膦钯等；所述的碱可为碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、磷酸钾等。所述反应优选在溶剂中进行，如可为甲苯、乙苯、二甲苯、均三甲苯、二氧六环、甲基叔丁基醚、苯甲醚、乙醚、乙二醇二甲醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、C1-C5 醇、二甲亚砜、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、乙腈、水或其两种或两种以上的混合溶剂的组合。

所述缩合反应的温度优选为 0-80℃；所述反应优选在有机溶剂中进行，如可为二氯甲烷、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、甲苯、二甲苯、乙苯、均三甲苯、二氧六环、四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙醚、乙二醇二甲醚、C1-C4 醇、二甲亚砜等。

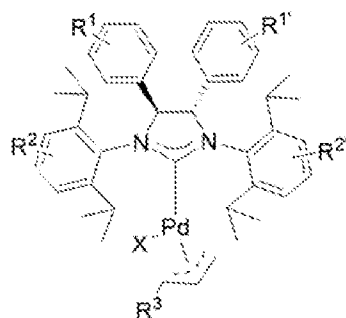
所述 C-N 偶联反应的温度优选为 25-130℃，反应时间为 1-96h。所述反应优选在碱存在下进行，如可为碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钾、氢氧化钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、磷酸钾等。所述反应优选在溶剂中进行，如可为二氧六环、乙二醇二甲醚、乙醚、甲基叔丁基醚、苯甲醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、间二甲苯、乙苯、均三甲苯、C1-C5 醇、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、DMSO、乙腈、水或其两种或两种以上的混合溶剂的组合。所述的钯催化体系可为常规的钯配合物催化剂，如单膦配体（例如联苯类、联萘类、联芳类、吡啶类、咪唑类、吡啶类、二茂铁类、含有桥连侧链联苯类单膦配体等）/钯（例如 PdCl₂、Pd(OAc)₂、Pd(dba)₂、Pd₂(dba)₃、Pd(PPh₃)₄、Pd(PPh₃)₂Cl₂ 等）催化体系等，优选为本发明的大位阻氮杂环卡宾钯配合物(NHC-Pd)——式(A)所示化学结构式的化合物或它的对映体(B)或消旋体(C)。更优选的，所述的钯配合物为本发明的大位阻氮杂环卡宾钯配合物(NHC-Pd)时，所述的 C-N 偶联反应的温度可为 25-40℃。

本发明提供的索尼吉布合成方法合成步骤少、收率高，避免了钯碳加氢过程，从而更安全，成本更低，适用于工业化大生产；将本发明的大位阻氮杂环卡宾钯配合物(NHC-Pd)——式(A)所示化学结构式的化合物或它的对映体(B)或消旋体(C)应用于上述合成方法中，可实现在室温条件下催化芳杂环氯代物与芳杂环胺的高效 C-N 偶联，并能得到高达 99%的收率。

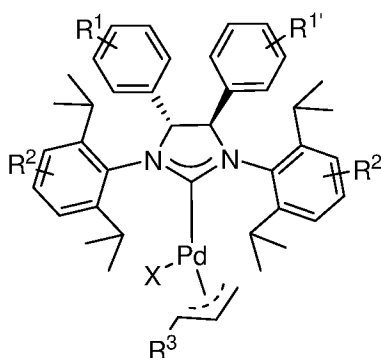
具体实施方式

下面结合实施例对本发明作进一步详细的描述，但本发明的实施方式不限于此。下列实施例中涉及的物料若无特殊说明均可从商业渠道获得。所述方法若无特别说明均为常规方法。

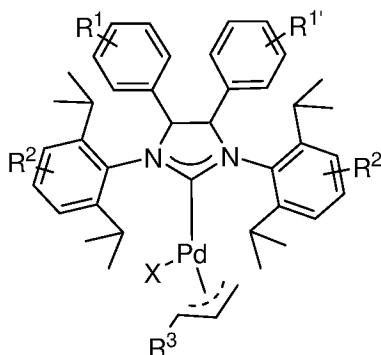
一实施方式，一种大位阻氮杂环卡宾钯配合物(NHC-Pd 配合物)，结构式如下所示：



另一实施方式，一种大位阻氮杂环卡宾钯配合物（NHC-Pd 配合物），结构式如下所示：



再一实施方式，一种大位阻氮杂环卡宾钯配合物（NHC-Pd 配合物），结构式如下所示：



需要说明的是，本发明的大位阻氮杂环卡宾钯配合物结构以二苯基咪唑为主配体骨架、官能团化烯丙基为辅助配体，通过在催化剂的金属中心旁边引入官能团化烯丙基作为辅助配体，由于烯丙位与金属中心的结合不是很紧密，使其很容易在室温下被活化成零价钯，插入芳杂环氯代物的 C-Cl 键，进行氧化加成，辅助配体易离去的性质也大大促进了催化循环中的还原消除步骤，从而提升整体催化活性。其次，在咪唑环上引入两个苯基，进行氧化加成时，苯基可以与芳基底物产生 $\pi-\pi$ 堆积，增强了体系的给电子作用，从而促进该催化循环的决速步（氧化加成）；大位阻的二苯基骨架可以很好的包裹金属活性中心，增强了催化剂的稳定性。因此，相对于有机膦配体，本发明所得卡宾配体及催化剂在空气和水中非常稳定，而且毒性小；适合工业化生产；且可在室温条件下催化比较惰性的芳杂环氯代物与芳杂环胺的高效 C-N 偶联，并能得到高达 99% 的收率。

进一步的，本发明的大位阻氮杂环卡宾钯配合物主要通过二苯基咪唑为主配体骨架、官能团化烯丙基为辅助配体实现优异的催化效果。其结构中引入的取代基 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 可用于精细调节配体及催化剂的立体结构和电性，但是总体上不影响本发明的大位阻氮杂环卡宾钯配合物可在室温下高效催化 C-N 偶联，并能得到高达 99% 的收率的催化效果。

如，在其中一个实施例中，所述的 R^1 和 $R^{1'}$ 为 H，此时结构中的苯基可以与芳基底物产生

$\pi - \pi$ 堆积, 增强了体系的给电子作用, 从而促进该催化循环的决速步 (氧化加成)。在一个实施例中, 所述的 R^1 和 $R^{1'}$ 为供电子基团, 如可为 -OMe、环烷基、-Ph 等中的一种, 此时, R^1 和 $R^{1'}$ 的供电子基团使引入的苯基的给电子作用增强, 使体系电性增大; 又如在一个实施例中, 所述的 R^1 和 $R^{1'}$ 为吸电子基团, 如可为 -Cl、-NO₂、-CF₃ 等中的一种, 此时, R^1 和 $R^{1'}$ 的吸电子基团使引入的苯基的给电子作用减弱, 使体系电性变小, 所得配合物的催化活性虽然有一定变化, 但是不影响其可在室温下高效催化 C-N 偶联, 并能得到高达 99% 的收率的催化效果; 因此对于本领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明构思的前提下, 对 R^1 和 $R^{1'}$ 进行若干改进, 这些都属于本发明的保护范围。

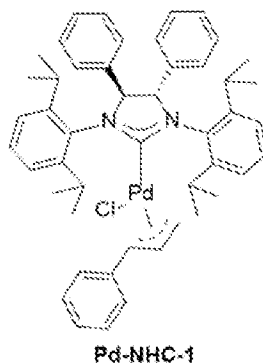
又, 在其中一个实施例中, R^2 和 $R^{2'}$ 为 H; 在另一个实施例中, R^2 和 $R^{2'}$ 为供电子基团, 如可为 -N(CH₃)₂、环烷基等; 又如在一个实施例中, 所述的 R^2 和 $R^{2'}$ 为吸电子基团, 如可为 -Cl、-NO₂、-CF₃ 等中的一种; 又如在一个实施例中, 所述的 R^2 为 H, $R^{2'}$ 为吸电子或供电子基团, 如可为 萘基、甲氧基、-N(CH₃)₂、-CF₃ 等中的一种; 根据实施例可知, R^2 和 $R^{2'}$ 的取代可调节催化剂的电性, 所得配合物的催化活性虽然有一定变化, 但是不影响其可在室温下高效催化 C-N 偶联, 并能得到高达 99% 的收率的催化效果; 因此对于本领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明构思的前提下, 对 R^2 和 $R^{2'}$ 进行若干改进, 这些都属于本发明的保护范围。

又, 在其中一个实施例中, R^3 为 H; 在另一个实施例中, R^3 为 -Ph; 又如在一个实施例中, 所述的 R^3 为 -CH(CH₃)₂; 根据实施例可知, R^3 的取代可调节催化剂的电性, 所得配合物的催化活性虽然有一定变化, 但是不影响其可在室温下高效催化 C-N 偶联, 并能得到高达 99% 的收率的催化效果; 因此对于本领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明构思的前提下, 对 R^3 进行若干改进, 这些都属于本发明的保护范围。

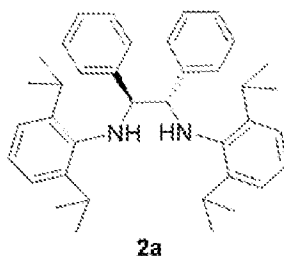
在其中一个实施例中, X 为 -Cl、-Br、-I、CH₃COO⁻、CF₃COO⁻、-BF₄⁻、-PF₆⁻、-SbF₆⁻、-OTf 中的一种。

下面是具体实施例部分。

实施例 1: 氮杂环卡宾钯配合物 Pd-NHC-1 的合成

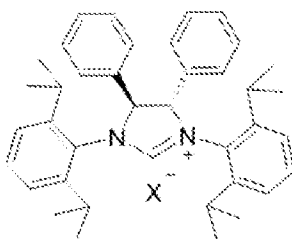


(1) 二胺化合物 2a 的合成:



将 5mmol 的(1S,2S)-(-)-1,2-二苯基乙二胺、18mmol 的 tBuONa、15mmol 的 2,6-二异丙基溴苯、1.5mmol 的 IPrMe·HCl、0.5mmol 的 Pd(dba)₂ 混合，加入 20mL 无水甲苯，氮气氛围下 110°C 反应 24h。反应完毕，加水稀释，乙酸乙酯萃取 3 次，无水 Na₂SO₄ 干燥。减压旋干溶剂，粗产品经硅胶柱层析后得到白色固体（洗脱剂：石油醚/二氯甲烷 = 10:1）。产物产量：1.70g，产率：65%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 - 6.99 (m, 16H), 4.58 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.29 (dt, *J* = 13.1, 6.4 Hz, 4H), 1.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 12H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.1, 141.3, 140.2, 128.4, 127.8, 127.0, 123.7, 123.4, 69.1, 27.7, 24.2, 23.6。

(2) 氮杂环卡宾 X 代盐 **3a-3c** 的合成:



3a: X=BF₄; **3b**: X=Cl; **3c**: X=PF₆

1. 氮杂环卡宾四氟硼酸盐 **3a** 的合成

将 2mmol 二胺化合物 **2a**、2.1mmol 四氟硼酸铵、2 滴甲酸、5mL 原甲酸甲酯，5mL 四氢呋喃，氮气氛围下 120°C 反应 24h。反应完毕，减压旋干溶剂，经硅胶柱层析后得到白色固体（洗脱剂：先用石油醚/二氯甲烷 = 2:1，再用纯乙酸乙酯）。产物产量：1.1g，产率：90%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 10H), 7.26 - 7.25 (m, 4H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.89 (s, 2H), 3.22 (dt, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 2H), 2.64 (dt, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 2H), 1.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.46 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.8, 147.3, 145.6, 131.6, 130.9, 129.9, 129.7, 128.9, 127.7, 125.0, 124.8, 74.2, 29.9, 29.7, 25.2, 24.8, 24.7, 22.0。

2. 氮杂环卡宾盐酸盐 **3b** 的合成

在耐压封管中加入 2mmol 二胺化合物 **2a**、2.1mmol 氯化铵、2 滴甲酸、5mL 原甲酸甲酯，5mL 四氢呋喃，氮气氛围下 120°C 反应 24h。反应完毕，减压旋干溶剂，经硅胶柱层析后得到白色固体（洗脱剂：先用石油醚/二氯甲烷 = 2:1，再用纯乙酸乙酯）。产物产量：867mg，产率：75%。

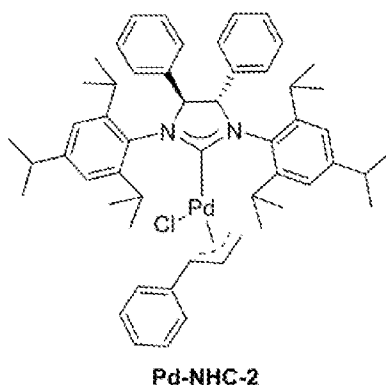
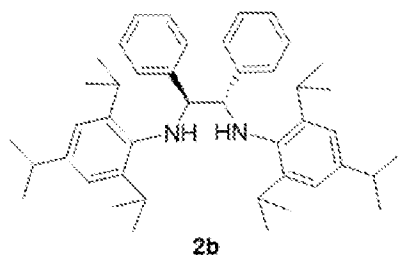
3. 氮杂环卡宾六氟磷酸盐 **3c** 的合成

将 2mmol 二胺化合物 **2a**、2.1mmol 六氟磷酸铵、2 滴甲酸、5mL 原甲酸甲酯，5mL 四氢呋喃，氮气氛围下 80°C 反应 24h。反应完毕，减压旋干溶剂，经硅胶柱层析后得到白色固体（洗脱剂：先用石油醚/二氯甲烷 = 2:1，再用纯乙酸乙酯）。产物产量：963mg，产率：70%。

(3) 氮杂环卡宾钯配合物 Pd-NHC-1 的合成:

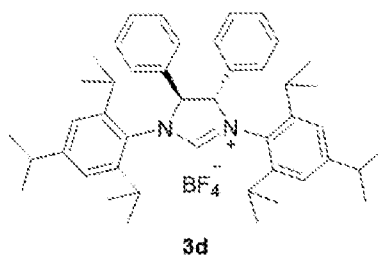
将 2.1mmol 氮杂环卡宾四氟硼酸盐 **3a**、1.0mmol 肉桂基氯化钯二聚体、2.1mmol 叔丁醇钾混于耐压封管中, 加入 10 mL 无水四氢呋喃, 氮气氛围下室温反应 16 小时。反应完毕, 减压旋干溶剂, 经硅胶柱层析后得到黄色固体 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 3:1)。产物产量: 1.2g, 产率: 75%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.26 (m, 14H), 7.22 – 7.13 (m, 5H), 7.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.70 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.46 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.79 – 3.56 (m, 2H), 3.38 – 3.14 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.60 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.36 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.29 (s, 2H), 0.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209.6, 148.7, 146.3, 137.6, 137.2, 135.3, 129.0, 128.9, 128.8, 128.3, 128.2, 127.3, 126.8, 124.6, 124.5, 109.1, 75.5, 29.1, 28.3, 26.7, 26.6, 24.7, 24.4。HR-MS (ESI): *m/z* 765.3357 (Calcd. [M-Cl]⁺), 765.3389 (Found [M-Cl]⁺)。

实施例 2: 氮杂环卡宾钯配合物 Pd-NHC-2 的合成

(1) 二胺化合物 **2b** 的合成:

将 5mmol 的(1*S*,2*S*)-(-)-1,2-二苯基乙二胺、18mmol 的 tBuONa、15mmol 的 2,4,6-三异丙基溴苯、1.5mmol 的 IPrMe·HCl、0.5mmol 的 Pd(dba)₂ 混合, 加入 20mL 无水甲苯, 氮气氛围下 110°C 反应 24h。反应完毕, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取 3 次, 无水 Na₂SO₄ 干燥。减压旋干溶剂, 粗产品经硅胶柱层析后得到白色固体 (洗脱剂: 石油醚/二氯甲烷 = 10:1)。产物产量: 2.15g, 产率: 70%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 – 6.94 (m, 10H), 6.86 (s, 4H), 4.57 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.45 – 3.13 (m, 4H), 2.95 – 2.63 (m, 2H), 1.33 – 1.12 (m, 24H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.7, 143.0, 140.5, 139.0, 128.5, 127.7, 126.8, 121.2, 69.2, 33.8, 27.8, 24.4, 24.1, 24.0, 23.6。

(2) 氮杂环卡宾四氟硼酸盐 **3d** 的合成:

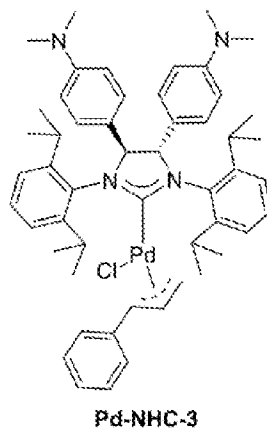


在耐压封管中加入 2mmol 二胺化合物 **2b**、2.1mmol 四氟硼酸铵、2 滴甲酸、5mL 原甲酸甲酯，氮气氛围下 120℃ 反应 24h。反应完毕，减压旋干溶剂，经硅胶柱层析后得到白色固体（洗脱剂：先用石油醚/二氯甲烷 = 2:1，再用纯乙酸乙酯）。产物产量：1.4g，产率：90%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 6H), 7.32 - 7.23 (m, 4H), 7.16 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 5.90 (s, 2H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 2.96 - 2.81 (m, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 2H), 1.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.23 (dd, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 12H), 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.44 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.1, 152.3, 146.9, 145.3, 130.9, 129.9, 129.7, 129.0, 125.3, 123.0, 122.8, 74.3, 34.1, 29.9, 29.6, 25.5, 25.0, 24.7, 23.7, 23.6, 22.0。

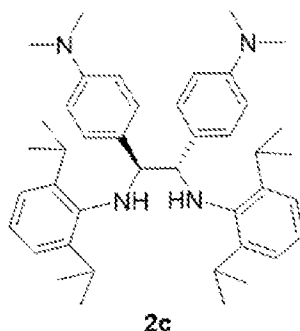
(3) 氮杂环卡宾钯配合物 Pd-NHC-2 的合成：

将 2.1mmol 氮杂环卡宾四氟硼酸盐 **3d**、1.0mmol 肉桂基氯化钯二聚体、2.1mmol 叔丁醇钾混于耐压封管中，加入 10mL 无水四氢呋喃，氮气氛围下室温反应 16 小时。反应完毕，减压旋干溶剂，经硅胶柱层析后得到黄色固体（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 3:1）。产物产量：1.3g，产率：70%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 - 7.22 (m, 12H), 7.20 - 7.15 (m, 3H), 7.09 (s, 2H), 6.86 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.44 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.76 - 3.57 (m, 2H), 3.36 - 3.14 (m, 2H), 2.96 - 2.78 (m, 2H), 1.61 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.57 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.29 (s, 2H), 1.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H), 0.24 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 210.2, 148.8, 148.3, 145.9, 137.8, 137.4, 133.2, 128.8, 128.6, 128.3, 128.2, 127.2, 126.7, 122.4, 122.2, 109.0, 75.3, 33.9, 29.0, 28.3, 26.6, 26.5, 24.7, 24.3, 24.0, 23.9。HR-MS (ESI): *m/z* 849.4333 (Calcd. [M-Cl]⁺), 849.4332 (Found [M-Cl]⁺)。

实施例 3：氮杂环卡宾钯配合物 Pd-NHC-3 的合成

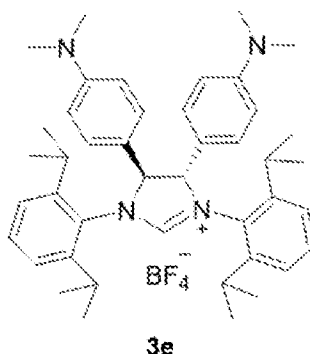


(1) 二胺化合物 **2c** 的合成：



将 5mmol 的(1S,2S)-1,2-双(4-(二甲胺)苯基)乙烷-1,2-二胺、18mmol 的 tBuONa、15mmol 的 2,6-二异丙基溴苯、1.5mmol 的 IPrMe·HCl、0.5mmol 的 Pd(dba)₂ 混合，加入 20mL 无水甲苯，氮气氛围下 110℃ 反应 24h。反应完毕，加水稀释，乙酸乙酯萃取 3 次，无水 Na₂SO₄ 干燥。减压旋干溶剂，粗产品经硅胶柱层析后得到白色固体（洗脱剂：石油醚/二氯甲烷 = 10:1）。产物产量：1.85g，产率：61%。

(2) 氮杂环卡宾四氟硼酸盐 **3e** 的合成：

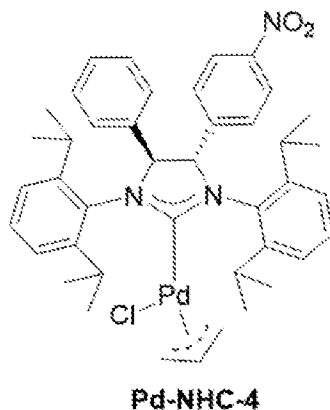


在耐压封管中加入 2mmol 二胺化合物 **2c**、2.1mmol 四氟硼酸铵、2 滴甲酸、5mL 原甲酸甲酯，氮气氛围下 120℃ 反应 24h。反应完毕，减压旋干溶剂，经硅胶柱层析后得到白色固体（洗脱剂：先用石油醚/二氯甲烷 = 2:1，再用纯乙酸乙酯）。产物产量：1.1g，产率：90%。

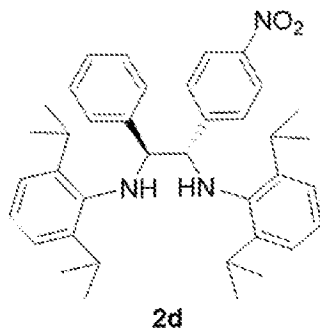
(3) 氮杂环卡宾钯配合物 Pd-NHC-3 的合成：

将 2.1mmol 氮杂环卡宾四氟硼酸盐 **3e**、1.0mmol 肉桂基氯化钯二聚体、2.1mmol 叔丁醇钾混于耐压封管中，加入 10mL 无水四氢呋喃，氮气氛围下室温反应 16 小时。反应完毕，减压旋干溶剂，经硅胶柱层析后得到黄色固体（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 3:1）。产物产量：1.0g，产率：56%。

实施例 4：氮杂环卡宾钯配合物 Pd-NHC-4 的合成

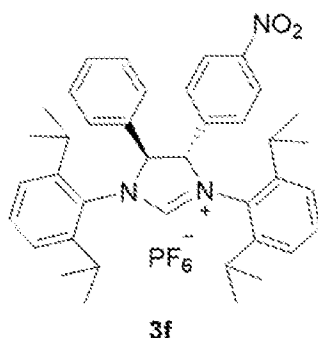


(1) 二胺化合物 **2d** 的合成:



将 5mmol 的(1S,2S)-1-(4-硝基苯基)-2-苯乙烷-1,2-二胺、18mmol 的 tBuONa、15mmol 的 2,6-二异丙基溴苯、1.5mmol 的 IPrMe·HCl、0.5mmol 的 Pd(dba)₂ 混合, 加入 20mL 无水甲苯, 氮气氛围下 110℃ 反应 24h。反应完毕, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取 3 次, 无水 Na₂SO₄ 干燥。减压旋干溶剂, 粗产品经硅胶柱层析后得到白色固体 (洗脱剂: 石油醚/二氯甲烷 = 10:1)。产物产量: 1.81g, 产率: 63%。

(2) 氮杂环卡宾六氟磷酸盐 **3f** 的合成:

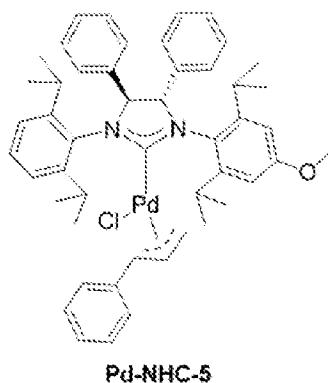


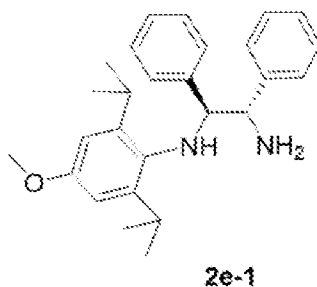
在耐压封管中加入 2mmol 二胺化合物 **2d**、2.1mmol 六氟磷酸铵、2 滴甲酸、5mL 原甲酸甲酯, 氮气氛围下 120℃ 反应 24h。反应完毕, 减压旋干溶剂, 经硅胶柱层析后得到白色固体 (洗脱剂: 先用石油醚/二氯甲烷 = 2:1, 再用纯乙酸乙酯)。产物产量: 1.29g, 产率: 88%。

(3) 氮杂环卡宾钯配合物 Pd-NHC-4 的合成:

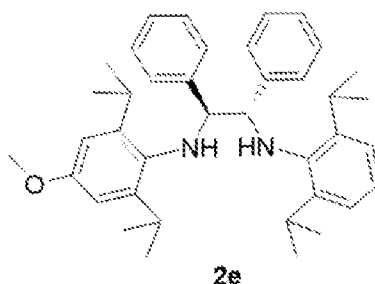
将 2.1mmol 氮杂环卡宾六氟磷酸盐 **3f**、1.0mmol 烯丙基氯化钯二聚体、2.1mmol 叔丁醇钾混于耐压封管中, 加入 10mL 无水四氢呋喃, 氮气氛围下室温反应 16 小时。反应完毕, 减压旋干溶剂, 经硅胶柱层析后得到黄色固体 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 3:1)。产物产量: 1.05g, 产率: 67%。

实施例 5: 氮杂环卡宾钯配合物 Pd-NHC-5 的合成

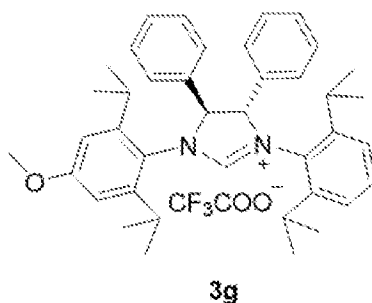


(1) 单胺化合物 **2e-1** 的合成:

将 5mmol (1*S*,2*S*)-(-)-1,2-二苯基乙二胺、9mmol 的 *t*BuONa、6mmol 的 2,6-二异丙基-4-甲氧基溴苯、1.5mmol 的 IPrMe·HCl、0.5mmol 的 Pd(*dba*)₂ 混合，加入 20mL 无水甲苯，氮气氛围下 110℃ 反应 24h。反应完毕，加水稀释，乙酸乙酯萃取 3 次，无水 Na₂SO₄ 干燥。减压旋干溶剂，粗产品经硅胶柱层析后得到白色固体（洗脱剂：石油醚/二氯甲烷 = 10:1）。产物产量：1.4g，产率：70%。

(2) 二胺化合物 **2e** 的合成:

将 5mmol 化合物 **2e-1**、9mmol 的 *t*BuONa、6mmol 的 2,6-二异丙基-溴苯、1.5mmol 的 IPrMe·HCl、0.5mmol 的 Pd(*dba*)₂ 混合，加入 20mL 无水甲苯，氮气氛围下 110℃ 反应 24h。反应完毕，加水稀释，乙酸乙酯萃取 3 次，无水 Na₂SO₄ 干燥。减压旋干溶剂，粗产品经硅胶柱层析后得到白色固体（洗脱剂：石油醚/二氯甲烷 = 10:1）。产物产量：1.82g，产率：65%。

(3) 氮杂环卡宾三氟乙酸盐 **3g** 的合成:

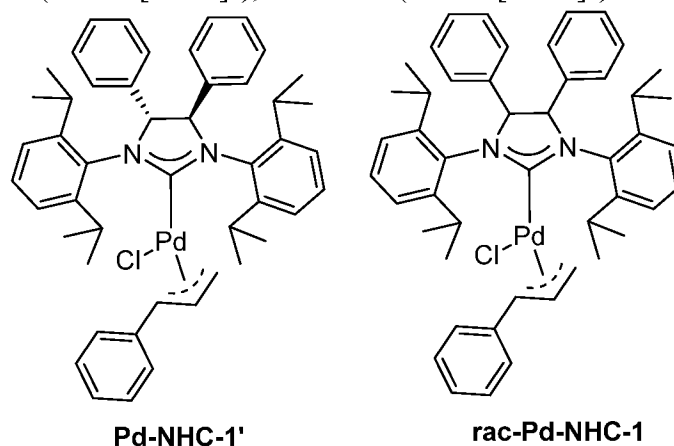
在耐压封管中加入 2mmol 二胺化合物 **2e**、2.1mmol 三氟乙酸铵、2 滴甲酸、5mL 原甲酸甲酯，氮气氛围下 120℃ 反应 24h。反应完毕，减压旋干溶剂，经硅胶柱层析后得到白色固体（洗脱剂：先用石油醚/二氯甲烷 = 2:1，再用纯乙酸乙酯）。产物产量：1.05g，产率：79%。

(4) 氮杂环卡宾钯配合物 Pd-NHC-5 的合成:

将 2.1mmol 氮杂环卡宾三氟乙酸盐 **3g**、1.0mmol 肉桂基氯化钯二聚体、2.1mmol 叔丁醇钾混于耐压封管中，加入 10mL 无水四氢呋喃，氮气氛围下室温反应 16h。反应完毕，减压旋干溶剂，经硅胶柱层析后得到黄色固体（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 3:1）。产物产量：1.05g，

产率：60%。

实施例 6：参照实施例 1 的步骤，除了将(1S,2S)-(-)-1,2-二苯基乙二胺替换为(1R,2R)-(-)-1,2-二苯基乙二胺，其他原料及步骤相同，最终制备得到氮杂环卡宾钯配合物 Pd-NHC-1'。Pd-NHC-1' 核磁数据如下：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.27 (m, 14H), 7.22 – 7.11 (m, 5H), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.69 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.46 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.82 – 3.56 (m, 2H), 3.38 – 3.14 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.62 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.35 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.30 (s, 2H), 0.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209.7, 148.7, 146.3, 137.5, 137.2, 135.3, 129.0, 128.9, 128.8, 128.3, 128.2, 127.3, 126.9, 124.6, 124.5, 109.0, 75.5, 29.1, 28.3, 26.7, 26.6, 24.7, 24.4。HR-MS (ESI): *m/z* 765.3357 (Calcd. [M-Cl]⁺), 765.3379 (Found [M-Cl]⁺)。



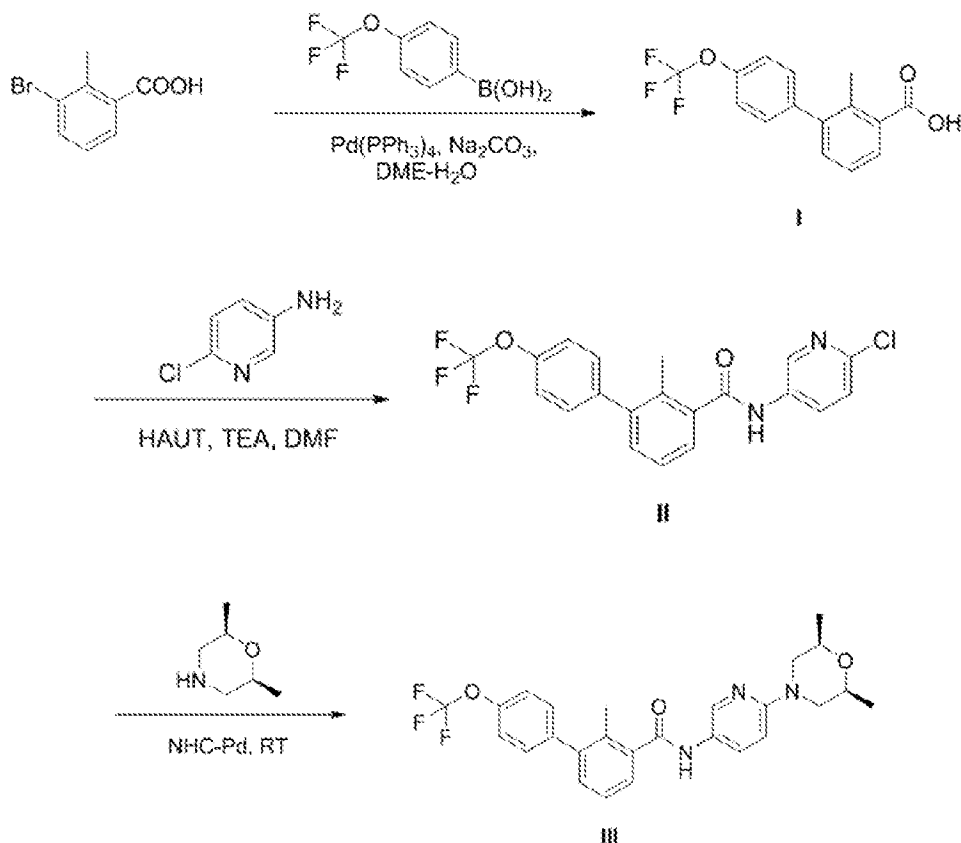
采用消旋的 1,2-二苯基乙二胺为起始原料，则可得到消旋的氮杂环卡宾钯配合物 rac-Pd-NHC-1。rac-Pd-NHC-1 核磁数据如下：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.25 (m, 14H), 7.22 – 7.08 (m, 5H), 7.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.70 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.45 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.78 – 3.53 (m, 2H), 3.38 – 3.11 (m, 2H), 1.67 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.60 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.36 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.29 (s, 2H), 0.31 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209.6, 148.8, 146.1, 137.6, 137.2, 135.2, 129.0, 128.9, 128.8, 128.3, 128.2, 127.2, 126.7, 124.6, 124.5, 109.1, 75.4, 29.1, 28.2, 26.7, 26.6, 24.7, 24.4。HR-MS (ESI): *m/z* 765.3357 (Calcd. [M-Cl]⁺), 765.3384 (Found [M-Cl]⁺)。

根据化学基本原理，改变起始原料取代或未取代的二苯基乙二胺的构型，其它原料和合成方法不变，可制得其对映的卡宾钯配合物或消旋体。在反应产物非手性的条件下，采用相反构型、对映的光学纯氮杂环卡宾钯配合物以及消旋的氮杂环卡宾钯配合物所得催化反应结果相当；而产物为手性化合物时，不同构型的手性催化剂则会产生对应的不对称催化结果。因此，本文中卡宾钯催化剂的对映体和消旋体的催化效果分别选择 Pd-NHC-1' 和 rac-Pd-NHC-1 为代表作为 Pd-NHC-1 的对比进行说明。

实施例 7：索尼吉布的合成

目前已经报道的合成路线，不仅合成路线繁多，而且均需要进行钯碳加氢还原，再加上起始原料价格昂贵，对工业化生产带来了一定的限制。因此，设计和开发新的、简洁经济的合成路线，对于索尼吉布的工业化生产具有重要的现实意义。如下所示，本发明路线合成步骤少、收率高，避免了钯碳加氢过程，可在室温条件下进行反应，从而更安全，成本更低，适用于工

业化大生产。



(1) 化合物 I 的合成:

氮气下, 将 3-溴-2-甲基苯甲酸 (1.0mmol), 4-(三氟甲氧基)苯硼酸 (2.0mmol), 碳酸钠 (4.0mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.05mmol), 4mL DME, 1mL 水混合, 130°C 下反应 12h。反应完毕, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取 3 次, 减压旋干, 无水硫酸钠干燥, 经硅胶柱层析后得到白色固体, 得到 90% (266.3mg) 的产率。

(2) 化合物 II 的合成

将化合物 I (1.0mmol), 5-氨基-2-氯吡啶 (1.0mmol), HAUT (2.0mmol, 410mg), 三乙胺 (4.0mmol), 4mL DMF 混合, 室温下反应 12h。反应完毕, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取 3 次, 减压旋干, 无水硫酸钠干燥, 经硅胶柱层析后得到白色固体, 得到产率 92% (373.3mg) 的 II。

(3) 化合物 III 的合成

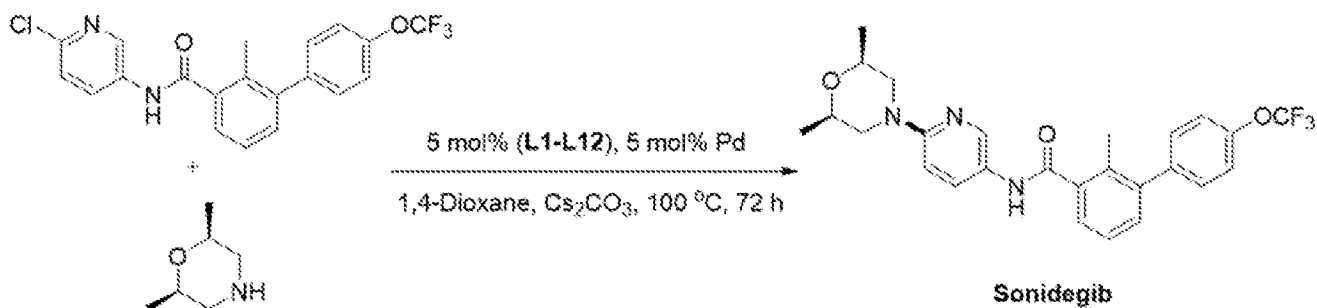
将化合物 II (1.0mmol, 1.0equiv)、(2S,6R)-2,6-二甲基吗啉 (1.2equiv)、NHC-钯催化体系 (5mol%)、叔丁醇钠 (1.2equiv)、4mL 乙二醇二甲醚, 封闭瓶口, 25-100°C 氮气条件下搅拌 16h。加水稀释, 乙酸乙酯萃取 3 次, 减压旋干, 无水硫酸钠干燥, 经硅胶柱层析后得到白色固体, 得到产物 III。产物谱学数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 5.7, 3.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 6H), 6.66 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 12.7, 1.7 Hz, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 2.50 (dd, J = 12.5, 10.7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.5, 156.8, 148.4, 142.2, 140.1, 139.8, 137.6, 133.4, 131.5, 131.2, 130.5, 126.0, 125.8, 125.6, 121.7, 120.6,

119.2, 106.8, 71.5, 51.1, 18.9, 17.5.

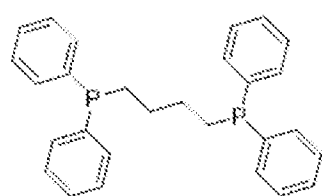
其中,当采用本发明的 Pd-NHC-1 催化反应时,用量为 5mol%, 室温氮气条件下反应 16h, 产率高达 90%。

(4)以不同的膦配体/钯催化体系进行由化合物 II 到 III 的催化合成,控制膦配体(L1-L8) 用量为 5mol%, 钯的用量为 5mol%, 100°C 氮气条件下搅拌 72h, 所用膦配体结构式及产率如下所示。

反应方程式如下所示:

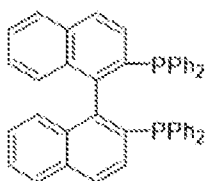


各催化体系膦配体结构示意及催化效率如下所示:



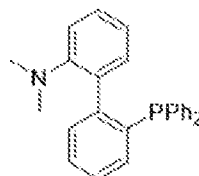
L1: DPPFB

PdCl₂: 0% yield
Pd(OAc)₂: 0% yield
Pd(dba)₂: 0% yield



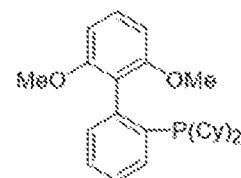
L2: BINAP

PdCl₂: 0% yield
Pd(OAc)₂: 0% yield
Pd(dba)₂: 0% yield



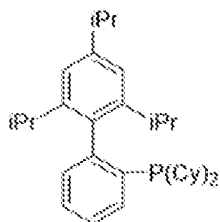
L3: Dave-Phos

PdCl₂: 0% yield
Pd(OAc)₂: 0% yield
Pd(dba)₂: 10% yield



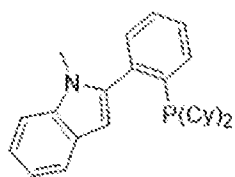
L4: S-Phos

PdCl₂: 0% yield
Pd(OAc)₂: 5% yield
Pd(dba)₂: 19% yield



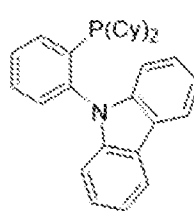
L5: X-Phos

PdCl₂: 0% yield
Pd(OAc)₂: 6% yield
Pd(dba)₂: 21% yield



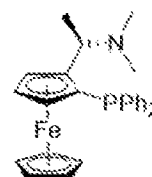
L6: CM-Phos

PdCl₂: 0% yield
Pd(OAc)₂: 10% yield
Pd(dba)₂: 40% yield



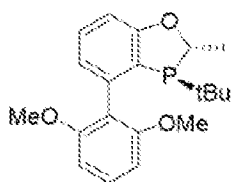
L7

PdCl₂: 0% yield
Pd(OAc)₂: 12% yield
Pd(dba)₂: 41% yield



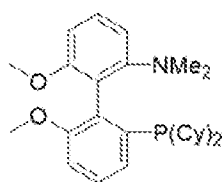
L8: JosiPhos

PdCl₂: 0% yield
Pd(OAc)₂: 11% yield
Pd(dba)₂: 37% yield



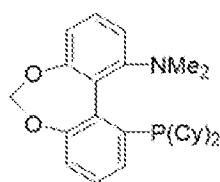
L9

PdCl₂: 0% yield
Pd(OAc)₂: 13% yield
Pd(dba)₂: 39% yield



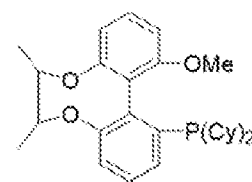
L10

PdCl₂: 0% yield
Pd(OAc)₂: 11% yield
Pd(dba)₂: 36% yield



L11

PdCl₂: 0% yield
Pd(OAc)₂: 25% yield
Pd(dba)₂: 51% yield



L12

PdCl₂: 0% yield
Pd(OAc)₂: 30% yield
Pd(dba)₂: 65% yield

专利文献 WO2011009852 的总收率为 42.8%，专利文献 WO2017163258 的总收率为 63.1%，专利文献 CN105330658A 的总收率为 15.1%，专利文献 CN109293649A 的总收率为 58.5%，本发明合成方法采用 Pd-NHC-1 催化时总收率为 74.5%。

本发明合成方法中应用本发明的大位阻氮杂环卡宾钯配合物 (NHC-Pd)，首次实现了在室温条件下催化芳杂环氯代物与芳杂环胺的高效 C-N 偶联，且合成步骤少、收率高，避免了钯碳加氢过程，可在室温条件下进行反应，从而更安全，成本更低，适用于工业化大生产。

实施例 8: 利用本发明实施例 1-实施例 6 的催化剂及现有的本领域催化剂进行催化效率的对比

基于实施例 7 的合成方法中步骤 (3) 中的 C-N 偶联反应，催化剂用量为 5mol%，室温氮气条件下搅拌 16h，各催化剂的催化效率见下表 1。现有各催化剂的结构式如下所示：

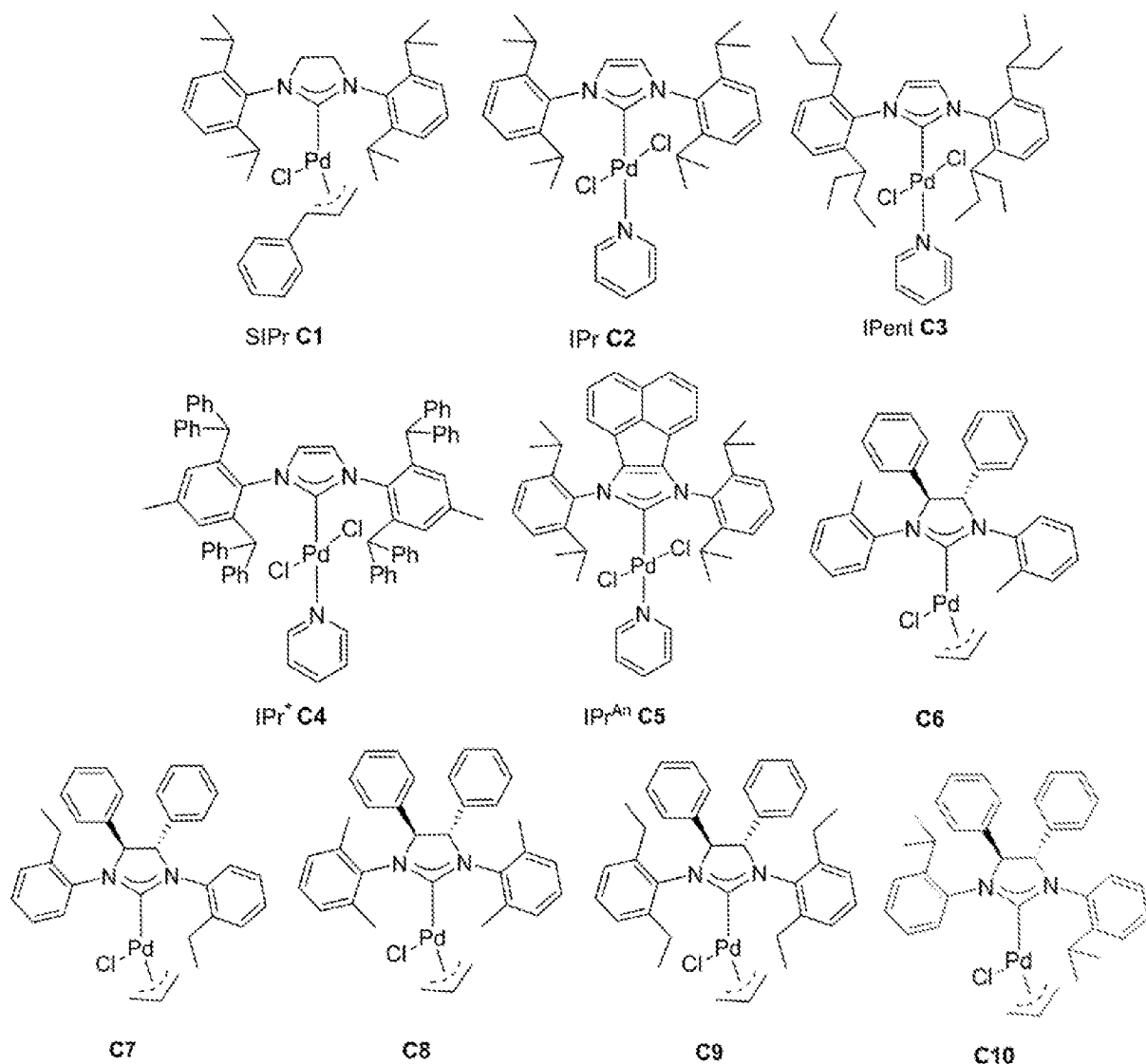


表 1 不同催化剂催化 C-N 偶联反应的效率

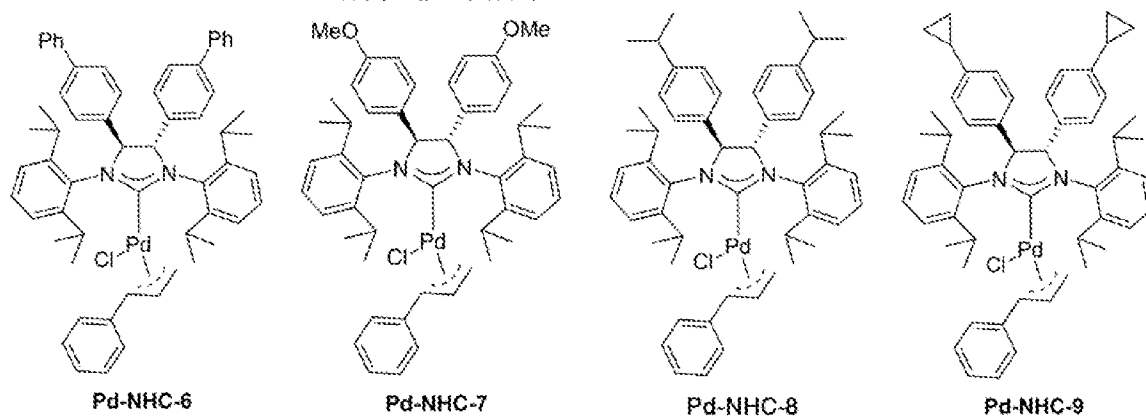
催化剂	反应条件 (催化剂用量, 温度, 气氛, 时间)	收率/%
SiPrC1	5mol%, RT, N ₂ , 16h	65

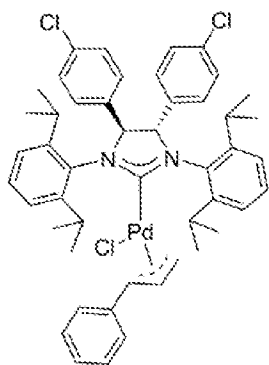
IPrC2	5mol%, RT, N ₂ , 16h	18
IPentC3	5mol%, RT, N ₂ , 16h	25
IPr* C4	5mol%, RT, N ₂ , 16h	27
IPr ^{An} C5	5mol%, RT, N ₂ , 16h	5
C6	5mol%, RT, N ₂ , 16h	13
C7	5mol%, RT, N ₂ , 16h	22
C8	5mol%, RT, N ₂ , 16h	29
C9	5mol%, RT, N ₂ , 16h	49
C10	5mol%, RT, N ₂ , 16h	35
Pd-NHC-1	5mol%, RT, N ₂ , 16h	90
Pd-NHC-1'	5mol%, RT, N ₂ , 16h	91
rac-Pd-NHC-1	5mol%, RT, N ₂ , 16h	91
Pd-NHC-2	5mol%, RT, N ₂ , 16h	85
Pd-NHC-3	5mol%, RT, N ₂ , 16h	92
Pd-NHC-4	5mol%, RT, N ₂ , 16h	88
Pd-NHC-5	5mol%, RT, N ₂ , 16h	93

由表可见，相同的室温反应条件下，本发明的大位阻氮杂环卡宾钯配合物（NHC-Pd）实现了高效催化 C-N 偶联的效果，催化收率可高达 93%。

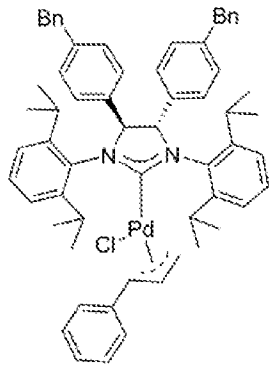
实施例 9：本发明氮杂环卡宾钯配合物应用于 C-N 偶联反应，与经典卡宾钯配合物催化所得收率对比，本实施例的反应(1)~反应(6)中所用的原料和溶剂为：1mmol 芳（杂）环氯代物，1.2 mmol 胺，1.2 mmol 叔丁醇钠，4mL 乙二醇二甲醚。

根据实施例 1-实施例 5 的制备方法，制备得到不同取代基取代的本发明氮杂环卡宾钯配合物 Pd-NHC-6 至 Pd-NHC-31，结构式如下所示：

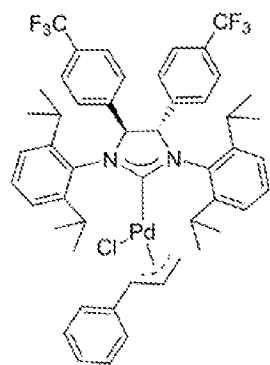




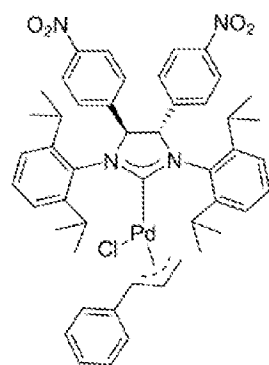
Pd-NHC-10



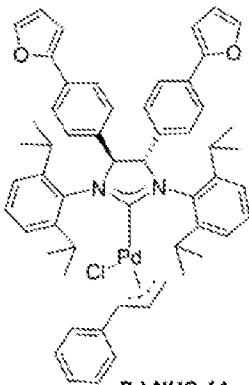
Pd-NHC-11



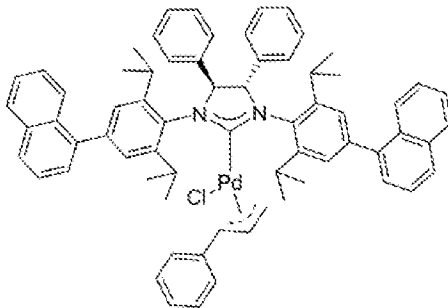
Pd-NHC-12



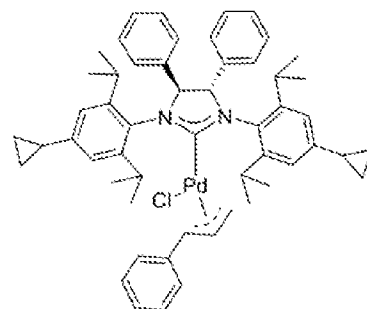
Pd-NHC-13



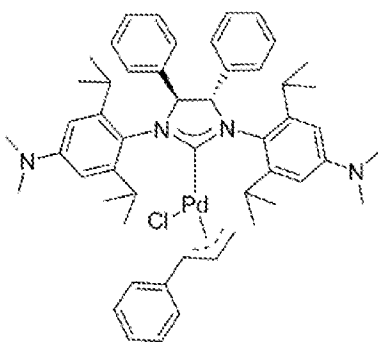
Pd-NHC-14



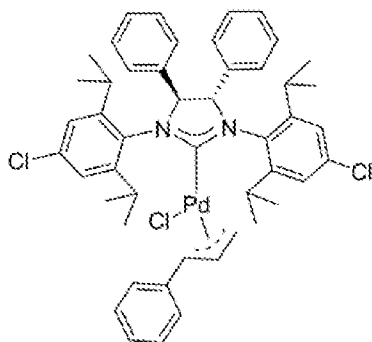
Pd-NHC-15



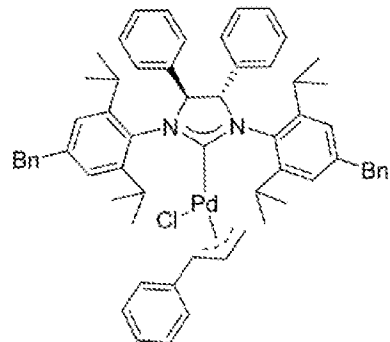
Pd-NHC-16



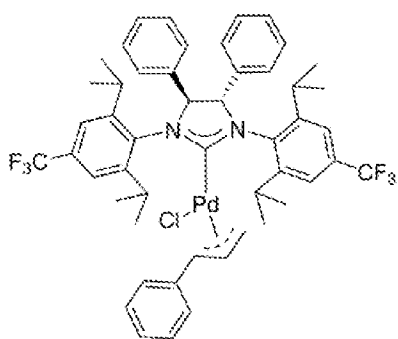
Pd-NHC-17



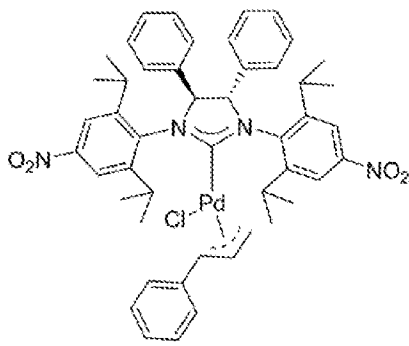
Pd-NHC-18



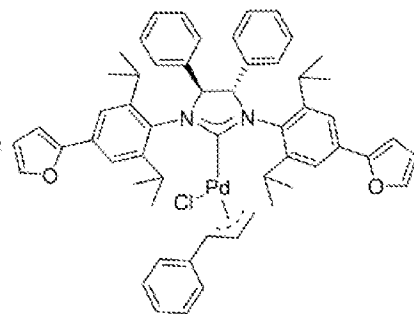
Pd-NHC-19



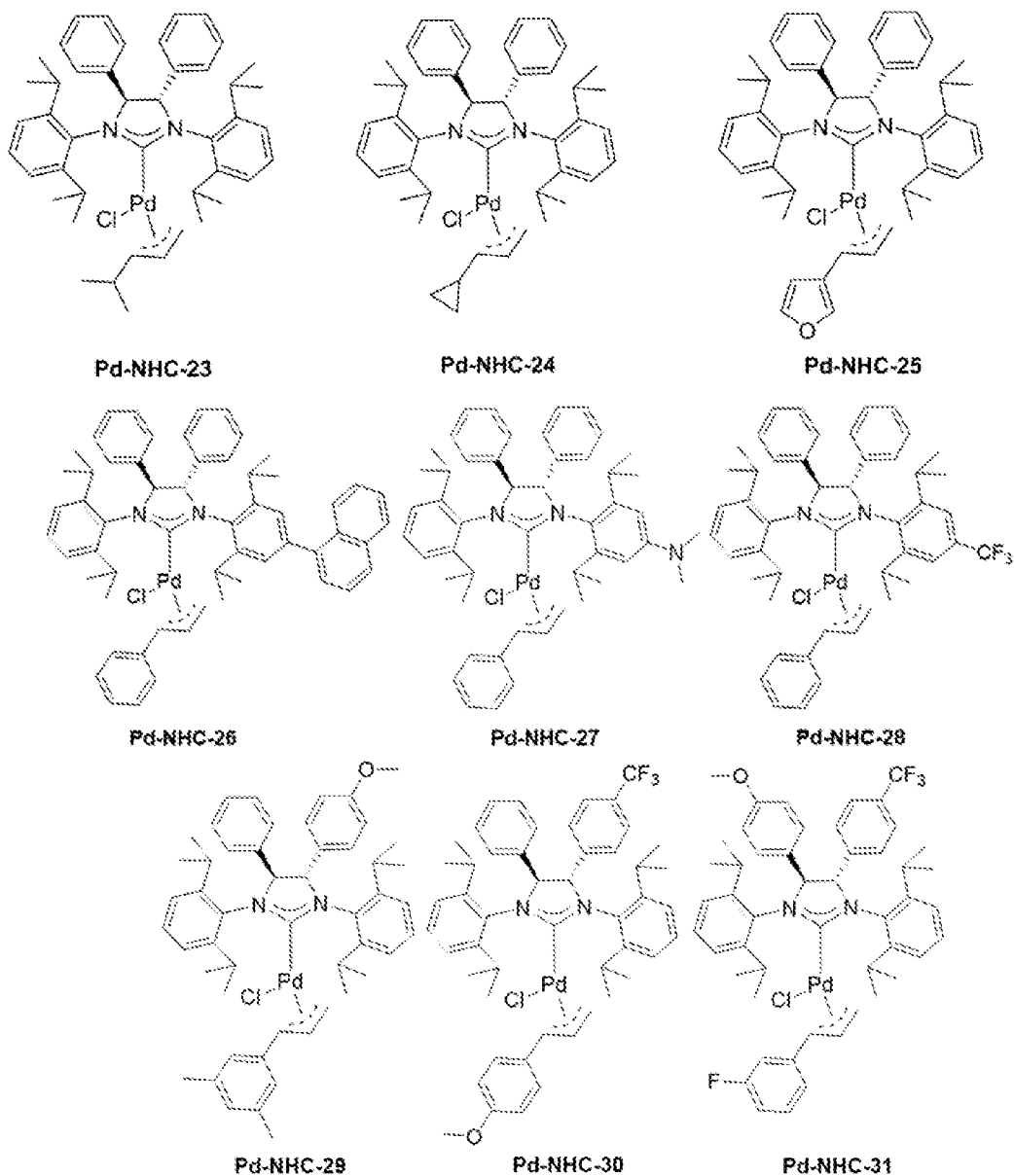
Pd-NHC-20



Pd-NHC-21



Pd-NHC-22



反应 (1)：反应方程式如下所示，各催化剂的催化效率见下表 2。

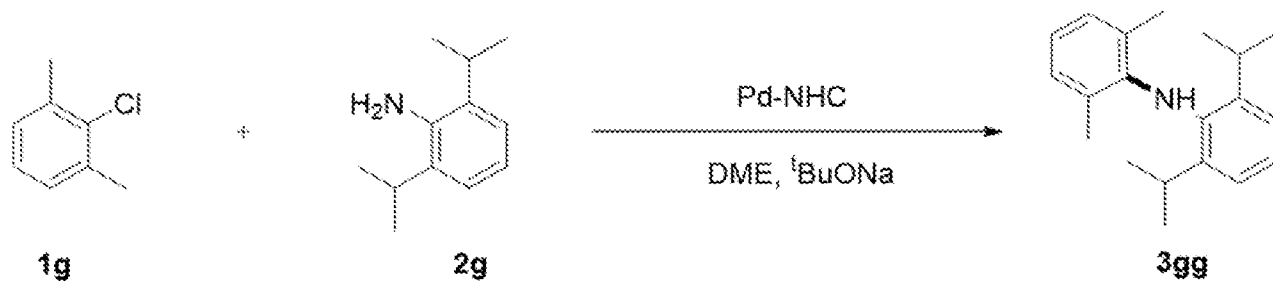


表 2 不同催化剂催化 C-N 偶联反应的效率

催化剂	反应条件	收率/%
	(催化剂用量, 温度, 气氛, 时间)	
SIPrC1	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	75
IPrC2	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	28
IPent C3	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	45

IPr* C4	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	35
IPr ^{An} C5	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	10
C6	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	14
C7	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	23
C8	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	31
C9	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	61
Pd-NHC-1	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	98
Pd-NHC-1'	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	98
rac-Pd-NHC-1	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	97
Pd-NHC-1	0.1mol%, 80°C, N ₂ , 16h	96
Pd-NHC-1	0.5mol%, 80°C, N ₂ , 2h	99
Pd-NHC-2	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	89
Pd-NHC-3	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	98
Pd-NHC-4	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	89
Pd-NHC-5	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	99
Pd-NHC-6	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	97
Pd-NHC-7	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	99
Pd-NHC-8	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	90
Pd-NHC-9	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	91
Pd-NHC-10	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	88
Pd-NHC-11	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	92
Pd-NHC-12	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	88
Pd-NHC-13	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	87
Pd-NHC-14	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	90
Pd-NHC-15	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	99
Pd-NHC-16	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	89
Pd-NHC-17	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	97
Pd-NHC-18	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	89
Pd-NHC-19	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	90
Pd-NHC-20	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	88
Pd-NHC-21	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	87
Pd-NHC-22	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	90
Pd-NHC-23	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	93

Pd-NHC-24	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	92
Pd-NHC-25	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	92
Pd-NHC-26	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	97
Pd-NHC-27	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	98
Pd-NHC-28	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	90
Pd-NHC-29	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	98
Pd-NHC-30	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	92
Pd-NHC-31	0.5mol%, RT, N ₂ , 16h	90

由表可见，相同的室温反应条件下，本发明的大位阻氮杂环卡宾钯配合物（NHC-Pd）实现了高效催化 C-N 偶联的效果；与此相比，经典的卡宾钯配合物催化率最低仅为 10%，最高也仅有 75%，本发明配合物的催化率均接近 90%，最高可高达 99%。

反应（2）：反应方程式如下所示，以 Pd-NHC-1 为例各催化剂的催化效率见下表 3。

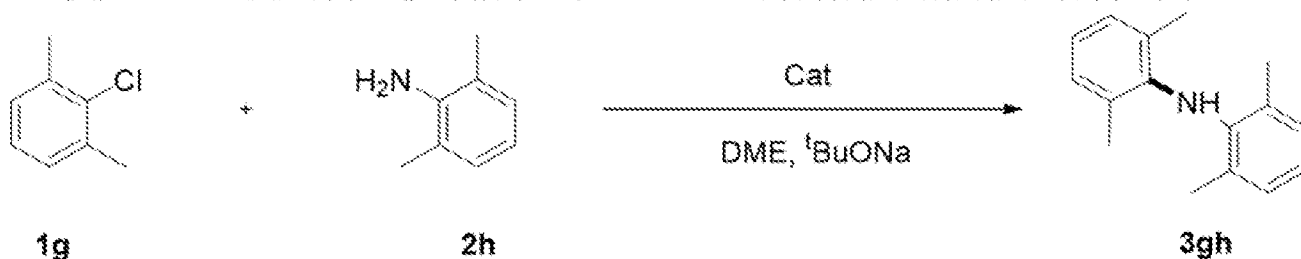


表 3 不同催化剂催化 C-N 偶联反应的效率

催化剂	反应条件	收率/%
	(催化剂用量, 温度, 气氛, 时间)	
SIPrC1	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	65
IPrC2	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	14
IPentC3	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	21
IPr [*] C4	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	20
IPr ^{An} C5	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	9
C6	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	11
C7	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	16
C8	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	25
C9	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	38
PdCl ₂	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	0
Pd-NHC-1	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	99
Pd-NHC-1	0.025mol%, 80°C, N ₂ , 2h	99
Pd-NHC-1'	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	99

rac-Pd-NHC-1

0.1mol%, 25°C, N₂, 16h

99

反应 (3) : 反应方程式如下所示, 以 Pd-NHC-2 为例各催化剂的催化效率见下表 4。



表 4 不同催化剂催化 C-N 偶联反应的效率

催化剂	反应条件 (催化剂用量, 温度, 气氛, 时间)	收率/%
SIPrC1	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	64
IPrC2	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	15
IPentC3	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	25
IPr [*] C4	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	26
IPr ^{An} C5	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	8
C6	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	13
C7	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	17
C8	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	24
C9	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	31
PdCl ₂	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	0
Pd-NHC-1	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	99
Pd-NHC-1'	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	99
rac-Pd-NHC-1	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	99
Pd-NHC-2	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	92
Pd-NHC-2	0.025mol%, 80°C, N ₂ , 2h	98

反应 (4) : 反应方程式如下所示, 以 Pd-NHC-3 为例各催化剂的催化效率见下表 5。

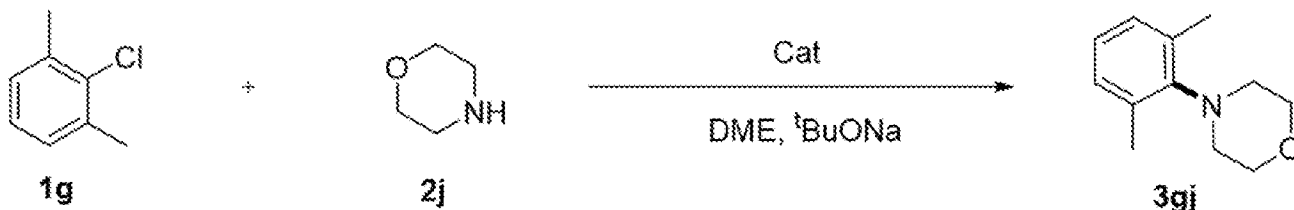


表 5 不同催化剂催化 C-N 偶联反应的效率

催化剂	反应条件 (催化剂用量, 温度, 气氛, 时间)	收率/%
SIPrC1	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	64

IPrC2	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	11
IPentC3	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	23
IPr* C4	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	22
IPr ^{An} C5	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	7
C6	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	12
C7	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	18
C8	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	28
C9	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	31
PdCl ₂	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	0
Pd-NHC-1	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	99
Pd-NHC-1'	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	99
rac-Pd-NHC-1	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	99
Pd-NHC-3	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	99
Pd-NHC-3	0.025mol%, 80°C, N ₂ , 2h	98

反应 (5)：反应方程式如下所示，以 Pd-NHC-4 为例各催化剂的催化效率见下表 6。

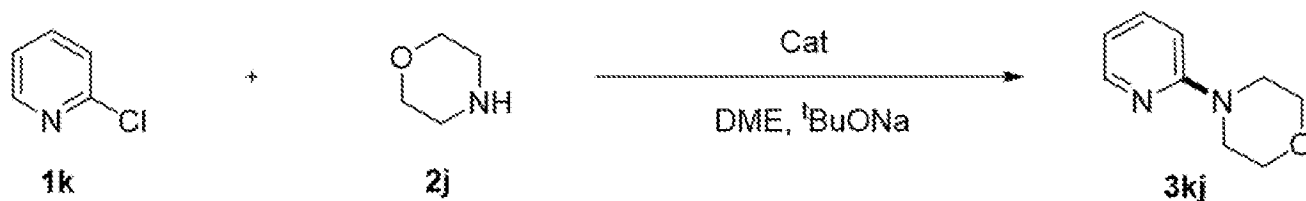


表 6 不同催化剂催化 C-N 偶联反应的效率

催化剂	反应条件	收率/%
	(催化剂用量, 温度, 气氛, 时间)	
SIPrC1	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	65
IPrC2	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	12
IPentC3	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	25
IPr* C4	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	24
IPr ^{An} C5	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	8
C6	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	12
C7	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	17
C8	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	28
C9	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	34
PdCl ₂	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	0
Pd-NHC-1	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	99

Pd-NHC-1'	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	99
rac-Pd-NHC-1	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	99
Pd-NHC-4	0.1mol%, 25°C, N ₂ , 16h	91
Pd-NHC-4	0.025mol%, 80°C, N ₂ , 2h	96

反应(6): 反应方程式如下所示, 以 Pd-NHC-5 为例各催化剂的催化效率见下表 7。

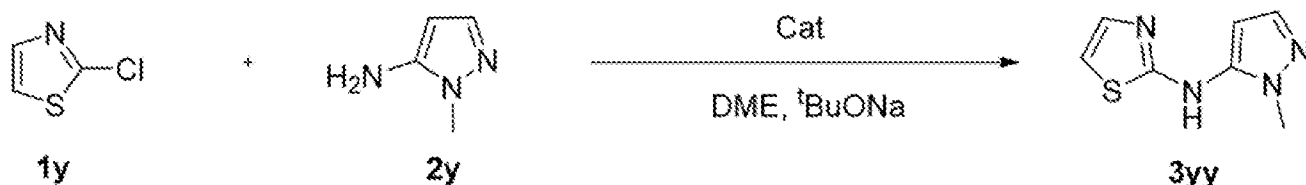
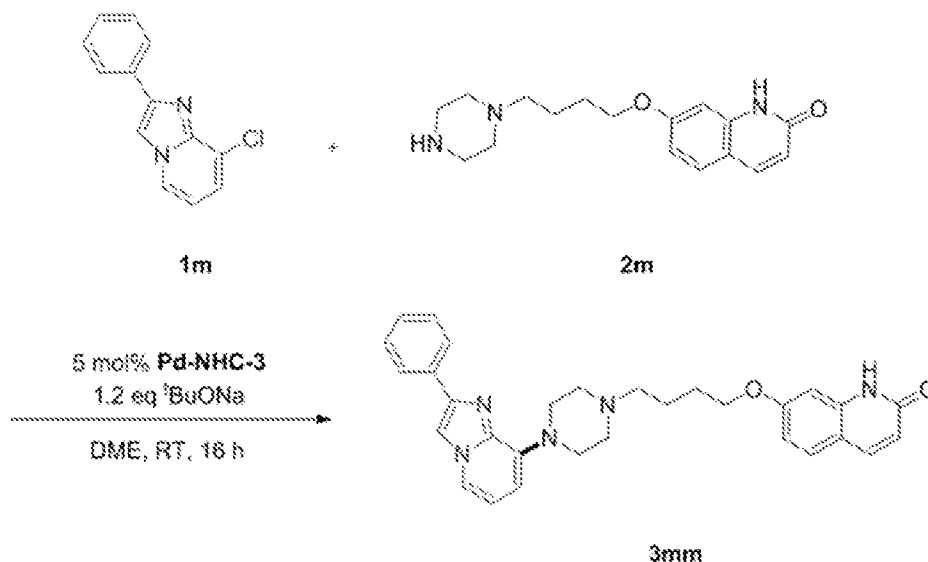


表 7 不同催化剂催化 C-N 偶联反应的效率

催化剂	反应条件	收率/%
	(催化剂用量, 温度, 气氛, 时间)	
SIPrC1	5mol%, 25°C, N ₂ , 16h	59
IPrC2	5mol%, 25°C, N ₂ , 16h	11
IPentC3	5mol%, 25°C, N ₂ , 16h	25
IPr [*] C4	5mol%, 25°C, N ₂ , 16h	26
IPr ^{An} C5	5mol%, 25°C, N ₂ , 16h	8
C6	5mol%, 25°C, N ₂ , 16h	12
C7	5mol%, 25°C, N ₂ , 16h	17
C8	5mol%, 25°C, N ₂ , 16h	21
C9	5mol%, 25°C, N ₂ , 16h	34
PdCl ₂	5mol%, 25°C, N ₂ , 16h	0
Pd-NHC-1	5mol%, 25°C, N ₂ , 16h	87
Pd-NHC-1'	5mol%, 25°C, N ₂ , 16h	88
rac-Pd-NHC-1	5mol%, 25°C, N ₂ , 16h	87
Pd-NHC-5	5mol%, 25°C, N ₂ , 16h	93
Pd-NHC-5	1mol%, 80°C, N ₂ , 2h	95

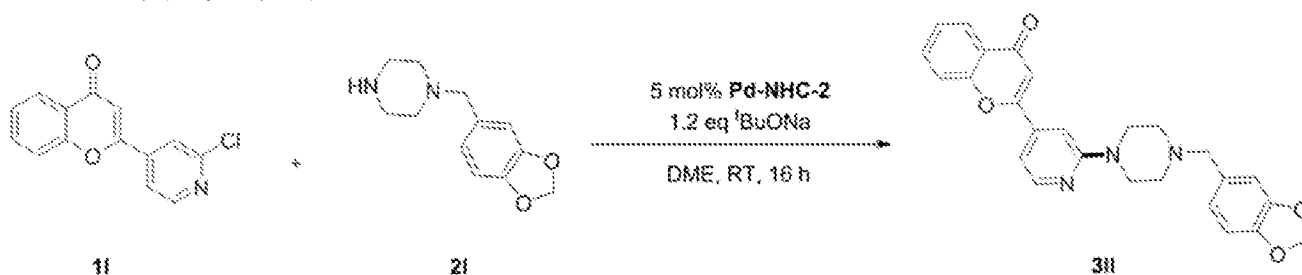
实施例 10: 本发明氮杂环卡宾钯配合物应用于 C-N 偶联反应合成具有潜在药理活性的化合物

(1) 咪唑并吡啶衍生物的合成



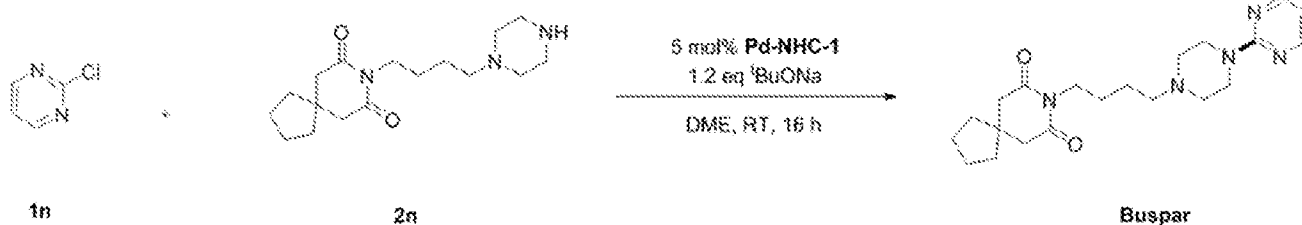
在 N₂ 环境中, 化合物 **1m** (1.0mmol, 1.0equiv)、化合物 **2m** (1.2equiv)、Pd-NHC-3 (5mol%)、叔丁醇钠 (1.2equiv)、4mL 乙二醇二甲醚, 封闭瓶口, 室温氮气下搅拌 16 小时。加水稀释, 乙酸乙酯萃取 3 次, 减压旋干, 无水硫酸钠干燥, 经硅胶柱层析后得到白色固体, 得到 89% (438.7mg) 的产率。产物谱学数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.16 (s, 1H), 8.04 – 7.92 (m, 2H), 7.81 – 7.67 (m, 3H), 7.47 – 7.36 (m, 3H), 7.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.85 – 6.78 (m, 2H), 6.68 – 6.61 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.23 – 3.98 (m, 2H), 3.68 (s, 4H), 2.84 (s, 4H), 2.68 – 2.48 (m, 2H), 1.96 – 1.73 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.8, 161.3, 143.6, 141.2, 140.8, 140.7, 140.3, 134.0, 129.0, 128.5, 127.5, 125.9, 118.6, 117.9, 114.1, 112.7, 112.6, 108.4, 106.4, 98.9, 68.1, 58.2, 53.0, 49.1, 27.1, 23.2。

(2) 黄酮类衍生物的合成



在 N₂ 环境中, 将化合物 **1II** (1.0mmol, 1.0equiv)、化合物 **2II** (1.2equiv)、Pd-NHC-2 (5mol%)、叔丁醇钠 (1.2equiv)、4mL 乙二醇二甲醚, 封闭瓶口, 室温氮气下搅拌 16 小时。加水稀释, 乙酸乙酯萃取 3 次, 减压旋干, 无水硫酸钠干燥, 经硅胶柱层析后得到白色固体, 得到 82% (361.6mg) 的产率。产物谱学数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.7, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.80 – 6.73 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.69 – 3.60 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.61 – 2.53 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 178.2, 161.9, 159.9, 156.1, 149.0, 147.6, 146.6, 140.5, 134.0, 131.7, 125.7, 125.4, 124.0, 122.1, 118.1, 109.4, 109.1, 108.9, 107.8, 103.1, 100.8, 62.7, 52.6, 45.1。

(3) Buspar 的合成



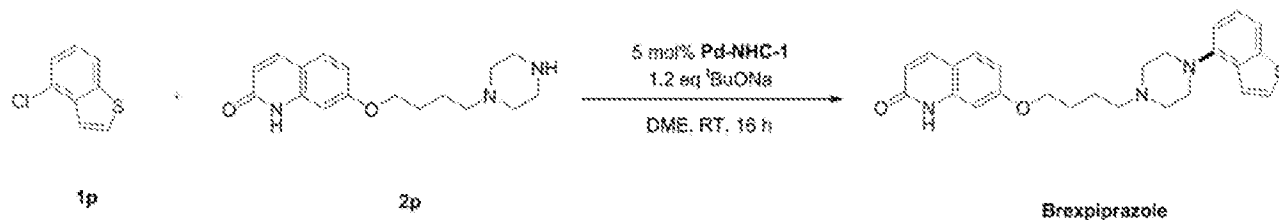
在 N_2 环境中, 将化合物 **1n** (1.0mmol, 1.0equiv)、化合物 **2n** (1.2equiv)、Pd-NHC-1 (5mol%)、叔丁醇钠 (1.2equiv)、4mL 乙二醇二甲醚, 封闭瓶口, 室温氮气下搅拌 16 小时。加水稀释, 乙酸乙酯萃取 3 次, 减压旋干, 无水硫酸钠干燥, 经硅胶柱层析后得到白色固体, 得到 90% (346.8mg) 的产率。其它条件不变, 采用 Pd-NHC-1' 和 rac-Pd-NHC-1 代替 Pd-NHC-1 催化, 得到的反应产率分别为 91% 和 90%。产物谱学数据: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 6.46 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.84 – 3.80 (m, 4H), 3.77 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.57 (s, 4H), 2.53 – 2.46 (m, 4H), 2.39 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 4H), 1.58 – 1.42 (m, 8H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 161.5, 157.6, 109.7, 58.2, 52.9, 44.9, 43.4, 39.4, 39.2, 37.5, 25.9, 24.1, 24.0.

(4) Piribedil 的合成



在 N_2 环境中, 将化合物 **1o** (1.0mmol, 1.0equiv)、化合物 **2o** (1.2equiv)、Pd-NHC-1 (2mol%)、叔丁醇钠 (1.2equiv)、4mL 乙二醇二甲醚, 封闭瓶口, 室温氮气下搅拌 16 小时。加水稀释, 乙酸乙酯萃取 3 次, 减压旋干, 无水硫酸钠干燥, 经硅胶柱层析后得到白色固体, 得到 98% (292.1mg) 的产率。其它条件不变, 采用 Pd-NHC-1' 和 rac-Pd-NHC-1 代替 Pd-NHC-1 催化, 得到的反应产率也均为 98%。产物谱学数据: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.46 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.87 – 3.73 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.54 – 2.40 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 161.6, 157.6, 147.6, 146.6, 131.7, 122.2, 109.6, 109.4, 107.8, 100.8, 62.8, 52.8, 43.6.

(5) Brexpiprazole 的合成



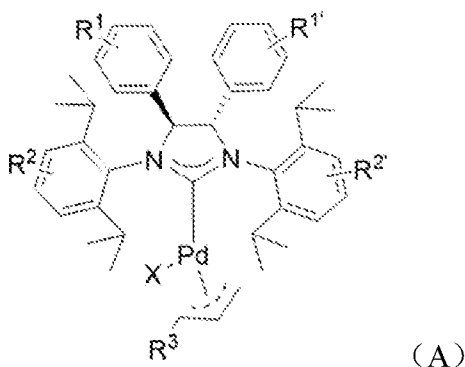
在 N_2 环境中, 将化合物 **1p** (1.0mmol, 1.0equiv)、化合物 **2p** (1.2equiv)、Pd-NHC-1 (5mol%)、叔丁醇钠 (1.2equiv)、4mL 乙二醇二甲醚, 封闭瓶口, 室温氮气下搅拌 16 小时。加水稀释, 乙酸乙酯萃取 3 次, 减压旋干, 无水硫酸钠干燥, 经硅胶柱层析后得到白色固体, 得到 95% (411.3mg) 的产率。其它条件不变, 采用 Pd-NHC-1' 和 rac-Pd-NHC-1 代替 Pd-NHC-1

催化,得到的反应产率分别为 96%和 95%。产物谱学数据: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.55 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 7.26 (dd, $J = 8.3, 7.4$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.8, 4.9$ Hz, 2H), 6.81 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.21 (s, 4H), 2.74 (s, 4H), 2.60 – 2.49 (m, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 161.3, 148.4, 141.0, 140.8, 140.4, 134.0, 128.9, 124.9, 124.8, 121.8, 117.8, 116.9, 114.1, 112.6, 112.1, 99.0, 68.1, 58.2, 53.5, 52.0, 27.1, 23.3。

上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制,其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,均应为等效的置换方式,都包含在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1、一种大位阻氮杂环卡宾钯配合物，其特征在于该配合物是具有式（A）所示化学结构式的化合物：



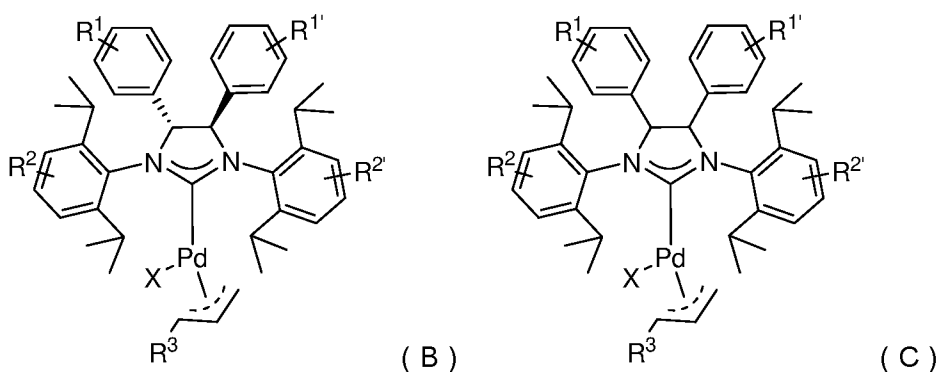
其中

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 相同或不同的分别为氢、取代或未取代的 C6-20 的芳基、取代或未取代的 C4-20 的杂环基、取代或未取代的 C1-20 的炔氧基、取代或未取代的 C1-20 的烷基、取代或未取代的 C3-20 的环烷基、卤素、-Bn、-CF₃、-NO₂、取代氨基中的至少一种；

R^3 为氢、取代或未取代的 C6-20 的芳基、取代或未取代的 C4-20 的杂环基、取代或未取代的 C1-20 的烷基、取代或未取代的 C3-20 的环烷基、取代氨基中的任意一种；

X 为 -Cl、-Br、-I、CH₃COO⁻、CF₃COO⁻、-BF₄⁻、-PF₆⁻、-SbF₆⁻、-OTf 中的一种。

2、一种大位阻氮杂环卡宾钯配合物，其特征在于该配合物是权利要求 1 所述式（A）化学结构式的化合物的对映体或消旋体，对映体具有式（B）所示化学结构式，消旋体具有式（C）所示化学结构式：



其中

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 相同或不同的分别为氢、取代或未取代的 C6-20 的芳基、取代或未取代的 C4-20 的杂环基、取代或未取代的 C1-20 的炔氧基、取代或未取代的 C1-20 的烷基、取代或未取代的 C3-20 的环烷基、卤素、-Bn、-CF₃、-NO₂、取代氨基中的至少一种；

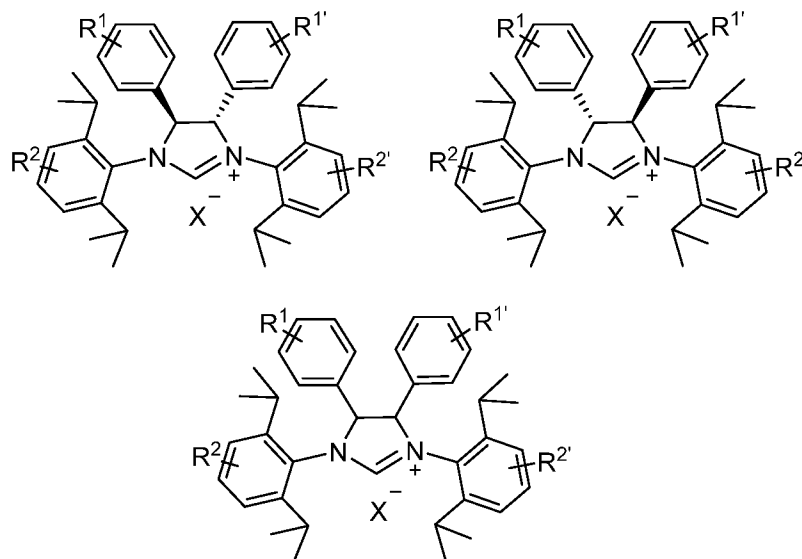
R^3 为氢、取代或未取代的 C6-20 的芳基、取代或未取代的 C4-20 的杂环基、取代或未取代的 C1-20 的烷基、取代或未取代的 C3-20 的环烷基、取代氨基中的任意一种；

X 为 -Cl、-Br、-I、CH₃COO⁻、CF₃COO⁻、-BF₄、-PF₆、-SbF₆、-OTf 中的一种。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的大位阻氮杂环卡宾钯配合物，其特征在于：取代指基团中的一个或一个以上氢原子被 C6-20 的芳基、C4-20 的杂环基、C1-20 的炔氧基、C1-20 的烷基、C3-20 的环烷基、-CF₃、-NO₂、卤素基团取代。

4、一种权利要求 1 或 2 或 3 所述的大位阻氮杂环卡宾钯配合物的制备方法，其特征在于以苯基取代的大位阻咪唑盐为骨架，与官能团化的钯二聚体[Pd-(烯丙基-R³)(u-X)]₂ 进行配位得到。

5、根据权利要求 4 所述的大位阻氮杂环卡宾钯配合物的制备方法，其特征在于所述的大位阻咪唑盐为大位阻咪唑 X 代盐，其结构式如下：



其中，X 为 Cl、Br、I、CH₃COO、CF₃COO、BF₄、PF₆、SbF₆、OTf 中的一种。

6、根据权利要求 4 所述的大位阻氮杂环卡宾钯配合物的制备方法，其特征在于：所述的大位阻咪唑盐为大位阻咪唑 X 代盐，以取代或未取代的二苯基乙二胺为起始原料，与取代或未取代的 2,6-二异丙基溴苯经 C-N 偶联反应，再与无机 X 代盐反应得到。

7、根据权利要求 6 所述的大位阻氮杂环卡宾钯配合物的制备方法，其特征在于：所述 C-N 偶联反应的反应温度为 25-130℃，反应时间为 1-96h；所述与无机 X 代盐反应的反应温度为 25-120℃，反应时间为 1-48h。

8、权利要求 1 或 2 或 3 所述的大位阻氮杂环卡宾钯配合物在催化 C-N 偶联反应中的应用。

9、一种索尼吉布的合成方法，其特征在于以芳基/脂肪胺、芳基氯代物为反应物，钯催化体系，在碱性溶液条件下进行 C-N 偶联反应；

所述的钯催化体系包括单膦配体/钯催化体系、权利要求 1 或 2 或 3 所述的大位阻氮杂环卡宾钯配合物中的至少一种；所述单膦配体/钯催化体系中的单膦配体包括联苯类、联萘类、联芳类、吡啶类、咪唑类、二茂铁类、含有桥连侧链的联苯类单膦配体中的至少一种；所述单膦配体/钯催化体系中的钯包括 PdCl₂、Pd(OAc)₂、Pd(dba)₂、Pd₂(dba)₃、Pd(PPh₃)₄、

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 中的至少一种；所述偶联反应的温度为 25-130℃，反应时间为 1-96h；碱性溶液的碱为碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钾、氢氧化钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、磷酸钾中的至少一种；所述碱性溶液的溶剂包括二氧六环、乙二醇二甲醚、乙醚、甲基叔丁基醚、苯甲醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、间二甲苯、乙苯、均三甲苯、C1-C5 醇、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、DMSO、乙腈、水或其两种或两种以上的混合溶剂的组合。

10、根据权利要求 9 所述的合成方法，其特征在于具体为，3-溴-2-甲基苯甲酸与 4-(三氟甲氧基)苯硼酸进行 Suzuki 偶联反应，制得联苯中间体 2-甲基-3-(三氟甲氧基苯基)-苯甲酸，然后与 5-氨基-2-氯吡啶进行缩合反应，制得酰胺中间体，在单膦配体/钯催化体系、权利要求 1 或 2 或 3 所述的大位阻氮杂环卡宾钯配合物的至少一种催化下，与 2,6-二甲基吗啉进行 C-N 偶联反应，制得最终产物索尼吉布。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/123160

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07F 15/00(2006.01)i; B01J 31/22(2006.01)i; C07D 413/04(2006.01)i; C07C 209/10(2006.01)i; C07C 211/54(2006.01)i; C07C 211/48(2006.01)i; C07D 295/033(2006.01)i; C07D 295/023(2006.01)i; C07D 213/74(2006.01)i; C07D 417/12(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; C07D 409/12(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07F; B01J; C07D; C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT; WPABS; CNKI; WEB OF SCIENCE; STN(REG, CAPLUS); 中山大学, 邱立勤, 欧阳嘉盛, 卡宾, 钯, 咪唑, 配合, 配位, 氮杂环, 大位阻, 催化, 索尼吉布, 偶联, carbene, palladium, Pd, N heterocyclic, imidazole, complex, coordinate, catalyst, sonidegib, STN structural formula search in claim 1		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 112209972 A (SUN YAT-SEN UNIVERSITY) 12 January 2021 (2021-01-12) claims 1-10	1-10
PX	Jia-Sheng Ouyang et al. "A Bulky and Electron-Rich N-Heterocyclic Carbene-Palladium Complex (SIPr)Ph ₂ Pd(cin)Cl: Highly Efficient and Versatile for the Buchwald-Hartwig Amination of (Hetero)aryl Chlorides with (Hetero)aryl Amines at Room Temperature" <i>ACS Catal.</i> , Vol. 11, 12 July 2021 (2021-07-12), pages 9252-9261, in particular figure 3	1-10
A	Liang Xu et al. "Chiral N-Heterocyclic Carbene-Pd(0)-Catalyzed Asymmetric Diamination of Conjugated Dienes and Triene" <i>The Journal of Organic Chemistry</i> , Vol. 73, 21 December 2007 (2007-12-21), pages 749-751, in particular figure 1, table 1	1-10
A	Susanne M. Podhajsky et al. "Asymmetric palladium-catalyzed hydroarylation of styrenes and dienes" <i>Tetrahedron</i> , Vol. 67, 17 February 2011 (2011-02-17), pp. 4435-4441	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 January 2022		Date of mailing of the international search report 17 January 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/123160

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Xinjun Luan et al. "Highly Chemo- and Enantioselective Synthesis of 3-Allyl-3-aryl Oxindoles via the Direct Palladium-Catalyzed α -Arylation of Amides" 《 <i>Org. Lett.</i> 》, Vol. 12, No. 9, 29 March 2010 (2010-03-29), pp. 1912-1915	1-10
A	CN 109293649 A (XINFA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 01 February 2019 (2019-02-01) entire document	9-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/123160

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 112209972 A	12 January 2021	None	
CN 109293649 A	01 February 2019	None	

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07F 15/00(2006.01)i; B01J 31/22(2006.01)i; C07D 413/04(2006.01)i; C07C 209/10(2006.01)i; C07C 211/54(2006.01)i; C07C 211/48(2006.01)i; C07D 295/033(2006.01)i; C07D 295/023(2006.01)i; C07D 213/74(2006.01)i; C07D 417/12(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; C07D 409/12(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>														
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07F; B01J; C07D; C07C</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNXTX;WPABS;CNKI;WEB OF SCIENCE;STN(REG,CAPLUS):中山大学, 邱立勤, 欧阳嘉盛, 卡宾, 钯, 咪唑, 配合, 配位, 氮杂环, 大位阻, 催化, 索尼吉布, 偶联, carbene, palladium, Pd, N heterocyclic, imidazole, complex, coordinate, catalyst, sonidegib, 权利要求1的STN结构式检索</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 112209972 A (中山大学) 2021年1月12日 (2021 - 01 - 12) 权利要求1-10</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>Jia-Sheng Ouyang等. "A Bulky and Electron-Rich N-Heterocyclic Carbene-Palladium Complex (SIPr)Ph₂Pd(cin)Cl: Highly Efficient and Versatile for the Buchwald-Hartwig Amination of (Hetero)aryl Chlorides with (Hetero)aryl Amines at Room Temperature" 《ACS Catal.》, 第11卷, 2021年7月12日 (2021 - 07 - 12), 第9252-9261页, 特别是图3</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Liang Xu等. "Chiral N-Heterocyclic Carbene-Pd(0)-Catalyzed Asymmetric Diamination of Conjugated Dienes and Triene" 《J. Org. Chem.》, 第73卷, 2007年12月21日 (2007 - 12 - 21), 第749-751页, 特别是图1, 表1</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 112209972 A (中山大学) 2021年1月12日 (2021 - 01 - 12) 权利要求1-10	1-10	PX	Jia-Sheng Ouyang等. "A Bulky and Electron-Rich N-Heterocyclic Carbene-Palladium Complex (SIPr)Ph ₂ Pd(cin)Cl: Highly Efficient and Versatile for the Buchwald-Hartwig Amination of (Hetero)aryl Chlorides with (Hetero)aryl Amines at Room Temperature" 《ACS Catal.》, 第11卷, 2021年7月12日 (2021 - 07 - 12), 第9252-9261页, 特别是图3	1-10	A	Liang Xu等. "Chiral N-Heterocyclic Carbene-Pd(0)-Catalyzed Asymmetric Diamination of Conjugated Dienes and Triene" 《J. Org. Chem.》, 第73卷, 2007年12月21日 (2007 - 12 - 21), 第749-751页, 特别是图1, 表1	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
PX	CN 112209972 A (中山大学) 2021年1月12日 (2021 - 01 - 12) 权利要求1-10	1-10												
PX	Jia-Sheng Ouyang等. "A Bulky and Electron-Rich N-Heterocyclic Carbene-Palladium Complex (SIPr)Ph ₂ Pd(cin)Cl: Highly Efficient and Versatile for the Buchwald-Hartwig Amination of (Hetero)aryl Chlorides with (Hetero)aryl Amines at Room Temperature" 《ACS Catal.》, 第11卷, 2021年7月12日 (2021 - 07 - 12), 第9252-9261页, 特别是图3	1-10												
A	Liang Xu等. "Chiral N-Heterocyclic Carbene-Pd(0)-Catalyzed Asymmetric Diamination of Conjugated Dienes and Triene" 《J. Org. Chem.》, 第73卷, 2007年12月21日 (2007 - 12 - 21), 第749-751页, 特别是图1, 表1	1-10												
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件</p>														
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年1月6日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年1月17日</p>												
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>曹雪娇</p> <p>电话号码 86-(10)-62089657</p>												

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	Susanne M. Podhajsky等. "Asymmetric palladium-catalyzed hydroarylation of styrenes and dienes" 《Tetrahedron》, 第67卷, 2011年2月17日 (2011 - 02 - 17), 第4435-4441页	1-10
A	Xinjun Luan等. "Highly Chemo- and Enantioselective Synthesis of 3-Allyl-3-aryl Oxindoles via the Direct Palladium-Catalyzed α -Arylation of Amides" 《Org. Lett.》, 第12卷, 第9期, 2010年3月29日 (2010 - 03 - 29), 第1912-1915页	1-10
A	CN 109293649 A (新发药业有限公司) 2019年2月1日 (2019 - 02 - 01) 全文	9-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/123160

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN 112209972 A	2021年1月12日	无	
CN 109293649 A	2019年2月1日	无	