分类号：　　密　　级：公开

学　号：20162007043　　单位代码：10759

石河子大学

硕士学位论文



羧酸脱羧胺化反应的研究

学位申请人　沈丽

指导教师　谢建伟 教授

申请学位门类级别　医学硕士

学科、专业名称　药学

研究方向　天然产物的资源化利用

所在学院　化学化工学院

中国·新疆·石河子

2019 年 6 月

分类号：　　密　　级：公开

学　号：20162007043　　单位代码：10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文

羧酸脱羧胺化反应的研究

学 位 申 请 人	沈丽
指 导 教 师	谢建伟 教授
申请学位门类级别	医学硕士
学科、专业名称	药学
研 究 方 向	天然产物的资源化利用
所 在 学 院	化学化工学院

中国·新疆·石河子

2019 年 6 月

The study of Amination by Decarboxylation

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Medicine

By

Shen Li

(Pharmacy)

Dissertation Supervisor: Prof. Xie Jianwei

June, 2019

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外 ，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：沈丽 时间：2019 年 5 月 29 日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：沈丽 时间：2019 年 5 月 29 日

导师签名：[illegible] 时间：2019 年 5 月 29 日

摘要

羧酸或取代羧酸是一类非常重要的有机化合物，其结构丰富，来源广泛，许多羧酸甚至可以直接从自然资源中获取。在化学反应中，羧基被认为是具有良好化学和区域选择性的离去基团，产物为 CO_2 气体，反应原子利用率高。此外，一些天然羧酸具有一个或多个手性中心，如果脱羧反应可以进行立体选择性或保留构型，则可用于合成光学纯的异构体。正因为这些特点，羧酸作为一种廉价易得的有机物经常应用于有机合成中，脱羧偶联是其中的一类重要的反应。然而，关于脱羧胺化类反应的研究报道较少。

基于此，本文主要开展了芳香羧酸的脱羧选择性胺化以及 α-酮酸的脱羧酰胺化反应的研究，具体工作如下：

第一部分，研究了 Cu(II)/Ag(I)催化的芳香羧酸与邻氨基苯甲酰胺的选择性脱羧胺化反应，以邻硝基苯甲酸和邻氨基苯甲酰胺的偶联作为模型反应，优化了催化剂种类及用量、碱、添加剂、溶剂、反应时间和温度等各影响因素。在最优反应条件[$Cu(OTf)_2$ (1.5 equiv.)，AgOTf (1.0 equiv.)，K_2CO_3 (2 equiv.)，4Å MS (160 mg)，DMSO (2.0 mL)，Ar 保护，120 °C，24 h]下，模型反应的产率为 62%，且通过 X 射线单晶衍射分析，进一步确认产物结构为芳香胺的选择性 N-芳基化产物。该催化体系下，底物适用性研究结果表明各种不同取代的邻硝基苯甲酸与含各种取代的邻氨基苯甲酰胺的偶联反应都可以顺利进行，以中等产率合成了 17 个二芳基胺类化合物，其中有 14 个为新化合物。同时，我们提出了 Cu/Ag 共催化芳香羧酸和邻氨基苯甲酰胺的选择性脱羧胺化的反应机理。该反应为取代邻氨基苯甲酰胺的选择性胺化提供了一种新思路。

第二部分，研究了无金属催化下 α-酮酸与叠氮试剂的脱羧酰胺化反应，以苯甲酰甲酸与叠氮磷酸二苯酯(DPPA)的酰胺化作为模型反应，优化了叠氮试剂、碱、反应溶剂、反应温度和时间等各影响因素。在最优反应条件[K_3PO_4 (2.0 equiv.)，DMF (2.0 mL)，100 °C，24 h]下，模型反应的产率为 91%。该催化体系下的底物适用性研究结果表明各种取代的苯甲酰甲酸、萘环乙醛酸以及杂环乙醛酸都可顺利进行，以 71-95%产率合成了 20 种芳香酰胺类化合物。

综上，本文建立了两种脱羧胺化催化体系，实现了芳香羧酸与同时含有氨基和酰胺基团底物的选择性脱羧胺化以及 α-酮酸与叠氮试剂的脱羧酰胺化。两种催化体系发展和完善了芳香羧酸脱羧构建碳-氮键的方法。

关键词：脱羧；胺化；邻硝基苯甲酸；邻氨基苯甲酰胺；α-酮酸；叠氮试剂

Abstract

Carboxylic acid or substituted carboxylic acid is a kind of very important organic compounds, which has rich structural diversity and has a wide range of sources. Many carboxylic acids can even be obtained directly from natural resources. In chemical reaction, carboxyl group is considered to be a good chemical and regionally selective ionized group. The product is CO_2 gas, which has high atomic utilization rate. In addition, some natural carboxylic acids have one or more chiral centers and can be used to synthesize optically pure isomers if the decarboxylation reaction can be stereoselective or configuration-preserving. Because of these characteristics, carboxylic acids are often used in organic synthesis as a cheap and readily available organic compound, among which decarboxylation coupling is one of the most important reactions. However, there are few reports on decarboxylation amination reactions.

Based on this, the decarboxylation selective amination of aromatic carboxylic acids and the decarboxylation amidation of α-keto acids were studied in this paper.

In the first part, the selective decarboxylation of aromatic carboxylic acid with *o*-aminobenzamide catalyzed by Cu(II)/Ag(I) was studied. The coupling of *o*-nitrobenzoic acid and *o*-aminobenzamide was used as a model reaction to optimize the influence factors of catalyst type and dosage, base, additive, solvent, reaction time and temperature. Under the optimum reaction conditions [$Cu(OTf)_2$ (1.5 equiv.), AgOTf (1.0 equiv.), K_2CO_3 (2 equiv.), 4Å MS (160 mg), DMSO (2.0 mL), Ar protection, 120 °C, 24 h], the yield of the model reaction was 62%. The structure of the product was further confirmed to be the selective N-aromatization product of aromatic amines by X-ray single crystal diffraction analysis. Under this catalytic system, the results of substrate applicability showed that the coupling reaction of various substituted *o*-nitrobenzoic acid with *o*-aminobenzamide containing various substitutes could proceed smoothly and 17 diarylamines were synthesized in medium yield, of which 14 were new compounds. At the same time, the mechanism of selective decarboxylation of aromatic carboxylic acid and *o*-aminobenzamide catalyzed by Cu/Ag was proposed. This reaction provides a new idea for selective amination of *o*-aminobenzamide.

In the second part, the decarboxylation amidation of α-keto acids with azide reagent catalyzed by non-metal was studied. Taking the amidation of benzoyl formic acid with diphenyl azide phosphate (DPPA) as a model reaction, the influencing factors such as azide reagent, base, reaction solvent, reaction temperature and time were optimized. Under the optimum reaction conditions [K_3PO_4 (2.0 equiv.), DMF

(2.0 mL), 100 °C, 24 h], the yield of the model reaction was 91%. Substrate applicability of the catalytic system showed that all kinds of substituted benzoyl formic acid, naphthalene cyclohexanoic acid and heterocyclic glyoxylic acid could proceed smoothly. Twenty aromatic amides were synthesized in 71-95% yield.

In summary, two kinds of catalytic systems for decarboxylation amination have been established to achieve selective decarboxylation of aromatic carboxylic acids with substrates containing both amino and amide groups, and decarboxylation of α-keto acids with azide reagents. Two catalytic systems have developed and improved the methods of decarboxylation of aromatic carboxylic acids to construct C-N bonds.

Key words: decarboxylation; amination; *o*-nitrobenzoic acid; *o*-aminobenzamide; α-keto acids; azide reagent

目录

摘要..... I
Abstract.....III
第一章 文献综述.....1
引言.....1
1.1 脱羧偶联反应的简短发展历史.....1
1.2 芳香羧酸脱羧偶联反应的研究进展.....2
1.2.1 乙烯化反应.....2
1.2.2 芳基化反应.....3
1.2.3 炔基化反应.....5
1.2.4 氰基化反应.....6
1.2.5 碳-杂原子键的构建反应.....7
1.3 α-酮酸脱羧偶联反应的研究进展.....8
1.3.1 烷基化反应.....9
1.3.2 乙烯基化反应.....9
1.3.3 芳基化反应.....11
1.3.4 炔化反应.....11
1.3.5 碳-杂原子键的构建反应.....12
1.4 α, β-不饱和羧酸脱羧偶联反应的研究进展.....16
1.4.1 烷基化反应.....16
1.4.2 三氟甲基化反应.....18
1.4.3 芳基化反应.....19
1.4.4 碳-杂原子键的构建反应.....20
1.5 炔酸脱羧偶联反应的研究进展.....21
1.5.1 烷基化反应.....21
1.5.2 烯丙基化反应.....23
1.5.3 炔基化反应.....23
1.5.4 芳基化反应.....24
1.5.5 碳-杂原子键的构建反应.....24
1.6 本课题的提出.....26
第二章 Cu(II)/Ag(I)催化的选择性脱羧 C-N 偶联研究.....27
引言.....27

2.1 实验试剂和仪器.....27
2.2 结果与讨论.....28
2.2.1 反应条件的优化.....28
2.2.2 晶体数据.....30
2.2.3 最佳反应条件下底物扩展研究.....31
2.3 可能的反应机理推测.....33
2.4 实验部分.....34
2.4.1 目标化合物 **2-3a~2-3q** 的合成.....34
2.4.2 产物的表征数据.....34
2.5 本章小结.....40
第三章 α-酮酸与叠氮试剂的脱羧酰胺化反应研究.....41
引言.....41
3.1 实验试剂和仪器.....41
3.2 酮酸原料的合成.....42
3.3 结果与讨论.....44
3.3.1 反应条件的优化.....44
3.3.2 最佳反应条件下底物扩展研究.....46
3.4 扩大量实验.....49
3.5 可能的反应机理推测.....49
3.6 实验部分.....50
3.6.1 目标化合物 **3-3a~3-3t** 的合成.....50
3.6.2 原料的表征数据.....50
3.5.3 产物的表征数据.....53
3.7 本章小结.....57
第四章 结论与展望.....59
4.1 结论.....59
4.2 展望.....59
参考文献.....60
作者简介.....75
致谢.....76
附图.....77

第一章 文献综述

引言

羧酸化合物具有价廉、易得、稳定和低毒等特点，且广泛存在于自然界中，经常应用于有机合成中。近年来，人们开发了大量具有一定合成潜力的羧酸参与的脱羧偶联反应。在过去的几年中，许多使用金属或光氧化还原催化的脱羧反应已经被报道。本章将分别对不同种类的羧酸类化合物的脱羧反应进行综述。

1.1 脱羧偶联反应的简短发展历史

目前，脱羧方法较多，反应数量仍在快速增长。最古老的 C–C 键形成反应是 Kolbe 电解(1848 年)[1-3]。图 1-1 中显示了一个经典示例[4]，在这里，自由基由羧酸电解生成并二聚，因此，反应的应用范围是相当有限的，并且通过电解很难实现不同分子的交叉偶联，另外，制备电解需要专门的实验室设备。但是，利用电化学方法可以实现脱羧反应，并可应用于交叉偶联反应中(图 1-2)[5-7]。

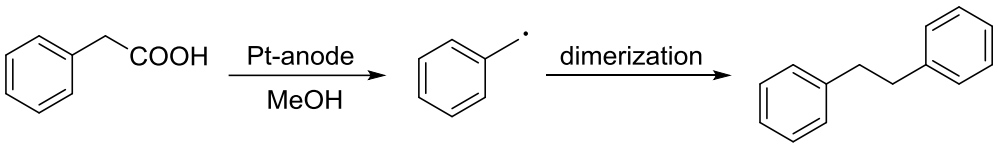


图 1-1 经典的 Kolbe 电解反应

Fig. 1-1 Classical Kolbe electrolysis reaction

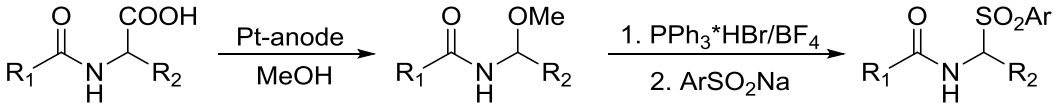


图 1-2 现代电化学脱羧交叉偶联的一个例子

Fig. 1-2 A example for a modern, electrochemical decarboxylative cross-coupling

另一种经典的脱羧方法是 Hunsdiecker 反应[8]：化学计量量的银盐催化烷基羧酸的脱羧卤化反应。而近几年的 Hunsdiecker 反应只需要催化量的金属盐的催化进行脱羧卤化(图 1-3)[9-11]。此外，Barton 脱羧反应是一种脱羧还原反应，但是，还需要额外的活化剂(如 AIBN、N-羟基吡啶-2-硫酮)[12-15]。这些条件限制了该方法的使用，几乎仅限于合成天然化合物的最后一个分解步骤(图 1-4)[16]。Nilsson 课题组报道(1966 年)，现代金属催化脱羧反应的先驱是两种芳香族化合物之间的脱羧 Ullmann 型交叉偶联反应(图 1-5)[17]。继这种铜催化芳香族化合物合成二芳基类化合物反应的发现之后，过渡金属催化得到了广泛的研究，脱羧 C_{sp2}-C_{sp2} 键的构建反应在 2000 年后得到发展，例如 Gooßen 课题组的研究[18-21]。脱羧 Suzuki 反应[18, 22-23]或脱羧 Heck 型反应[24-25]也都是使用羧基作为离去基团。然而，烷基羧酸通常难以发生这些反应，烷基羧酸在生物量中含量最为丰富，通常需要高温以及过渡金属作为催化剂才能发生反应。

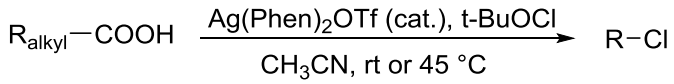


图 1-3 催化剂量银盐催化的 Hunsdiecker 反应

Fig. 1-3 Hunsdiecker reaction with catalytic amounts of silver salt

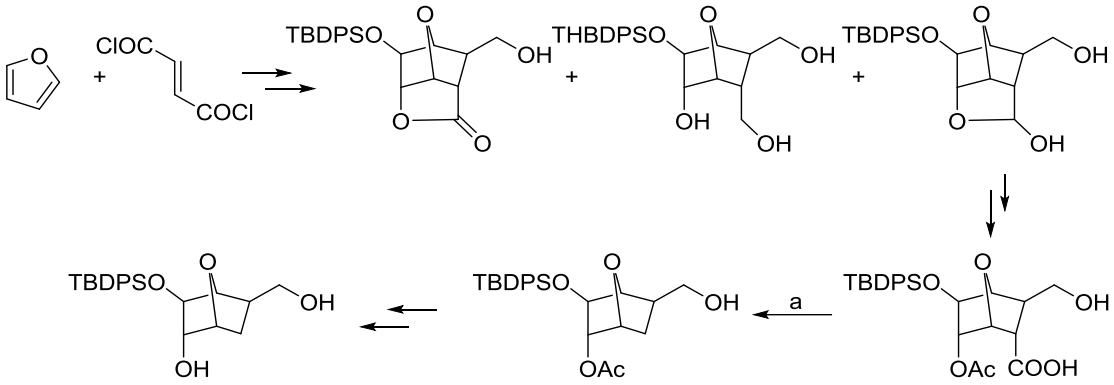


图 1-4 Barton 脱羧反应用于合成天然化合物

Fig. 1-4 Barton decarboxylation for the synthesis of a natural compound

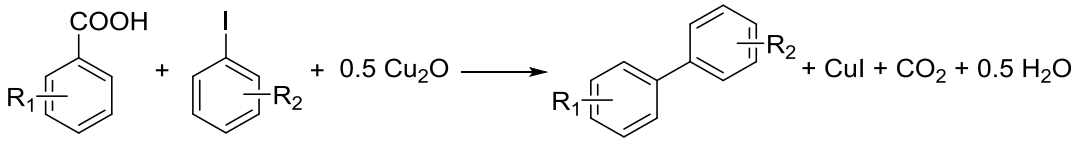


图 1-5 脱羧 Ullmann 型反应用于合成二芳基类化合物

Fig. 1-5 Decarboxylative Ullmann-type reaction for the synthesis of biaryls

在对各种方法的发展现状作了一个概括、简要的概述之后，本章内容将根据羧酸起始原料的底物类别(芳香羧酸、α-酮酸、α、β-不饱和羧酸和炔基羧酸)进行详细综述。

1.2 芳香羧酸脱羧偶联反应的研究进展

通常，用过渡金属催化剂与芳香羧酸发生脱羧反应，羧基被认为是具有良好化学和区域选择性的离去基团，产物为 CO_2 气体。其优点是，反应原子利用率高且绿色环保，羧酸价格低廉，对空气和水分稳定，通常可以避免使用强碱[20,26]。多种金属催化反应的方法已经发展起来，且可催化的底物范围广泛，包括各种羧酸[19-20, 27]。

1.2.1 乙烯化反应

以芳香羧酸为芳基源的脱羧 Heck 反应可以得到乙烯基化产物(图 1-6)。2002 年，Myers 课题组报道了钯催化邻位取代羧酸于烯烃的氧化交叉脱羧偶联反应(图 1-7)[24]。但是，该方法有一些缺点，例如羧酸适用范围窄、钯负载高和需要化学计量量的银盐。因此，Su[28]和 Gooßen[29]课题组在此基础上改善了芳香羧酸的脱羧 Heck 偶联反应。此外，Liu 课题组进行了机理研究，结果表明，整个催化过程经历四个步骤即：脱羧、烯烃插入、β-氢化物消除和催化剂再生(图 1-8)，速度

决定步骤是脱羧形成 Pd-C 键[30-31]。

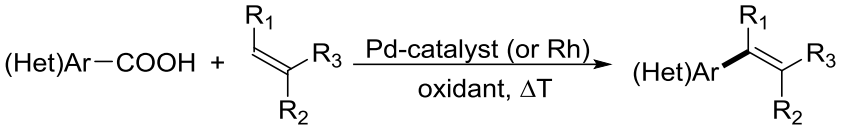


图 1-6 Pd 和 Rh 催化的芳香羧酸的脱羧 Heck 反应

Fig. 1-6 Decarboxylative Heck reaction of aromatic carboxylic acids catalyzed by Pd and Rh

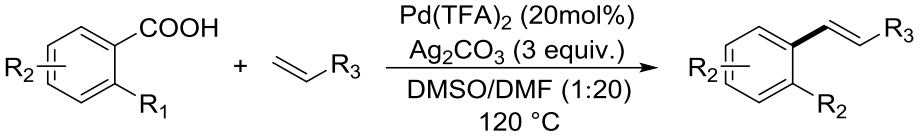


图 1-7 Myers 课题组的工作

Fig. 1-7 Work of Myers' research group

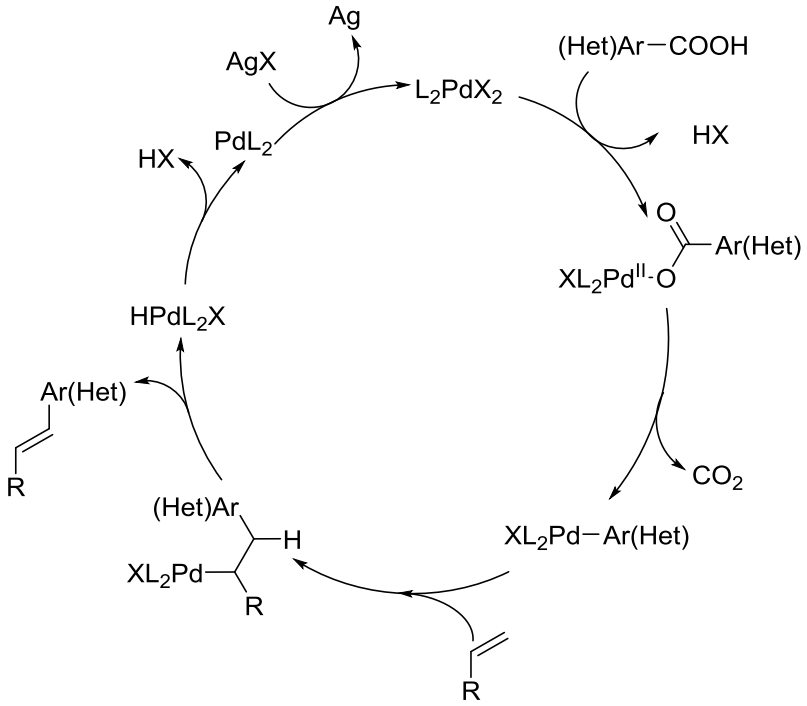


图 1-8 脱羧乙烯化反应机理

Fig. 1-8 Mechanism for the decarboxylative vinylation

1.2.2 芳基化反应

以芳香羧酸为起始原料制备二芳基类化合物是一种典型的金属催化反应。在脱羧金属化后形成一种以 C-金属键代替 C-COOH 键的有机金属中间体，并与芳烃发生交叉偶联。

1.2.2.1 通过 C–X 键活化的氧化还原交叉偶联反应

通过 C–X 活化的氧化还原交叉偶联，即芳香羧酸和芳基卤化物之间的交叉偶联，是最常见的二芳基类化合物的合成方法(图 1-9)。首例合成不对称二芳基类化合物的是化学计量量铜盐催化的芳基碘化物的 Ullmann 型偶联反应(1966 年，

图 1-5)[17]，这个反应的主要缺点是反应温度非常高(240 °C)。Liu 课题组开发了一种以铜为催化剂的反向羧酸与卤代芳烃脱羧交叉偶联反应，该催化体系将反应温度降到了大约 130 °C，但仅限于全氟代芳香羧酸，底物适用性非常窄[32]。

另一种单体催化剂系统是钯系统，它能够用芳基卤化物来调节芳香羧酸的脱羧并合成二芳基类化合物，该催化系统可用于芳香羧酸[21]或聚氟芳香羧酸的芳基化[33]，同时也可以催化芳香羧酸的分子内脱羧偶联[34]。使用更便宜的镍催化剂，甚至可以催化多氟苯甲酸盐与芳基卤化物或磺酸盐的脱羧芳基化反应[35]。

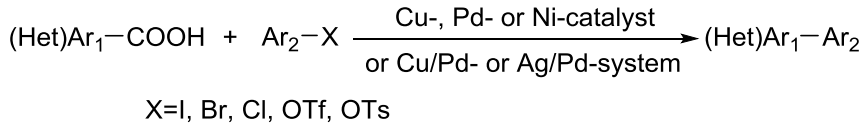


图 1-9 不同催化剂体系的一般反应方案

Fig. 1-9 General reaction scheme with different catalyst systems

利用双金属催化体系催化脱羧芳基是最为常用的方法，特别是 Gooßen 课题组开发了 Pd/Cu 催化体系，它们提高了这些催化剂的效率，将芳基卤化物一侧的底物范围扩大到了芳基卤化物[18,36-37]、杂芳基卤化物[38]和磺酸盐[39-42]，将芳香羧酸一侧的底物范围扩大到了无邻位取代基的非活化芳香族羧酸[43](图 1-10)以及杂环芳香羧酸[38]。此外，Sciammetta 课题组开发了微波法合成二芳基类化合物，该方法能得到更高的产率，特别是对于未活化羧酸[44]和连续流动系统，且减少了高温反应副产物的形成[45]。

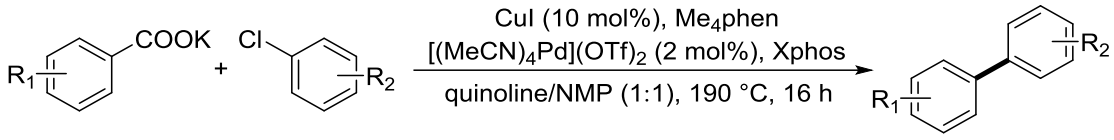


图 1-10 双金属 Cu/Pd 体系应用于无邻位取代的芳香羧酸

Fig. 1-10 Bimetallic Cu/Pd-system for the decarboxylative arylation of aromatic acids without activating ortho-substituent

对于反应机理(图 1-11)，Goossen 课题组认为脱羧为速率决定步骤，其速度很大程度上取决于羧酸的性质[19]。芳基铜中间体在脱羧后生成，并与钯进行还原性消除，钯再生 Pd(0)络合物。

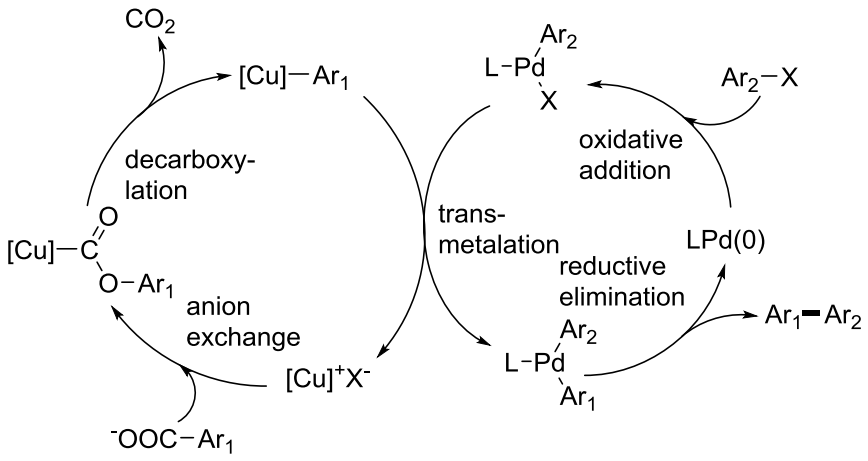


图 1-11 Pd/Cu 催化反应机理

Fig. 1-11 Mechanism for the Pd/Cu-catalyzed reaction

1.2.2.2 芳香羧酸的氧化芳基化

二芳基类化合物也可以通过芳香羧酸的氧化芳基化合成。根据与羧酸反应的底物类型，我们可以区分为两种芳香羧酸的交叉偶联(图 1-12)以及与硼酸的 Suzuki 型反应(图 1-13)。对于两种芳香羧酸的双脱羧偶联反应，不仅可以通过自偶联得到对称的二芳基类化合物[46-48]，而且可以通过 Pd/Ag 催化剂体系通过交叉偶联得到不对称的二芳基类化合物[48-50]。尽管如此，该类反应的底物范围很窄，通常仅限于缺电子的苯甲酸。对于 Suzuki 型交叉偶联反应，芳香族硼酸作为偶联底物，该方案由 Liu 课题组提出，适用于不同的取代基团[23]。

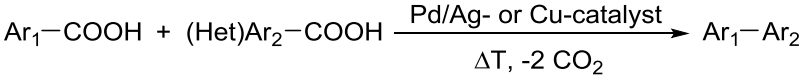


图 1-12 两种芳香羧酸的交叉偶联

Fig. 1-12 Cross-coupling of two aromatic carboxylic acids

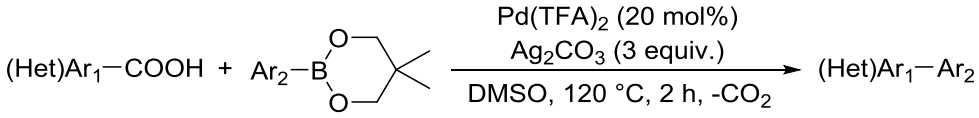


图 1-13 芳香羧酸与硼酸的 Suzuki 型反应

Fig. 1-13 Suzuki-type reaction with boronic acids

1.2.3 炔基化反应

芳香羧酸可在金属催化下与炔发生脱羧交叉偶联反应，特别是在钯催化剂。羧酸在与炔偶联后，中间体通常进行进一步的环化反应，如以 2-苯基苯甲酸为起始原料(图 1-14)[51]或其他芳香羧酸(图 1-15)[52-55]，则在与炔偶联后，中间体进行进一步的环化得到多环化合物，如菲类化合物。这些化合物由于其光和电化学性质或作为有机半导体的材料而得到广泛应用。在某些反应中，羧基部分仍然存在，能够生成作为副产物的香豆素衍生物。

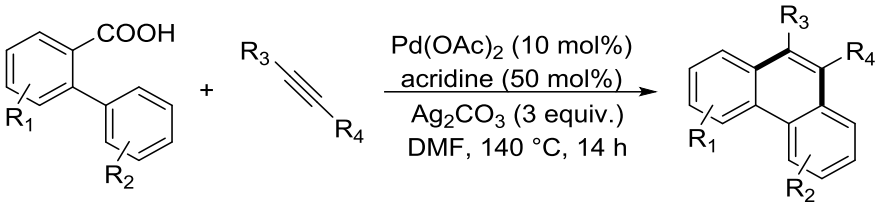


图 1-14 菲的合成（1.脱羧炔基化 2.环化）

Fig. 1-14 Synthesis of phenanthrenes (i. Decarboxylative alkynylation ii.cyclization)

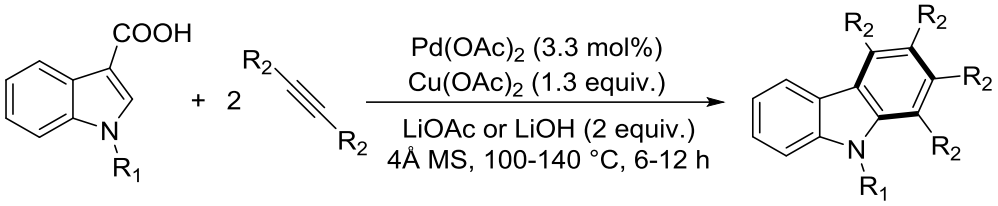


图 1-15 稠杂环芳烃的合成（1.脱羧炔基化 2.环化）

Fig. 1-15 Synthesis of condensed heteroarenes (i. Decarboxylative alkynylation ii.cyclization)

1.2.4 氰基化反应

芳香腈类化合物可以通过过渡金属催化苯甲酸的脱羧氰基化反应合成，尤其是钯催化体系。2010 年，Taran 及其同事[56]以环己酮氰醇作为氰化试剂，在 $Pd(OTf)_2$ (20 mol%)和 Ag_2CO_3 (3 equiv.)催化体系下进行脱羧氰化反应(图 1-16)。其他氰基来源如 KCN[57]或在类似条件下的 N-氰基-N-苯基对甲苯磺酰胺(NCTS，图 1-17)[58]，或在 160 °C 条件下以 $K_4[Fe(CN)_6]$为氰基来源在 CuI 催化下的氰化反应(图 1-18)[59]。在所有情况下，都存在催化剂负载高，需要邻位有取代的芳香羧酸等缺点。

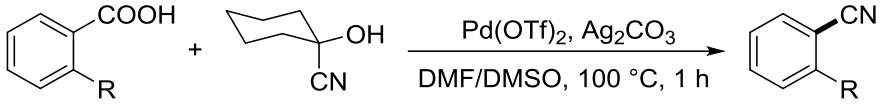


图 1-16 邻取代苯甲酸与环己酮氰醇酸的脱羧氰化

Fig. 1-16 Decarboxylative cyanation of ortho-substituted benzoic acids with cyclohexanone cyanohydrin

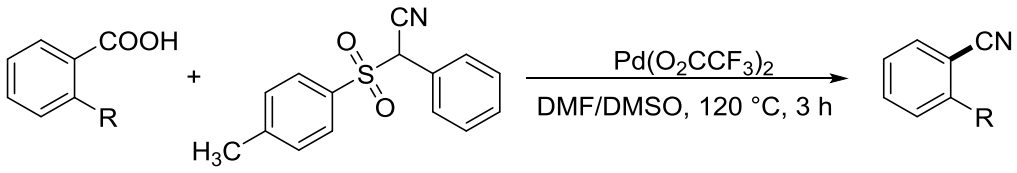


图 1-17 邻取代苯甲酸与 NCTS 的脱羧氰化

Fig. 1-17 Decarboxylative cyanation of ortho-substituted benzoic acids with NCTS

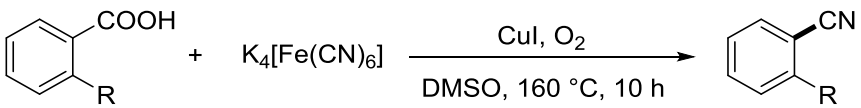


图 1-18 邻取代苯甲酸与 $K_4[Fe(CN)_6]$的脱羧氰化

Fig. 1-18 Decarboxylative cyanation of ortho-substituted benzoic acids with $K_4[Fe(CN)_6]$

1.2.5 碳-杂原子键的构建反应

在金属催化剂存在下，芳香羧酸可以与不同的杂原子发生脱羧交叉偶联反应。

1.2.5.1 C-N 键的构建反应

2012 年，Mainolfi 等人[60]报道了芳香羧酸与环内酰胺以及酰胺的脱羧胺化反应(图 1-19)。该反应在 $CuCl_2$，1,10-菲罗啉的存在下，苯甲醚作溶剂，在 170 ºC 下发生。该反应温度太高，反应条件较苛刻。

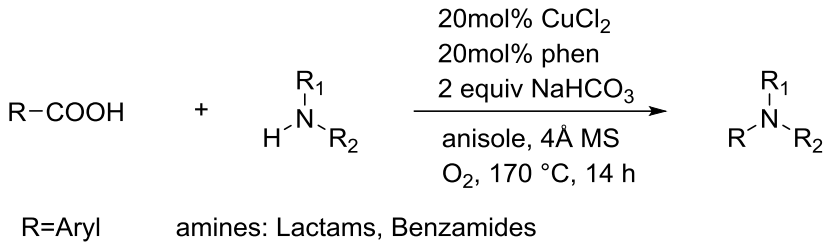


图 1-19 芳香羧酸与环内酰胺及苯甲酰胺的脱羧胺化反应

Fig. 1-19 Decarboxylation of aromatic carboxylicacids with cyclolactam and benzamide

2015 年，Jia 课题组[61]报道了芳香羧酸脱羧胺化反应，该反应以 $CuSO_4$ 和 Ag_2CO_3 为催化剂，NMP 为溶剂，在 140 °C 高温，严格无水条件进行，以 35%-91% 的产率得到一系列 N-芳酰胺及二芳基胺类化合物，且部分邻位没有硝基取代的苯甲酸也可反应（图 1-20）。此方法适用于酰胺和缺电子的芳香胺类化合物。

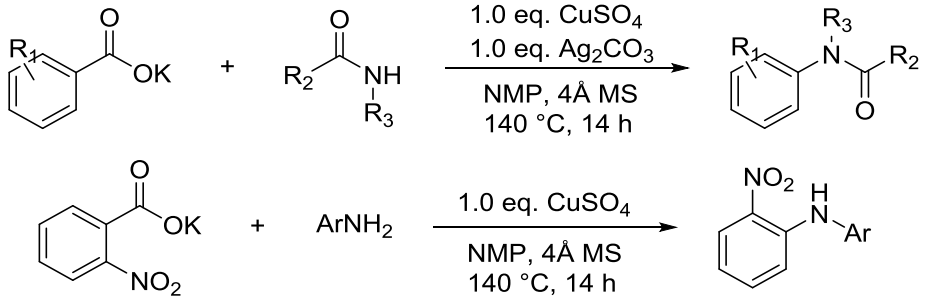


图 1-20 芳香羧酸与酰胺及芳胺的脱羧胺化反应

Fig. 1-20 Decarboxylation of aromatic carboxylicacids with amides and amines

2016 年，Sakthivel 课题组[62]报道了邻硝基或邻碘苯甲酸与叠氮试剂对甲苯磺酰基叠氮在碱 K_2CO_3 作用下得到一系列邻硝基或邻碘苯胺化合物，部分邻位 Br、Cl、F 或无取代的苯甲酸也可实现此反应(图 1-21)。该反应无需金属催化，仅在碱的作用下即可实现芳香羧酸的脱羧胺化。

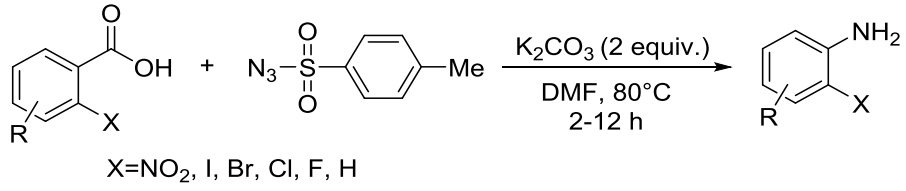


图 1-21 芳香羧酸与叠氮试剂的脱羧胺化反应

Fig. 1-21 Decarboxylation of aromatic carboxylicacids with azide reagents

1.2.5.2 C-S 键的构建反应

芳香羧酸脱羧 C-S 键的构建，也有一些例子[63]。杂环芳烃或邻位取代的芳香羧酸都可以发生脱羧硫化反应。最初，需要一个双金属 Pd/Cu 催化体系[64]来催化，但后来 Hoover[65]开发了一种只需要廉价的 $Cu(OAc)_2$/1,10-菲罗啉催化剂和氧化剂 O_2 催化的方法(图 1-22)。Pd/Ag 体系也可催化羧酸与芳香族二硫化物构建 C-S 键以及类似的 C-Se 键，但仅用于富电子的 2,6-二烷氧基苯甲酸[66]。

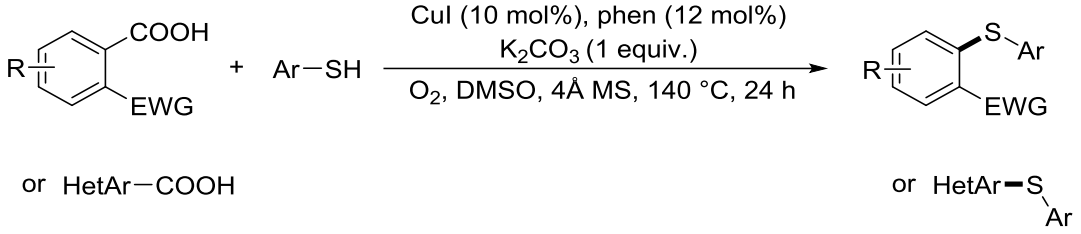


图 1-22 脱羧硫化反应

Fig. 1-22 Decarboxylative thiolation reaction

1.2.5.3 C-P 键的构建反应

2014 年，Xiao 课题组[67]报道了邻硝基苯甲酸 C-P 偶联反应。该反应以亚磷酸二烷基酯为磷源，在 Pd(II)/Ag(I)，$LiNO_3$ 存在下，以 DMF 作溶剂，采用微波辅助的方法，以中等产率合成了一系列磷酸酯类化合物，但是它仅限于邻位有硝基取代的苯甲酸，底物适用性较窄(图 1-23)。

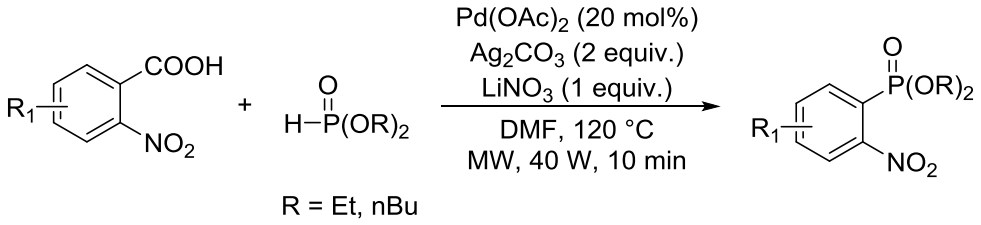


图 1-23 脱羧 C-P 偶联反应

Fig. 1-23 Decarboxylative C-P coupling reaction

综上所述，芳香族羧酸的脱羧反应几乎只限于热、金属催化反应。尽管通常需要昂贵的双金属系统、高催化剂负载、高温(≥120 °C)和过量氧化剂，但该系统通常适用于广泛的底物范围。值得注意的是，大多数的偶联反应中芳香羧酸的原脱羧副产物难以避免，所以必须以某种方式抑制芳基从反应液中获得氢原子的过程。

1.3 α-酮酸脱羧偶联反应的研究进展

α-酮酸的脱羧交叉偶联是将羰基引入有机分子的一种有效、简便的方法，大多数是通过自由基中间体来实现转换的，这可能是由于其温和的条件和良好的基团耐受性[68]。通常来说，α-酮酸的酰基自由基是由过氧硫酸盐或光催化剂介导的，这些酰基自由基中间体形式上是酰基阴离子，可以与不同的捕获剂发生交叉偶联反应。

1.3.1 烷基化反应

α-酮酸的酰基碳与 sp^3-碳之间的脱羧 C-C 偶联反应比较少见。2015 年，Fu 课题组[69]报道了 α-酮酸与 Michael 受体的交叉偶联反应，该反应是以 $[Ir[dF(CF_3)ppy]_2(phen)]PF_6$ (1 mol%)和 blue LEDs 为催化剂(图 1-24)，在 K_2HPO_4 (1.2 equiv.)和 CH_2Cl_2/H_2O 存在下，该反应适用于芳香族和杂芳香族酮酸，它们可与 α, β-不饱和酯、酮、酰胺、腈、醛和砜在该条件下发生反应。

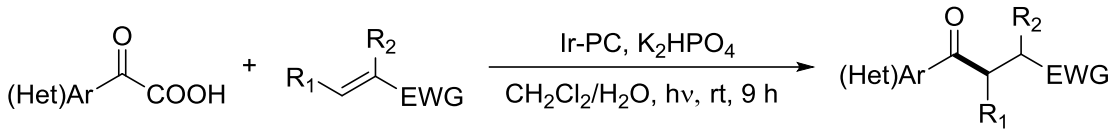


图 1-24 光催化 α-酮酸与 Michael 受体的交叉偶联反应

Fig. 1-24 Photocatalyzed α-keto acids cross-coupling with Michael acceptors

2015 年，You 课题组[70]报道了一种无金属催化的在 150 °C 下 α-酮酸与 α-溴酮脱羧烷基化(图 1-25)。

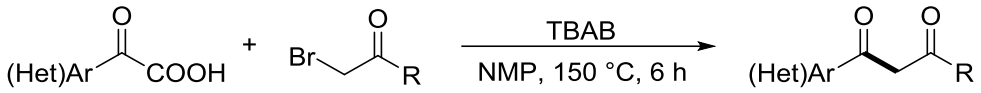


图 1-25 在加热条件下，α-酮酸与 α-溴酮的脱羧烷基化

Fig. 1-25 Thermal, metal-free alkylation with α -bromo ketone

此外，通过光催化的方法也可实现 α-酮酸的脱羧基烷基化。2017 年，Duan 课题组[71]报道了具有环扩张的乙烯基环丁醇的光催化烷基化(图 1-26)。在 blue LED 和高价碘(III)试剂(2equiv.)与有机染料罗丹明 B (5mol%)存在下，该反应生成环戊酮。

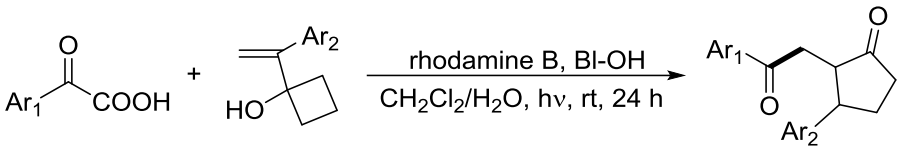


图 1-26 光催化 α-酮酸与乙烯基环丁醇的脱羧烷基化

Fig. 1-26 Photocatalytic decarboxylation of α-keto acid with vinyl cyclobutanol

1.3.2 乙烯基化反应

α，β-不饱和羰基化合物可以通过 α-酮酸的脱羧乙烯基化反应合成。

2015 年，Guo[72]课题组和 Wang[73]课题组报道了 α-酮酸与丙烯酸的双脱羧反应，分别以 $FeCl_2$ (10 mol%)(图 1-34)或 $AgNO_3$ (10 mol%)(图 1-27)为催化剂，在水溶液中结合加热和过硫酸盐氧化实现的。与 Ag(I)催化体系相比，Fe(II)催化体系具有更广泛的底物范围的优势：除了芳香酮酸外，杂环、烷基或氮取代的化合物也可发生反应，尽管其产率低于芳香酮酸。

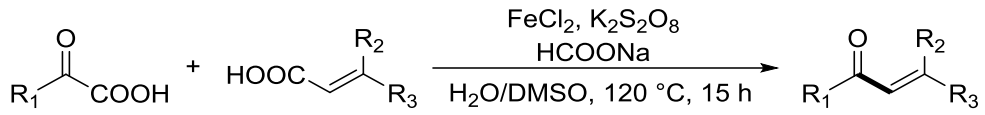


图 1-27 Fe(II)催化 α-酮酸与丙烯酸的双脱羧乙烯化反应

Fig. 1-27 Didecarboxyethylenization of acrylic acid with α-keto acid catalyzed by Fe (II) Iron

α-酮酸的脱羧乙烯基化也可通过光催化实现。2017 年，Zhu 课题组[74]报道了光催化 α-酮酸与芳香乙烯的脱羧乙烯化反应。该反应在 [Ir[Df(CF3)ppy]2(dtbbpy)]PF6 (2 mol%)、Selectfluor® (2.5equiv.)和 NaOAc (2equiv.)的存在下，以 CH3CN/H2O 做溶剂的情况下进行(图 1-28)。为了减少反应过程中苯乙烯自由基形成，添加 SelectFluor®作为氟原子转移试剂，它与苯甲基结合形成氟化苄，这可以防止苄基自由基发生不需要的副反应。然后，加入碱提取出氢氟酸，最终得到 α, β-不饱和酮。该反应底物的范围仅限于芳香酮酸和芳香烯烃。

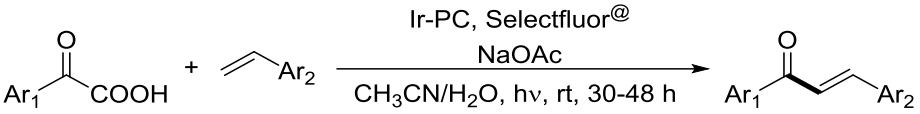


图 1-28 光催化 α-酮酸与芳香乙烯的脱羧乙烯化反应

Fig. 1-28 Photocatalytic decarboxylation decarboxylative of α-keto acid with aromatic ethylene

2012 年，Gooßen 课题组[75]报道了 α-酮酸与碳酸二烯丙酯的乙烯化反应，该反应以钯(5 mol%)作催化剂，在 P(*p*Tol)3 (25 mol%)存在下，100 °C 下发生反应(图 1-29)。

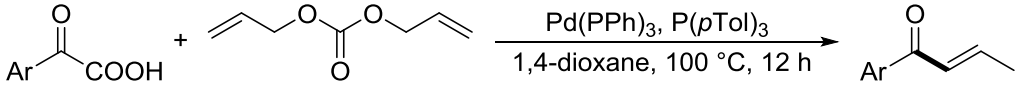


图 1-29 钯催化 α-酮酸与碳酸二烯丙酯的脱羧乙烯化反应

Fig. 1-29 Pd-catalyzed decarboxylative ethylenization of α-keto acid with diallyl carbonate

2012 年，Duan 课题组[76]报道了另一种钯催化的环烯酰胺脱羧乙烯基化方法(图 1-30)。该反应通过添加化学计量量的银氧化剂(Ag2O, 2 equiv.)和 K2S2O8 (1 equiv.)，在室温下就能进行。

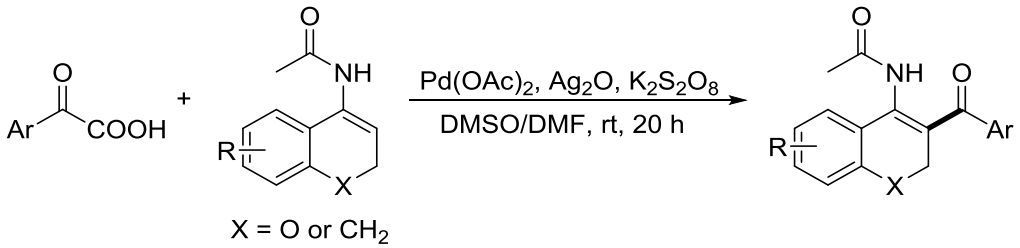


图 1-30 钯催化 α-酮酸与环烯酰胺的脱羧乙烯化反应

Fig. 1-30 Pd-catalyzed decarboxylative ethylenization of α-keto acid with cycloolenylamide

2017 年，Jiang 课题组[77]报道：使用 CuI (10 mol%)和分子筛，可以对乙酰肟进行氧化还原中性乙烯基化(图 1-31)。该反应以 DMF 作溶剂，在 90 °C 下即可发生。

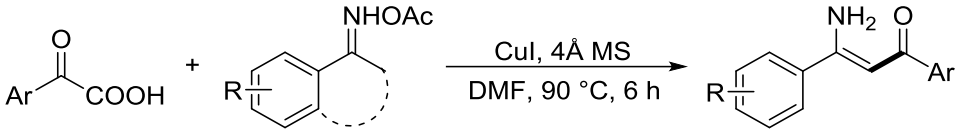


图 1-31 铜催化 α-酮酸与氧化乙酸酯的脱羧乙烯化反应

Fig. 1-31 Cu-catalyzed decarboxylative ethylenization of α-keto acid with oxime acetates

1.3.3 芳基化反应

2008 年，Gooßen 课题组[78]使用 CuBr (15 mol%)、二(1,1,1,5,5,5-六氟乙酰丙酮)钯([Pd(F_6-acac)$_2$], 1 mol%)、三(邻甲苯基)磷(P(*o*-Tol)$_3$，2 mol%)、1,10-菲罗啉(15 mol%)催化体系催化 α-酮酸和芳基溴化物的脱羧芳基化反应(图 1-32)。

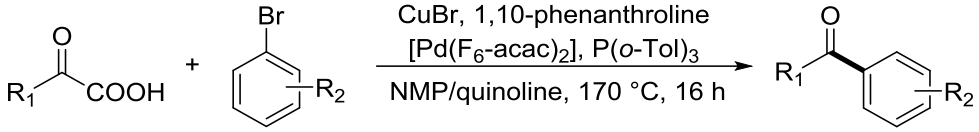


图 1-32 Cu/Pd 催化 α-酮酸与芳基溴化物的脱羧芳基化反应

Fig. 1-32 Cu/Pd-catalyzed decarboxylative arylation of α-keto acid with aryl bromides

2015 年，MacMillan 课题组[79]开发了一种光催化 α-酮酸和芳基卤化物的脱羧芳基化反应的方法，即以[Ir[Df(CF_3)ppy]$_2$(dtbbpy)]Pf_6 (2 mol%)和 $NiCl_2$*dtbbpy (10 mol%)为光催化剂，以 Li_2CO_3 (2 equvi.)为添加剂，在 blue LED 存在下，以 DMF/H_2O 为溶剂在室温下反应 72 h(图 1-33)。

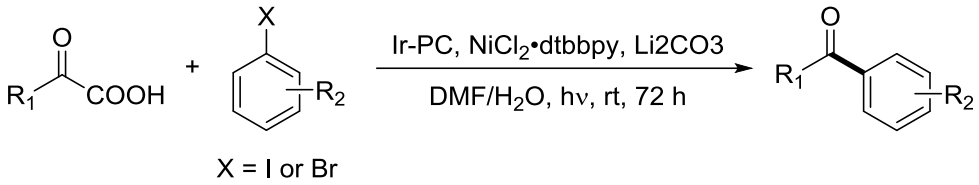


图 1-33 Ir/Ni 催化 α-酮酸与芳基卤化物的脱羧芳基化反应

Fig. 1-33 Ir/Ni-catalyzed decarboxylative arylation of α-keto acid with aryl halides

紧接着，Fu 课题组[80]在 2015 年报道了使用相同的铱催化剂和[Pd(PhCN)$_2$Cl$_2$](2 mol%)作为共催化剂的非常相似的反应，并在较短的反应时间(20 h)内得到了交叉偶联产物。对于以上各种催化体系，芳基和烷基 α-酮酸都可以以良好的产率得到相应脱羧产物。红外/镍或红外/钯催化体系能够激活 C-Br 和 C-I 键，而 Cu/Pd 催化体系只对芳基溴化物起作用。

1.3.4 炔化反应

α-酮酸可与炔烃发生脱羧交叉偶联生成炔酮类化合物，常被用作合成杂环的前体[81-82]。2015 年，Duan 课题组[83-84]报道了以苯并碘氧酰基(BI)炔烃作为偶联剂，过硫酸盐($K_2S_2O_8$, 0.7 equiv.)为氧化剂，使 α-酮酸氧化脱羧基，生成酰基，在 50 °C 下的 CH_3CN/H_2O 混合溶剂中与炔发生交叉偶联。该方法在 24 小时内即可完成(图 1-34)。

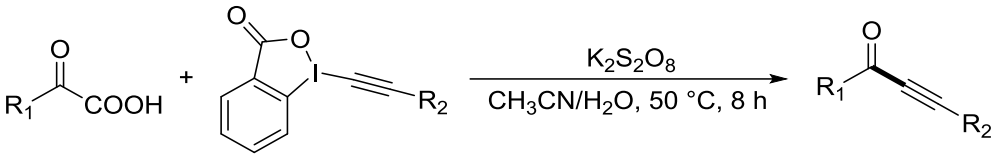


图 1-34 由 $K_2S_2O_8$ 促进的 α-酮酸的脱羧炔化反应

Fig. 1-34 Decarboxylative and alkynylation of α-keto acids promoted by $K_2S_2O_8$

2015 年，Chen 课题组[85]报道了一种光催化 α-酮酸的脱羧炔化方法，该方法以$[Ru(bpy)_3](PF_6)_2$ (2 mol%)作催化剂，在苯并碘氧酰基(BI)炔烃(1.5 equiv.)和 blue LED 的存在下，以 CH_2Cl_2 作溶剂，在室温下反应 5 小时即可(图 1-35)。虽然该方法反应时间短，但是具有需要用到昂贵的金属钌，以及有毒性的 CH_2Cl_2 作为溶剂等缺点。

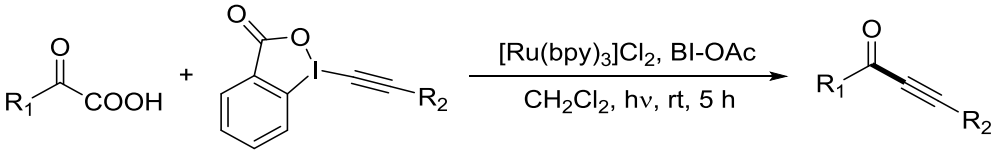


图 1-35 由铑催化剂催化的 α-酮酸的脱羧炔化反应

Fig. 1-35 A ruthenium-photocatalyst catalyzed decarboxylative alkynylation of α-keto acids

2015 年，Wang 课题组[86]报道了一种无催化剂催化下 α-酮酸与溴化炔的脱羧炔化方法，即以甲苯作溶剂在室温下光照 8 小时(图 1-36)。

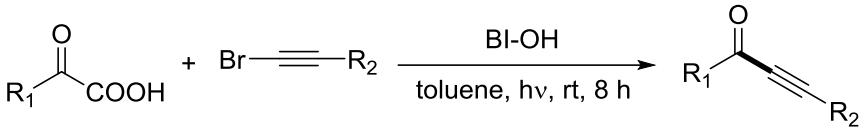


图 1-36 光照下的 α-酮酸的脱羧炔化反应

Fig. 1-36 Decarboxylative alkynylation of α-keto acids mediated by sunlight

1.3.5 碳-杂原子键的构建反应

1.3.5.1 C-N 键的构建反应

2016 年，Xu 课题组[87]报道了一种 Ag(I)盐催化 α-酮酸的脱羧酰胺化反应，该反应在 CH_3CN/H_2O 混合溶剂中，在 60 °C 下反应 24 小时(图 1-37)。且具有良好的底物适用性，以中等至优良的产率得到一系列酰胺类化合物。本方法的缺陷在于需要化学计量量的 Ag(I)盐。

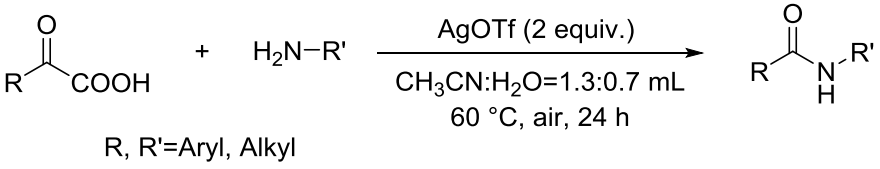


图 1-37 Ag(I)催化 α-酮酸与芳香胺的脱羧酰胺化反应

Fig. 1-37 Decarboxylation of α-keto acids with amines catalyzed by Ag (I)

2013 年，Lei 课题组[88]报道了 α-酮酸与芳香胺、脂肪胺的脱羧酰胺化，该反应在光照，$[Ru(phen)_3]Cl_2$ 作催化剂，O_2 参与，室温条件下进行，具有良好的底物适用性，以 25%-85%的产率得到一系列酰胺类化合物(图 1-38)，具有反应条件

温和，催化剂用量少等优点。

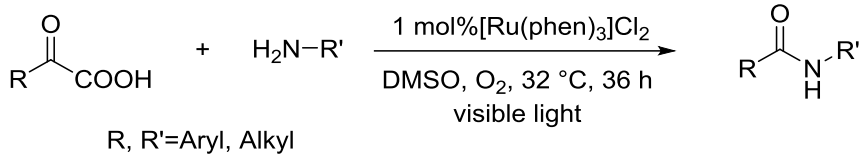


图 1-38 光照条件下 α-酮酸与胺的脱羧酰胺化反应

Fig. 1-38 Decarboxylation of α-keto acids with amines under light

2016 年，Xu 课题组[89]报道了一种光催化 α-酮酸脱羧酰胺化的方法。该反应在光照，室温 O_2 条件下进行。该反应适用于芳香胺和脂肪族胺类化合物，以较好的产率合成了一系列酰胺类化合物(图 1-39)。

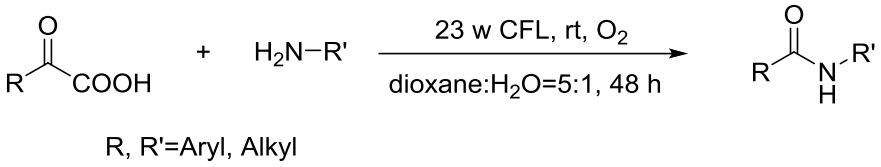


图 1-39 光照条件下 α-酮酸与胺的脱羧酰胺化反应

Fig. 1-39 Decarboxylation of α-keto acids with amines under light

2017 年，Yotphan 课题组[90]报道了用 Cu(I)催化 α-酮酸与亚硫酰胺的脱羧酰胺化(图 1-40)。该反应使用 CuBr (10 mol%)和 $K_2S_2O_8$ (1.1 equiv.)，在 75 °C 下，1 小时内即可反应完成。α-酮酸的范围仅限于芳基取代的，但对于亚硫酰胺，芳香族和脂肪族底物都适用。虽然机制尚不清楚，但作者提出了一个自由基过程，即亚硫酰胺氮捕获经 α-酮酸脱羧形成的酰基自由基。

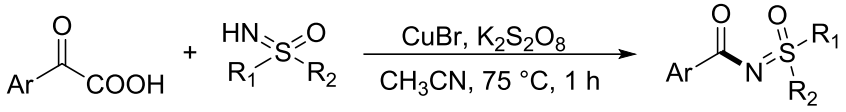


图 1-40 Cu(I)催化 α-酮酸与亚硫酰胺的脱羧酰胺化反应

Fig. 1-40 Copper-mediated amidation of α-keto acids with sulfoximines

2016 年，Wang 课题组[91]报道了 α-酮酸的另一个酰胺化反应即：由钯($Pd(OAc)_2$，10 mol%)催化，并以特定类别的二级酰胺作为偶联剂(图 1-41)。该反应需要 $K_2S_2O_8$ (1.5 equiv.)作为氧化剂，在 90 °C 下反应 24 小时即可。

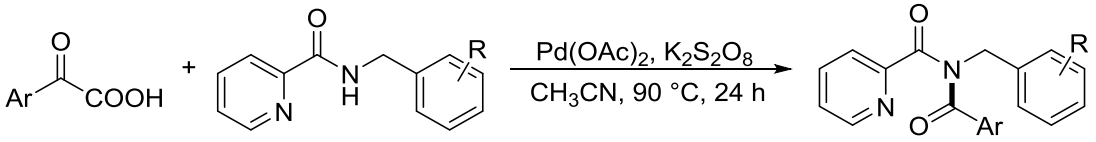


图 1-41 Pd(II)催化 α-酮酸与 N-取代 N-杂芳烃-2-甲酰胺的脱羧酰胺化反应

Fig. 1-41 Palladium-catalyzed amidation of α-keto acids with N-substituted N-heteroarene-2-carboxamides

1.3.5.2 C-O 键的构建反应

α-酮酸进行脱羧 C-O 交叉偶联反应一般是在以过氧化氢叔丁基(TBHP, 2-2.5 equiv.)作氧化剂和以四丁基碘化铵(TBAI, 20 mol%)作催化剂的情况下进行，且通

过加热到 80/90 °C 可以获得相应的酯。

2013 年，Duan 课题组[92]报道了 α-酮酸与 1, 4-二氧六环的脱羧 C-O 交叉偶联反应(图 1-42)。

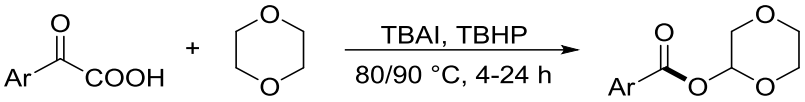


图 1-42 α-酮酸与 1, 4-二氧六环的脱羧 C-O 交叉偶联反应

Fig. 1-42 Decarboxylative C-O bond formation of α-keto acids with 1, 4-dioxane

2015 年，Yang 课题组[93]报道了 α-酮酸与烯或烷基苯的脱羧 C-O 交叉偶联反应(图 1-43)。

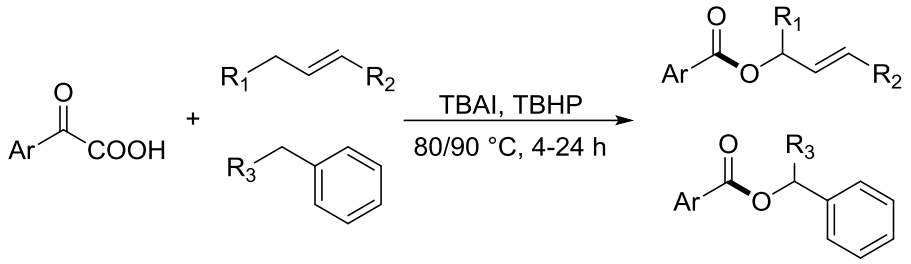


图 1-43 α-酮酸与烯或烷基苯的脱羧 C-O 交叉偶联反应

Fig. 1-43 Decarboxylative C-O bond formation of α-keto acids with alkenes or alkylbenzenes

2016 年，Yuan 课题组[94]报道了另外一种 α-酮酸脱羧 C-O 交叉偶联反应(图 1-44)，此方法以酮作为偶联试剂。

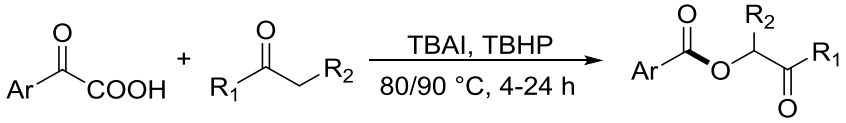


图 1-44 α-酮酸与酮的脱羧 C-O 交叉偶联反应

Fig. 1-44 Decarboxylative C-O bond formation of α-keto acids with ketones

所提出的机理如图 1-45 所示：首先，由 TBHP 和 TBAI 产生叔丁氧基和叔丁基过氧基，这个过程引发芳香族 α-酮酸的氧化脱羧和氧化成羧基阴离子。有假设认为偶合物也形成一个与羧基衍生物反应的自由基中间体。然而，还不清楚形成哪种羧基中间体，以及反应是否通过酰基进行。目前还没有关于这种无金属、操作简单、高效、脱羧基生成酯的报道。

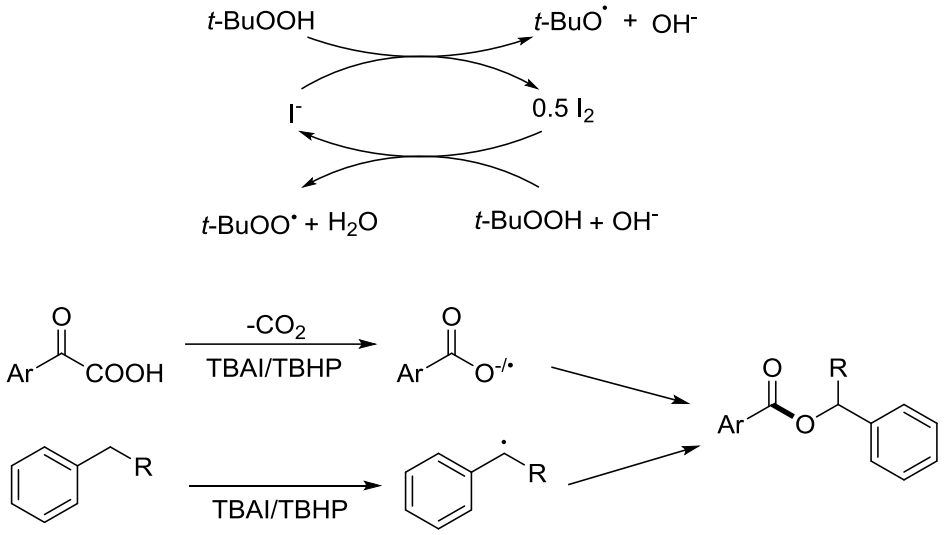


图 1-45 可能的反应机理

Fig. 1-45 Proposed mechanism

1.3.5.3 C-S 键的构建反应

α-酮酸与硫醇的脱羧 C-S 交叉偶联可用于合成有用的硫酯。

2015 年，Chen 课题组[95]报道了一个金属催化 α-酮酸与硫醚或硫醇的脱羧 C-S 交叉偶联的方法。该反应在 CuO (20 mol%)和$(NH_4)_2S_2O_8$ (2 equiv.)存在下，以 DMSO/H_2O 作溶剂中，在 80 °C 下进行(图 1-46)。

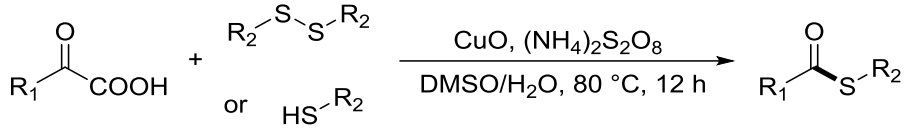


图 1-46 α-酮酸与硫醚/硫醇的脱羧 C-S 交叉偶联反应

Fig. 1-46 Decarboxylative C-S bond formation of α-keto acids with disulfides/thiophenols

2015 年，Wang 课题组[96]报道了一个更环保的无催化剂的方法：只需要加入氧化剂 $K_2S_2O_8$ (3 equiv.)，在 70 °C 下 CH_3CN/H_2O 混合溶剂中进行(图 1-47)。

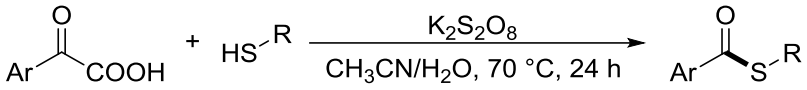


图 1-47 α-酮酸与硫醇的脱羧 C-S 交叉偶联反应

Fig. 1-47 Decarboxylative C-S bond formation of α-keto acids with thiophenols

1.3.5.4 成环反应

α-酮酸与炔烃可发生成环反应。2017 年，Wang 课题组[97]报道了无过渡金属和无光催化剂条件下香豆素的光诱导合成：α-酮酸与炔酸芳基酯的脱羧环化反应。该反应需要高价碘试剂(HIR, BI-OH, 20 mol%)、KPF_6 (1 equiv.)和 blue LED(图 1-48)。

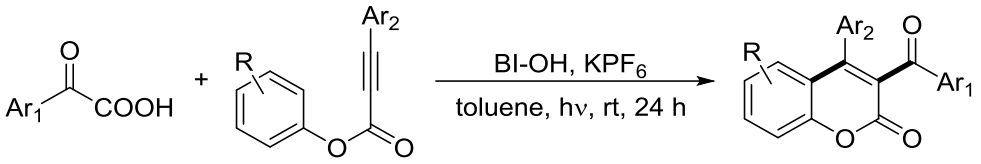


图 1-48 α-酮酸与炔酸芳基酯的脱羧环化反应

Fig. 1-48 Decarboxylation cyclization of α-keto acids with aryl 3-arylpropriolates

2015 年，Wang 课题组[98]报道了钌和铜催化合成异香豆素的方法：以 α-酮酸和对称线性炔烃为原料，以[Ru(*p*-cymene)Cl_2]$_2$ (5 mol%)和 Cu(OAc)$_2$ (1 equiv.)为催化剂，加入 2,2-二甲基丙醇(PivOH, 1 equiv.)，在 120 °C 下进行(图 1-49)。

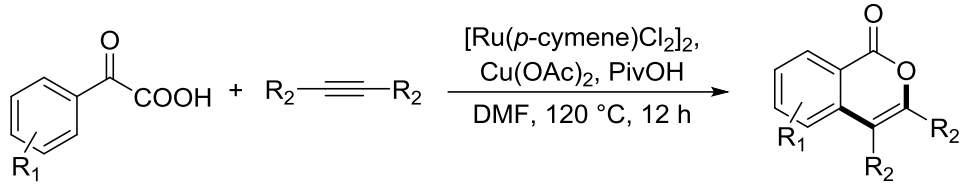


图 1-49 α-酮酸与炔烃的脱羧环化反应

Fig. 1-49 Decarboxylation cyclization of α-keto acids with alkynes

2016 年，Huang 课题组[5]报道了一种电化学方法：在铂-铂电池中 α-酮酸与邻苯二胺类化合物发生环化反应得到苯并咪唑(图 1-50)。该方法还需加入高氯酸铵(NH_4ClO_4)，以 DMSO/H_2O 作溶剂，在室温下反应 5 小时即可。该方法除了可以适用于芳香酮酸，也可用于脂肪族酮酸。

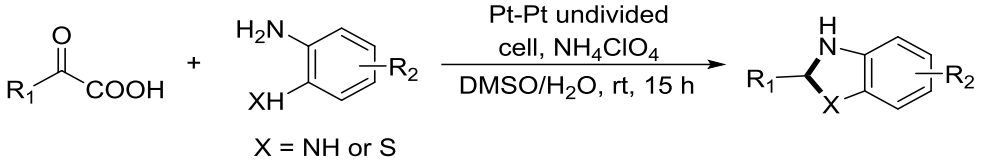


图 1-50 α-酮酸与邻苯二胺类化合物的脱羧环化反应

Fig. 1-50 Decarboxylation cyclization of α-keto acids with ortho-phenylenediamines

1.4 α, β-不饱和羧酸脱羧偶联反应的研究进展

苯丙烯酸是一类用途广且廉价的合成原料，它能够与多种类型化合物发生脱羧(乙烯基脱羧)交叉偶联反应。一般来说，α, β-不饱和羧酸的脱羧过程是由过渡金属和高温催化的，但是也可以在无金属条件下实现，例如通过使用高价碘试剂(HIR)。

1.4.1 烷基化反应

α, β-不饱和羧酸的脱羧烷基化反应通常是在铜催化剂作用下发生的。2016 年，Wang 等人[99]报道了以 α, α-二氟-α-(三甲基硅基)乙酰胺作为偶联剂，以 $CuSO_4$ (1.2 equiv.)作催化剂催化 α, β-不饱和羧酸的烷基化反应(图 1-51)。该反应在 DMSO 中加热到 140 °C，以较高的产率得到了相应的二氟代烯烃。

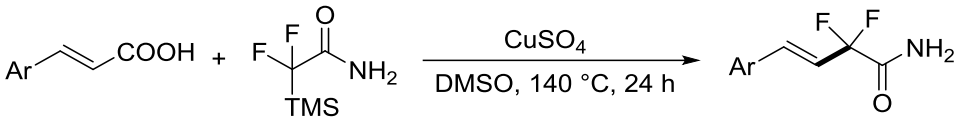


图 1-51 α, β-不饱和羧酸与二氟乙酰胺类化合物的脱羧烷基反应

Fig. 1-51 Alkylation of α, β-unsaturated carboxylic acids with difluoroacetamides

2015 年，Huang 课题组[100]报道了用银/铜共催化可以催化 α, β-不饱和羧酸与 2, 2-偶氮双(2-甲基丙酸酯)(AIBME)的烷基化反应。该反应在 $Cu(NO_3)_3{\cdot}3H_2O$ (10 mol%)和 Ag_3PO_4 (1.3 equiv.)存在下，在 100 °C 下在进行(图 1-52)。反应过程中释放一分子 N_2 和一分子 CO_2，得到的产物是 β, γ-不饱和酯类化合物。

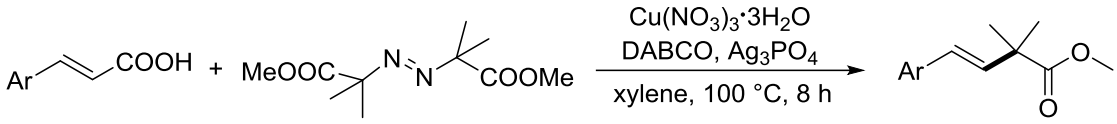


图 1-52 α, β-不饱和羧酸与 AIBME 的脱羧烷基反应

Fig. 1-52 Alkylation of α, β-unsaturated carboxylic acids with AIBME

2017 年，Wang 课题组[101]报道了以碘原子作为离去基团的 ICH_2CF_3 及其它类型的碘代烷烃与 α, β-不饱和羧酸的脱羧烷基化反应(图 1-53)。该反应以 $Cu(acac)_2$ (20 mol%)和 Ag_2SO_4 (1 equiv.)作催化剂，加入 TBHP (3 equiv.)和 Et_3N (2 equiv.)，通过微波加热，在 30 分钟内完成。此方法只适用于芳香族 α, β-不饱和羧酸。

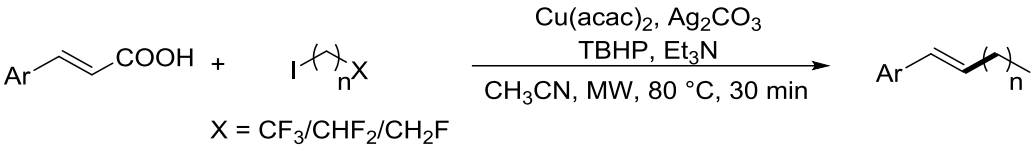


图 1-53 α, β-不饱和羧酸与碘代烷烃的脱羧烷基反应

Fig. 1-53 Alkylation of α, β-unsaturated carboxylic acids with iodoalkanes

2015 年，Chen 课题组[102]报道了一种光催化 α, β-不饱和羧酸的脱羧烷基化的方法，该方法是在$[Ru(bpy)_3](PF_6)_2$ (2 mol%)、BI-OAc (1.5 equiv.)和 blue light 的存在下，α, β-不饱和羧酸与三氟烷基的脱羧交叉偶联(图 1-54)。该方法在室温下就可进行，反应条件温和。此方法适用于芳基和酰基取代的 α, β-不饱和羧酸以及一级、二级和三级烷基三氟硼酸盐或硼酸。

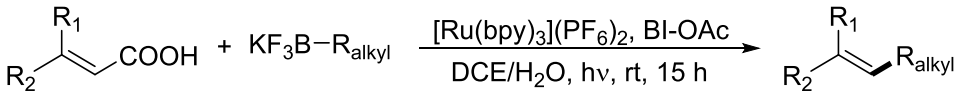


图 1-54 钌催化 α, β-不饱和羧酸的脱羧烷基反应

Fig. 1-54 Ruthenium-catalyzed decarboxylation of α, β-unsaturated carboxylic acids

2015，Wang 课题组[103]报道了一种钌催化 C-H 活化实现烷基化的方法，该方法在氧化剂过氧化苯甲酰(BPO, 2.8 equiv.)和光照下，苯丙烯酸与 THF 及其衍生物发生脱羧偶联(图 1-55)。然而，烷基化试剂的范围几乎仅限于 THF，其他 α-

氧代烷基化试剂，如 1, 4-二恶烷，产率很低。

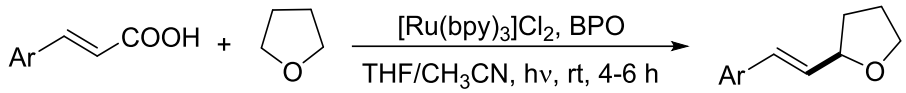


图 1-55 钌催化 THF 直接 C-H 活化烷基化反应

Fig. 1-55 Ruthenium-catalyzed reaction by direct C-H activation of THF

2017 年，Duan 课题组[104]开发了一种氧化还原双脱羧途径，此方法利用 $Ir(ppy)_3$ (1 mol%)、$Mg(ClO_4)_2$ (2 equiv.)和可见光 CFL 催化 α, β-不饱的不同取代烷基酸与 N-酰氧基邻苯二甲酰亚胺的烷基化反应(图 1-56)。但是，此方法的反应时间较长，需要 36 小时，使用有毒溶剂 N-甲基吡咯烷酮和有毒性且昂贵的铱金属，且该反应的原子利用率很低。

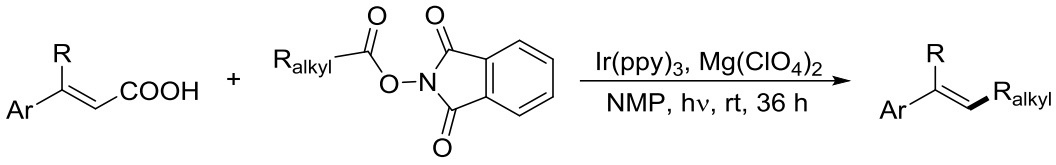


图 1-56 铱催化 α，β-不饱和羧酸的脱羧烷基化反应

Fig. 1-56 Iridium-catalyzed decarboxylative alkylation of α, β-unsaturated carboxylic acids

2017 年，Guo 课题组[105]报道了在 100 °C 下，在 $K_2S_2O_8$ (2 equiv.)存在下，可通过 C–H 活化实现氧化偶联(图 1-57)。该反应在空气中通过自由基机制产生相应的酮。

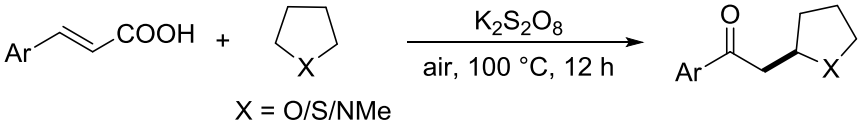


图 1-57 α, β-不饱和羧酸和环醚烷的脱羧烷基化

Fig. 1-57 Decarboxylative alkylations of α, β-unsaturated carboxylic acids with cycloether alkanes

2015 年，Sun 课题组[106]报道了 α, β-不饱和羧酸与简单烷基的烷基化反应，该反应在二叔丁基过氧化物(DTBP, 1 equiv.)和过氧化叔丁醇(TBHP, 4 equiv.)的存在下，在 120 °C 温度下进行(图 1-58)。该反应在氮气下进行，双键氧化生成酮，如果不加 TBHP，则反应生成烯烃而不是酮。

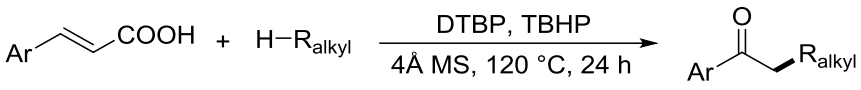


图 1-58 α, β-不饱和羧酸的脱羧烷基化

Fig. 1-58 Decarboxylative alkylations of α, β-unsaturated carboxylic acids

1.4.2 三氟甲基化反应

2014 年，Zhu 课题组[107]报道了一种利用 $Ir(ppy)_3$ (1 mol%)、可见光和 NaOAc (2 equiv.)进行催化 α, β-不饱和羧酸发生脱羧三氟甲基化的方法(图 1-59)。Togni 试剂(1.5 equiv.)作为 CF_3 源，在室温下即可获得三氟甲基烯烃。产物三氟甲基(E)-

烯烃都具有很好的选择性且产率在 50-90%之间。

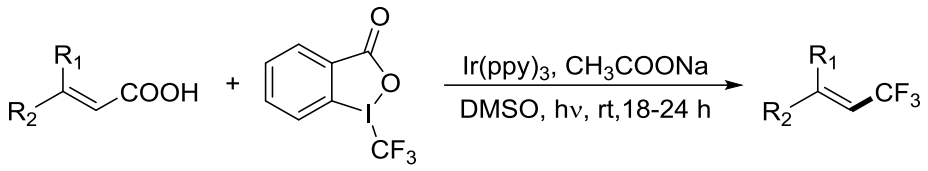


图 1-59 光照下，铱催化的脱羧三氟甲基化

Fig. 1-59 Photocatalytic, iridium-catalyzed decarboxylative trifluoromethylation

2015 年，Cai 课题组[108]报道了一种无催化剂的方法，该方法是在 120 °C 的高温下，通过促进 Togni 试剂(1 equiv.)的分解产生游离的三氟甲基自由基攻击酸的双键方式实现的(图 1-60)。该方法适用于富电子和缺乏电子的 α, β-不饱和羧酸。产物三氟甲基(E)-烯烃都具有很好的选择性且产率在 68-97%之间。

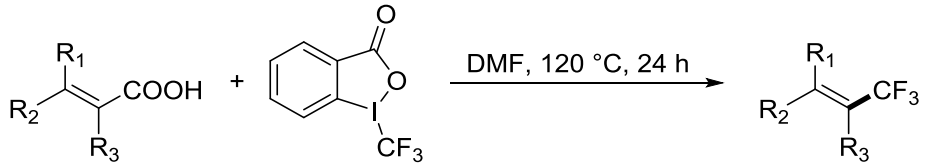


图 1-60 无催化剂，加热条件下的脱羧三氟甲基化

Fig. 1-60 Decarboxylative trifluoromethylation by thermal, catalyst-free method

2015 年，Liu 课题组[109]使用 Langlois 试剂(3 equiv.)代替 Togni 试剂进行脱羧三氟甲基化，该反应在 60 °C 下，由 I_2O_5 (3 equiv.)促进其发生(图 1-61)。但是此方法仅限于富电子的芳基取代酸。产物三氟甲基(E)-烯烃都具有很好的选择性且产率在 50-90%之间。

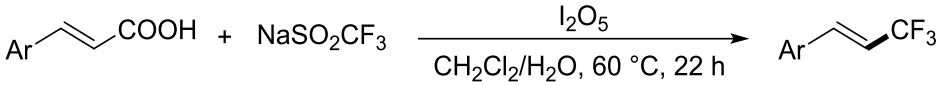


图 1-61 碘促进的脱羧三氟甲基化

Fig. 1-61 Iodine-promoted decarboxylative trifluoromethylation

1.4.3 芳基化反应

2014 年，Li 课题组[110]报道了 α, β-不饱和羧酸与吲哚的脱羧芳基化反应，该反应以[Rh(COD)$_2$]OTf 作催化剂，以酸酐((*t*BuCO)$_2$O)作添加剂，以甲苯作溶剂，在 140 °C 下反应 2 小时(图 1-62)。由于催化剂的螯合作用，只在吲哚的 C2 位置活化。α, β-不饱和羧酸的范围：芳香肉桂酸衍生物，脂肪族 α, β-不饱和羧酸以及 α 或 β 位置上有取代基的羧酸。

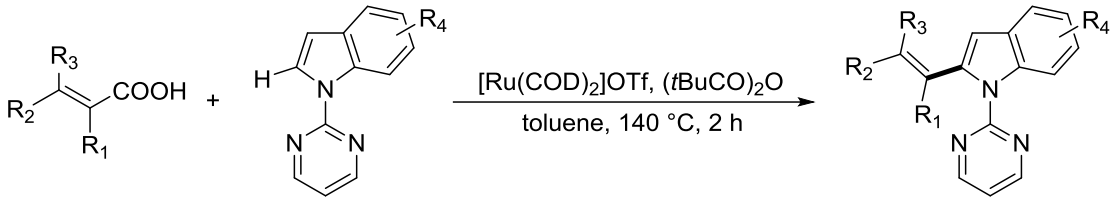


图 1-62 Rh(I)催化吲哚的 C-H 活化

Fig. 1-62 Rh(I)-catalyzed C–H activation of indoles

2017 年，Hoarau 课题组[111]报道了钯催化不同的杂芳烃(如恶二唑)和 α-氧代乙烯基酸之间的脱羧芳基化反应(图 1-63)。尽管金属负载量多，但可以以良好的产率合成多种杂芳基烯烃。

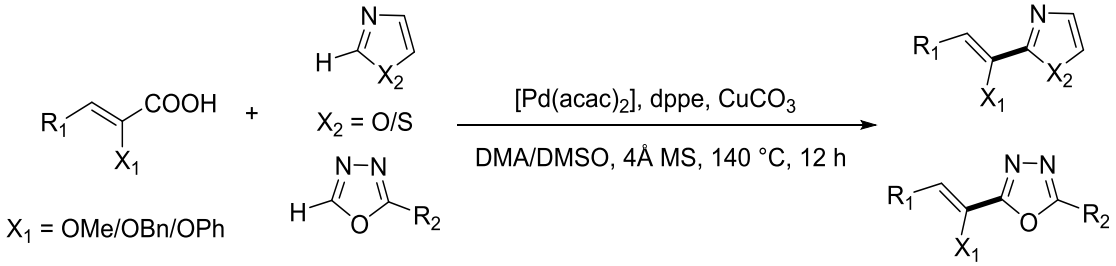


图 1-63 Pd/Cu 催化杂环的 C-H 活化

Fig. 1-63 Pd/Cu-catalyzed C–H activation of heterocycles

2015 年，Nicholls 和 Kathiravan 等人[112]报道了在 $Pd(OAc)_2$ (5 mol%)、CuO (0.5 equiv.)和 K_2CO_3 (1 equiv.)的存在下，三氟甲基丙烯酸与(杂)芳基卤化物的交叉偶联反应(图 1-64)。该反应以较高的收率合成了一系列三氟甲基乙烯化产物，且立体选择性高(E/Z≥95:5)。

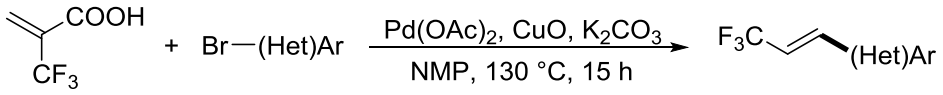


图 1-64 Pd/Cu 催化溴代(杂)芳烃的活化

Fig. 1-64 Pd/Cu-catalyzed activation of (hetero) aryl bromides

1.4.4 碳-杂原子键的构建反应

1.4.4.1 C-N 键的构建反应

对于肉桂酸的衍生物，是以硝化的形式进行脱羧 C-N 键的构建的(图 1-65)。2016 年，He 课题组[113]报道了 α, β-不饱和羧酸与 $Cu(NO_3)_2$ (1.2 equiv.)的脱羧硝化反应，该反应以 CH_3CN 作溶剂，不需要其他添加剂。值得注意的是，此方法同时适用于缺电子和富电子的芳香族 α, β-不饱和羧酸。

2017 年，Zhou 课题组[114]报道了以 $Fe(NO_3)_3$ (2 equiv.)作硝化试剂，加入吡啶(1 equiv.)，以甲苯作溶剂的条件下也可以进行同样的反应。与铜催化的方法相比，反应较慢(12 小时)。

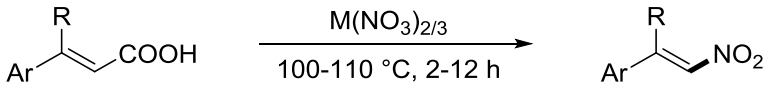


图 1-65 α, β-不饱和羧酸的脱羧硝化

Fig. 1-65 Decarboxylative nitration of α, β-unsaturated carboxylic acids

2016 年，Srinivas 课题组[115]报道了一个超声波辅助硝化的方法，该方法以肉桂酸为原料，以 Y 型分子筛为催化剂，HNO_3 为硝化试剂，在超声波作用下合成硝基苯乙烯。该反应在室温下进行，只需几分钟即可完成反应。

1.4.4.2 C-S 键的构建反应

2017 年，Yuan 课题组[116]报道了一种由碘介导的无过渡金属催化的方法，利用亚硫酸钠，I_2 (1 equiv.)和 K_2CO_3 (1 equiv.)可以在 60 °C 的水溶液中进行(图 1-66)。

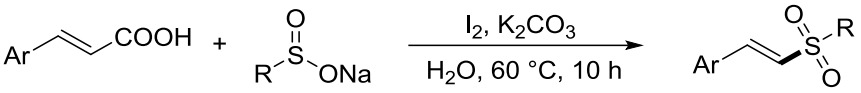


图 1-66 碘催化的脱羧磺酰化

Fig. 1-66 Iodine-mediated decarboxylative sulfonylation

2016 年，Weng 课题组[117]报道了一种光催化 α, β-不饱和羧酸与磺酰肼形成 C-S 键的方法，该方法以 O_2 作氧化剂，在光催化剂 eosin Y (10 mol%)、KI (1 equiv.)和 Cs_2CO_3 (3 equiv.)存在下，以 DMF/H_2O 为溶剂，在可见光照射下进行(图 1-67)。

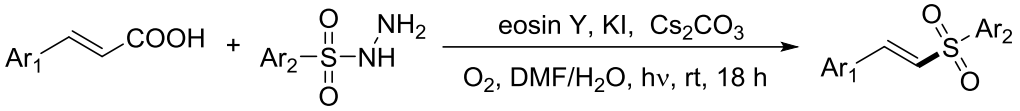


图 1-67 光催化的脱羧磺酰化

Fig. 1-67 Photocatalytic decarboxylative sulfonylation

2016 年，Wang 课题组[118]报道一种电化学方法，即用 C/Pt 电催化氧化肉桂酸和硫酸氢钠来得到(E)-乙烯基砜(图 1-68)。该方法需要添加 HOAc (0.5 equiv.)，以及 *n*-Bu_4NClO_4 (2 equiv.)用作电解质。

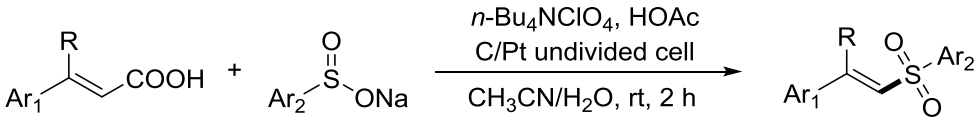


图 1-68 电解法的脱羧磺酰化

Fig. 1-68 Electrolytic decarboxylative sulfonylation

1.5 炔酸脱羧偶联反应的研究进展

1.5.1 烷基化反应

炔基羧酸是有机合成的重要组成部分，它的脱羧烷基化通常是在保留三键的情况下进行。2010 年，Li 课题组[119]报道了用 $Pd(OAc)_2$ (1 mol%)、配体 Xphos (2 mol%)和 Cs_2CO_3 (1.2 equiv.) 催化体系催化炔基羧酸与苄基或肉桂酰卤化物的烷

基化(图 1-69)。此方法适用于芳基或烷基取代的炔基羧酸，但不能是末端炔烃，氯化苄、溴化物甚至醋酸酯都能发生该反应。

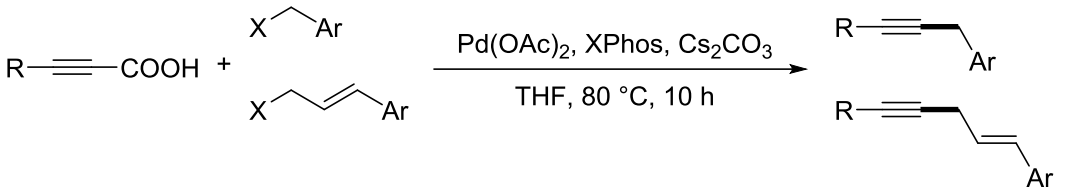


图 1-69 钯催化剂催化炔基羧酸脱羧烷基化反应

Fig. 1-69 Decarboxylative alkylation of alkynyl carboxylic acids by palladium-catalyst

2017 年，Schnürch 课题组[120]报道了通过例如四氢异喹啉的直接 C–H 活化来实现炔酸的脱羧烷基化。该方法以 CuCl (5-10 mol%)作催化剂，在 50 °C 下反应(图 1-70)。该反应在 4-5 bar air 或 *t*-BuOOH (2 equiv.)存在下进行，分别以 CH_3CN 和 CH_3CN/H_2O 作为溶剂，反应时间分别是 1d 和 2d。该方法适用于末端炔基酸或具有短烷基链的炔基酸，且只发生在 N-受保护的四氢异喹啉的 C1 位置上。

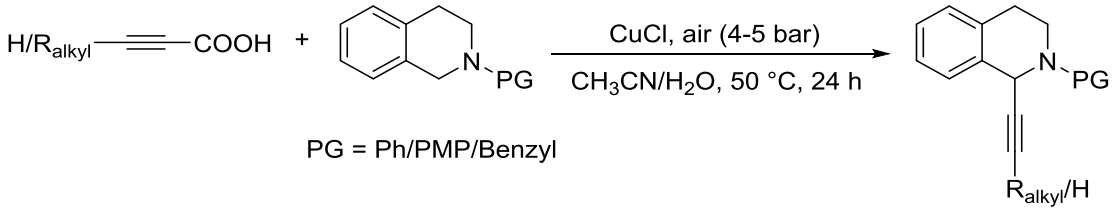


图 1-70 铜催化剂催化四氢异喹啉与炔基羧酸脱羧烷基化反应

Fig. 1-70 Decarboxylative alkylation of tetrahydroisoquinoline and copper-catalyst

2015 年，Tunge 课题组[121]报道了一个炔酸芳基酯进行分子内脱羧烷基化的方法(图 1-71)：以 $Pd(PPh_3)_4$ (10 mol%)作催化剂，在 110 °C 下反应。该方法使炔酸芳基酯发生立体选择性脱羧 sp-sp^3 偶联。

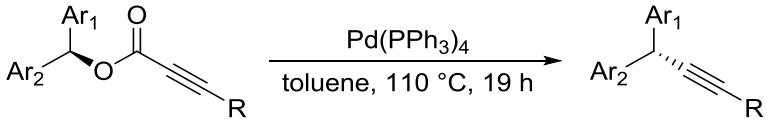


图 1-71 分子内立体选择性烷基化

Fig. 1-71 Intramolecular, stereospecific alkylation

炔基羧酸也可发生三键转换成双键的烷基化反应，2017 年，Lee 课题组[122]报道了炔基羧酸与偶氮双(烷基碳腈)在 80 °C 下发生脱羧得到烯丙基腈的反应(图 1-72)。根据不同的条件，可以调节立体选择性：以 $Cu(OAc)_2$ (20 mol%)作催化剂，吡啶作溶剂时得到 E 式产物；无铜催化，以空间体积较大的胺 DIPEA 作溶剂时得到 Z 式产物。

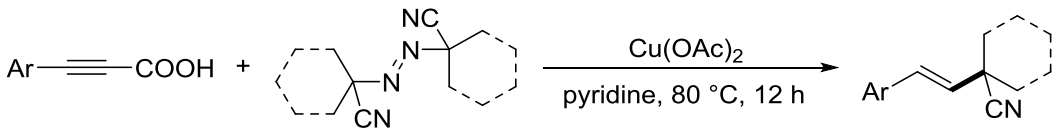


图 1-72 烯丙基腈的立体选择性合成

Fig. 1-72 Stereoelective synthesis of allyl nitriles

铜催化剂也可用于炔酸同时进行烷基化和碘化的反应中。2016 年，Wang 课

题组[123]报道了催化体系 Cu_2O (10 mol%)、配体 1,10-菲啰啉(20 mol%)、NaOAc (1.5 equiv.)催化的炔酸和碘二氟乙酸乙酯的自由基加成反应，该反应以良好的产率得到一系列的 E 式产物(图 1-73)。

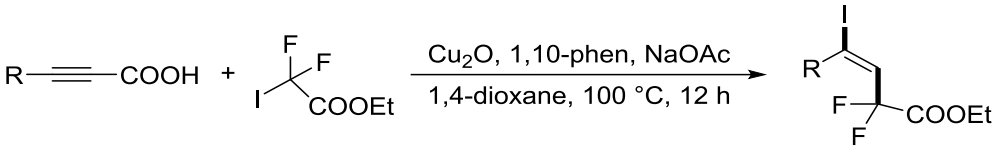


图 1-73 炔基羧酸与二氟乙酸碘脱羧烷基化反应

Fig. 1-73 Decarboxylative alkylation of alkynyl carboxylic acids with iododifluoroacetate

此外，丙炔酸的三氟甲基化也可以用铜催化来实现。2013 年，Hu 课题组[124]报道了 $Cu(OAc)_2$ (2 equiv.)和 TMEDA (2.5 equiv.)催化丙炔酸与化学计量量的 Togni 试剂的三氟甲基化反应(图 1-74)。同位素标记实验表明，酮的氧来源于水。

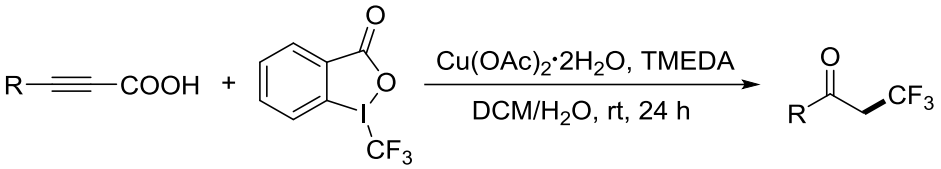


图 1-74 炔酸的脱羧三氟甲基化反应

Fig. 1-74 Decarboxylative trifluoromethylation of alkynyl carboxylic acids

1.5.2 烯丙基化反应

2012 年，Lee 课题组[125]报道了烯丙基乙酸酯与镍/银催化体系在炔基羧酸分子间的烯丙基化反应，该反应还需要添加化学计量量的锌，在 100 °C 下发生(图 1-75)。尽管反应仅限于芳基取代的炔基酸，但可以在 0.5 小时内以非常好的产率获得烯丙基化产物。

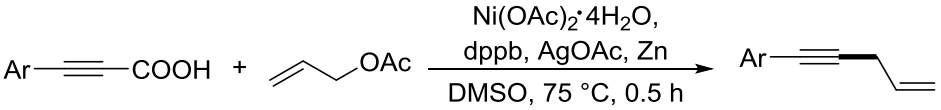


图 1-75 炔基羧酸与乙酸烯丙酯的脱羧烯丙基化

Fig. 1-75 Decarboxylative allylation of alkynyl carboxylic acids with allyl acetate

2015 年，Tunge 课题组[126]报道了 $Pd(PPh_3)_4$ (10 mol%)催化炔酸酯的分子内脱羧烯丙基化反应(图 1-76)。该反应以甲苯作溶剂，在 75 °C 下反应 2 小时即可。如果向反应混合液中添加 DBU 或 Cs_2CO_3 (1 equiv.)，则形成相应的等位体。

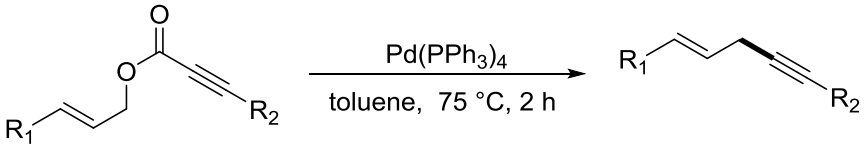


图 1-76 炔基羧酸的分子内脱羧烯丙基化

Fig. 1-76 Intramolecular decarboxylative allylation of alkynyl carboxylic acids

1.5.3 炔基化反应

2010 年，Jiao 课题组[127]报道了炔酸的脱羧炔基化反应。该反应在 CuI (10 mol%)、1,10-菲罗啉 (10 mol%)和 Et_3N (2 equiv.)存在下，以 DMF 作溶剂，在

120 °C 下与端炔化合物反应 20 小时(图 1-77)。用这种方法也可以合成烷基取代的不对称 1，3-二炔。

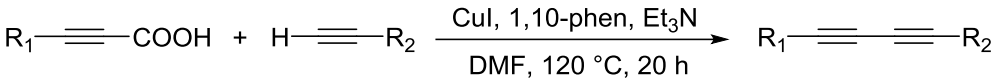


图 1-77 炔基羧酸与端炔的脱羧基炔基化

Fig. 1-77 Decarboxylative alkynylation of alkynyl carboxylic acids with terminal alkynes

2014 年，Lang[128-129]和 O'Hair[130]课题组分别报道了铜或钴催化炔酸的自偶联反应（图 1-78）。

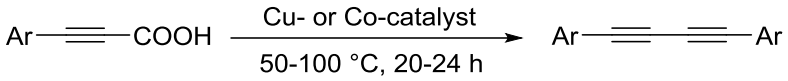


图 1-78 炔基羧酸通过自偶联的脱羧基炔基化

Fig. 1-78 Decarboxylative alkynylation of alkynyl carboxylic acids via homocoupling

1.5.4 芳基化反应

从相关文献报道来看，已开发出许多用于炔基羧酸的脱羧芳基化的方法。钯系统催化 Sonogashira 型偶联反应是炔酸或端炔与芳香卤化物的芳基化反应(图 1-79)[119, 131-137]。关于炔酸的 Sonogashira 型偶联反应在 Jim 和 Park 的评论中有详细的讨论[138]，大多数方法仅限于通过激活芳基溴化物或碘化物来合成二芳基乙炔，并且通过改性催化剂配体将范围扩大到更具挑战性的芳基氯化物还需要一段时间[119, 131, 134, 139]。

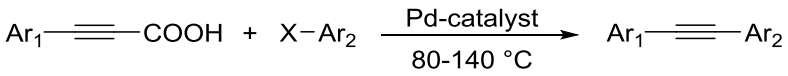


图 1-79 炔基羧酸的 Sonogashira 型脱羧芳基化

Fig. 1-79 Sonogashira-type decarboxylative arylation of alkynyl carboxylic acids

可以通过易得的丙炔酸和两种不同的芳基卤化物进行串联式 Sonogashira 脱羧偶联反应合成二芳基炔烃(图 1-80)[139-141]。然而，常会产生对称的二芳基炔烃副产物。

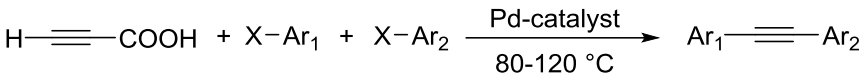


图 1-80 炔基羧酸的 Sonogashira 型脱羧芳基化

Fig. 1-80 Sonogashira-type decarboxylative arylation of alkynyl carboxylic acids

1.5.5 碳-杂原子键的构建反应

1.5.5.1 C-N 键的构建反应

2010 年，Jiao 课题组[142]报道了在铜催化剂的存在下的炔酸脱羧氧化酰胺化反应。该反应以 $CuCl_2·2H_2O$ 作催化剂，在碱 Na_2CO_3 (2 equiv.)存在下，在 100 °C 空气中发生(图 1-81)。该方法适用于烷基、芳基和杂芳基炔酸，但酰胺的范围仅限于具有吸电子基团的二级胺。

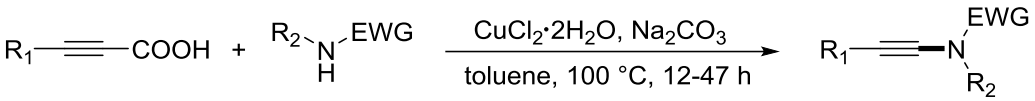


图 1-81 Cu 催化炔酸氧化脱羧酰胺化

Fig. 1-81 Cu-catalyzed oxidative decarboxylative amidation of alkynyl carboxylic acids

2015 年，Ge 课题组[143]报道了炔酸在无金属条件下与 N-杂环的脱羧胺化，反应得到 N 杂化乙烯类产物。该反应是以 Ag_2O (1-5 mol%)作催化剂，在叔丁基亚硝酸酯(*t*-BuONO)和 TEMPO 存在下进行的，反应生成具有反式构型的硝基氨氧基化产物(图 1-82)。

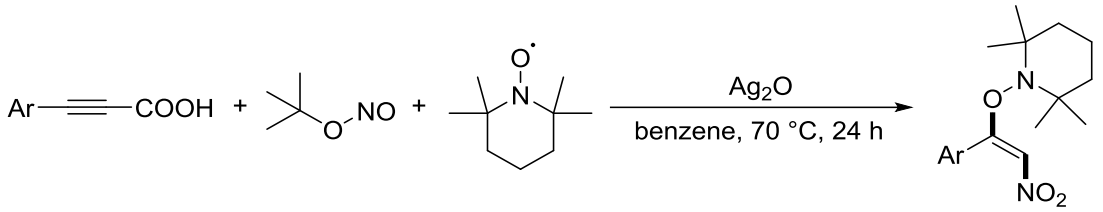


图 1-82 Ag 催化炔酸硝基化

Fig. 1-82 Silver-catalyzed nitration of alkynyl carboxylic acids

1.5.5.2 C-S 键的构建反应

2010 年，Liu 课题组[144]报道了炔酸的脱羧 C-S 交叉偶联反应，以硫醇为硫化试剂。该反应以 CuI (4 mol%)作催化剂，在 90 °C 下进行(图 1-83)。产物的产率很高，对 Z 式异构体有很高的立体选择性。

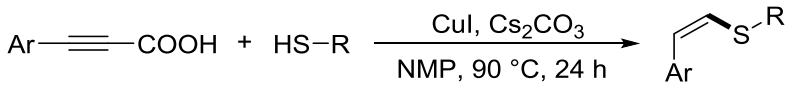


图 1-83 炔基羧酸脱羧基 C–S 键的构建

Fig. 1-83 Decarboxylative C–S bond formation with alkynyl carboxylic acids

炔酸可与亚硫酸钠或磺酰肼发生脱羧 C-S 交叉偶联反应，生成乙烯基砜。2016 年，Kuhakarn 课题组[145]报道了在碱 Na_2CO_3 (1 equiv.)和 DMF/H_2O 混合溶剂中炔酸的脱羧 C-S 交叉偶联反应(图 1-84)，反应在 100 °C 下 2 小时内完成。该反应不需要任何过渡金属催化剂，仅在碱的作用下即可发生，比较绿色环保，但大多数底物的产率仅为中等，底物范围仅限于芳香族炔基酸和芳香族磺酸，具有吸电子取代基的炔酸比具有给电子取代基的炔酸更易发生该反应。

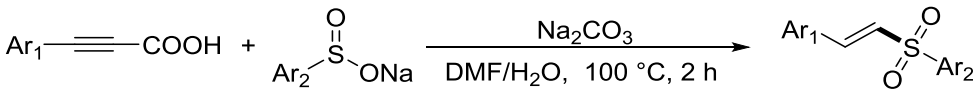


图 1-84 炔基羧酸脱羧基 C–S 键的构建

Fig. 1-84 Decarboxylative C–S bond formation with alkynyl carboxylic acids

1.5.5.3 C-P 键的构建反应

炔酸脱羧 C-P 键的构建是在最近几年才发展起来的，并且几乎都是由铜催化

的。2014 年，Zhao 课题组[146]报道了一种在相对温和的条件下，以 CuCl (10-30 mol%)作催化剂的炔酸脱羧 C-P 交叉偶联的方法，该方法可以合成烯基膦氧化物，通常不需要其他添加剂(图 1-85)。

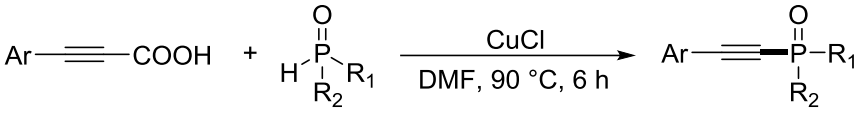


图 1-85 Cu 催化的炔基羧酸脱羧 C–P 键的构建

Fig. 1-85 Copper-catalyzed, decarboxylative C–P bond formation of alkynyl carboxylic acids

1.6 本课题的提出

众所周知，在有机化学和天然产物中，含氮化合物是普遍存在的且非常的重要的结构单元，因此，对于含氮化合物的合成一直是有机合成领域的热门研究。一般采用卤代烃、烷烃、芳烃、硼酸等与含 NH 亲核试剂的 C-N 交叉偶联合成该类化合物。和传统的烷基或芳基试剂相比，羧酸化合物具有价廉、易得、稳定和低毒等特点，且广泛存在于自然界中，因此，以羧酸为原料通过脱羧偶联来构建 C-N 键具有很高的研究价值。开发更温和、更有效的催化体系催化脱羧胺化反应仍然是一个重要且具有挑战性的任务。所以本课题旨在以羧酸类化合物为原料，建立有效的羧酸脱羧胺化方法以实现有机含氮化合物的合成。

第二章 Cu(II)/Ag(I)催化的选择性脱羧 C-N 偶联研究

引言

芳基含氮化合物是天然产物和生物活性分子中重要的结构单元，其中过渡金属催化芳基卤化物、芳基硼酸或芳烃与含 NH 亲核试剂的 C-N 交叉偶联是合成该类化合物的重要方法。卤化物会产生氢卤酸副产物，造成卤素污染，芳基硼酸价格昂贵，与它们相比，羧酸化合物进行脱羧反应只产生无污染的 CO_2 气体，还具有价廉、易得、稳定和低毒等特点，且广泛存在于自然界中。因此，以羧酸为原料通过脱羧偶联来构建 C-X 键吸引了众多合成化学家的目光，并在近些年引起了人们的广泛重视并得到了快速的发展。但是，芳香羧酸与同时含有氨基和酰胺基团底物的选择性脱羧胺化反应目前还未见有文献报道。基于本课题组[147-154]近年来长期从事铜催化的 C-N 键构建研究，因此，本章设计了以 Cu(II)/Ag(I)为共催化剂催化邻硝基芳香羧酸与邻氨基苯甲酰胺的选择性脱羧胺化反应。

2.1 实验试剂和仪器

表 2-1 主要实验试剂

Table 2-1 reagent of the experiment

名称	纯度	生产厂家
碳酸钾	分析纯	光复科技发展有限公司
二甲基亚砜	分析纯	Acros Organics
三氟甲磺酸铜	分析纯	Adamas beta
三氟甲烷磺酸银	分析纯	Adamas beta
4Å 分子筛	-	上海久亩化学品有限公司
甲醇	分析纯	光复科技发展有限公司
硅胶	200-300 目	青岛海洋化工厂分厂
石油醚	分析纯	光复科技发展有限公司
乙酸乙酯	分析纯	光复科技发展有限公司
邻硝基苯甲酸	分析纯	Adamas beta
邻氨基苯甲酰胺	分析纯	Adamas beta
4-甲氧基-2-硝基苯甲酸	分析纯	Adamas beta
4-甲基-2-硝基苯甲酸	分析纯	Adamas beta
4-三氟甲基-2-硝基苯甲酸	分析纯	Adamas beta
4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酸	分析纯	Adamas beta
6-甲基-2-硝基苯甲酸	分析纯	Adamas beta
5-氟-2-硝基苯甲酸	分析纯	Adamas beta
4-甲基-2-氨基苯甲酰胺	分析纯	Adamas beta

表 2-2 主要实验仪器

Table 2-2 Experimental apparatus

名称	型号	生产厂家
核磁共振仪(NMR)	Bruker Avance III HD 400	瑞士布鲁克
电子分析天平	AL104	瑞士梅特勒
高分辨质谱	Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL	美国赛默飞世尔科技公司
X 射线单晶体衍射仪	Bruker APEX-II CCD	瑞士布鲁克
显微熔点测定仪	X-5	郑州杜甫仪器厂

2.2 结果与讨论

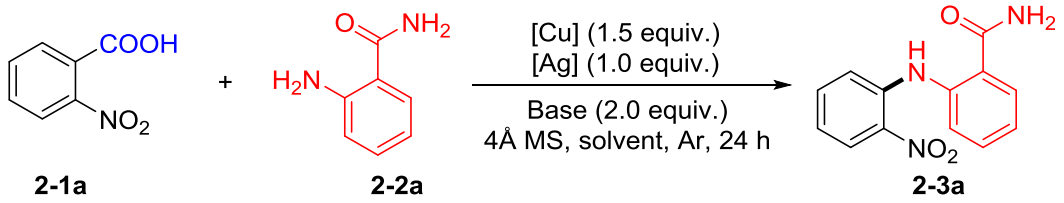
2.2.1 反应条件的优化

2.2.1.1 模型反应中催化剂的优化

为了筛选出最优的反应条件，我们选择邻硝基苯甲酸(**2-1a**)和邻氨基苯甲酰胺(**2-2a**)的偶联反应作为模型反应，在 K_2CO_3 作碱，DMSO 作反应溶剂，Ar 保护，120 °C 的反应条件下，探索了催化剂对脱羧偶联反应的影响(Entries 1~11)，结果表明 $Cu(OTf)_2$ 和 AgOTf 共催化效果最佳，模型反应的分离产率为 62%，空白实验证实单一催化剂催化效率显著下降。

表 2-3 催化剂对脱羧偶联反应的影响[a]

Table 2-3 Effect of catalyst on decarboxylation reactions[a]



2-1a **2-2a** **2-3a**

Entry	[Cu]	[Ag]	Base	Solvent	Yield[b] (%)
1	$CuSO_4$	Ag_2CO_3	K_2CO_3	DMSO	20
2	$Cu(OTf)_2$	Ag_2CO_3	K_2CO_3	DMSO	31
3	$Cu(OAc)_2$	Ag_2CO_3	K_2CO_3	DMSO	NR
4	$CuCl_2$	Ag_2CO_3	K_2CO_3	DMSO	trace
5	CuI	Ag_2CO_3	K_2CO_3	DMSO	10
6	$Cu(OTf)_2$	$AgNO_3$	K_2CO_3	DMSO	trace
7	$Cu(OTf)_2$	Ag_2O	K_2CO_3	DMSO	11
8	$Cu(OTf)_2$	AgOAc	K_2CO_3	DMSO	16
9	$Cu(OTf)_2$	AgOTf	K_2CO_3	DMSO	62
10	-	AgOTf	K_2CO_3	DMSO	NR
11	$Cu(OTf)_2$	-	K_2CO_3	DMSO	15

[a] Reaction conditions: **2-1a** (1 mmol), **2-2a** (0.5 mmol), base (1 mmol), [Cu] (0.75 mmol), [Ag] (0.5 mmol), 4Å MS (160 mg), solvent (2 mL), 120 ℃, 24 h, Ar. [b] Isolated yield.

2.2.1.2 模型反应中碱和溶剂的优化

接着，考察了各种碱，包括 K_2CO_3、Cs_2CO_3、K_3PO_4、KOH、t-BuOK、KF、KOAc、$KHCO_3$ 和 Na_2CO_3 等对反应的影响，其中，K_2CO_3 效果最佳(Entries 1~9)。溶剂对反应也有较大影响，其中 DMSO 效果最好(Entries 10~14)。筛选过程中发现，该反应对水比较敏感，如溶剂含有水或不加 4Å 分子筛(molecular sieve, MS)，反应产率明显下降(Entry 15)。

表 2-4 碱以及溶剂对脱羧偶联反应的影响[a]

Table 2-4 Effect of bases and solvents on decarboxylation reactions[a]

Entry	[Cu]	[Ag]	Base	Solvent	Yield[b] (%)
1	$Cu(OTf)_2$	AgOTf	Cs_2CO_3	DMSO	15
2	$Cu(OTf)_2$	AgOTf	K_3PO_4	DMSO	NR
3	$Cu(OTf)_2$	AgOTf	KOH	DMSO	trace
4	$Cu(OTf)_2$	AgOTf	t-BuOK	DMSO	32
5	$Cu(OTf)_2$	AgOTf	KF	DMSO	45
6	$Cu(OTf)_2$	AgOTf	KOAc	DMSO	18
7	$Cu(OTf)_2$	AgOTf	$KHCO_3$	DMSO	61
8	$Cu(OTf)_2$	AgOTf	Na_2CO_3	DMSO	43
9	$Cu(OTf)_2$	AgOTf	-	DMSO	trace
10	$Cu(OTf)_2$	AgOTf	K_2CO_3	DMSO	62
11	$Cu(OTf)_2$	AgOTf	K_2CO_3	PhMe	NR
12	$Cu(OTf)_2$	AgOTf	K_2CO_3	Anisole	NR
13	$Cu(OTf)_2$	AgOTf	K_2CO_3	DMF	trace
14	$Cu(OTf)_2$	AgOTf	K_2CO_3	NMP	58
15[c]	$Cu(OTf)_2$	AgOTf	K_2CO_3	DMSO	25

[a] Reaction conditions: **2-1a** (1 mmol), **2-2a** (0.5 mmol), base (1 mmol), [Cu] (0.75 mmol), [Ag] (0.5 mmol), 4Å MS (160 mg), solvent (2 mL), 120 ℃, 24 h, Ar. [b] Isolated yield. [c] no 4Å MS.

2.2.1.3 模型反应中温度和反应时间的优化

反应温度和反应时间是影响反应发生效果的重要因素，所以首先我们在相同条件下，分别升高和降低反应的温度对比反应效果如何，之后我们又分别延长和缩短反应的反应时间进行反应时间的优化筛选。优化结果显示，升高或降低温度产率都有所降低，缩短反应时间至 12 h，原料反应不完全，而延长反应时间对产率提高不大(Entries 1~4)。

表 2-5 温度时间对脱羧偶联反应的影响[a]

Table 2-5 Effects of temperature and time on decarboxylation reactions[a]

Entry	[Cu]	[Ag]	Base	Solvent	Yield[b] (%)

1[c]	$Cu(OTf)_2$	AgOTf	K_2CO_3	DMSO	34
2[d]	$Cu(OTf)_2$	AgOTf	K_2CO_3	DMSO	52
3[e]	$Cu(OTf)_2$	AgOTf	K_2CO_3	DMSO	28
4[f]	$Cu(OTf)_2$	AgOTf	K_2CO_3	DMSO	61

[a] Reaction conditions: **2-1a** (1 mmol), **2-2a** (0.5 mmol), base (1 mmol), [Cu] (0.75 mmol), [Ag] (0.5 mmol), 4Å MS (160 mg), solvent (2 mL), 120 °C, 24 h, Ar. [b] Isolated yield. [c] T=140 °C. [d] T=100 °C. [e] t =12 h. [f] t =36 h.

综上，通过条件筛选确定最优化反应条件为：邻硝基苯甲酸(1.0 mmol)、邻氨基苯甲酰胺(0.5 mmol)、K_2CO_3 (1.0 mmol)，$Cu(OTf)_2$ (0.75 mmol)，AgOTf (0.5 mmol)、4Å MS (160 mg)、DMSO (2 mL)，Ar 保护，反应温度 120 °C，反应时间为 24 h。

2.2.2 晶体数据

为了进一步确定产物的结构，了解对于芳胺 N 原子和酰胺 N 原子的选择性，我们培养了其单晶(CCDC 号 1875531)进行了 X 射线单晶衍射分析(晶体结构见图 2-1)，进一步确认其结构为芳香胺的选择性 N-芳基化产物。晶体数据信息见表 2-6

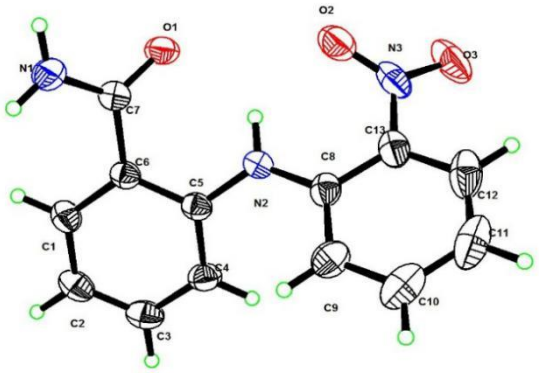


图 2-1 化合物 2-3a 的晶体结构

Fig. 2-1 X-Ray structure of **2-3a**

表 2-6 化合物 2-3a 的晶体数据

Table 2-6 Crystal data and structure refinement for compound **2-3a**

Identification code	mo_20180560-SL_0m
Empirical formula	$C_{13}H_{11}N_3O_3$
Formula weight	257.25
Temperature/K	173.0
Crystal system	hexagonal
Space group	P65
a/Å	10.1324(15)
b/Å	10.1324(15)
c/Å	20.891(3)

α/°	90
β/°	90
γ/°	120
Volume/Å^3	1857.4(6)
Z	6
ρcalcg/cm^3	1.380
μ/mm-1	0.101
F(000)	804.0
Crystal size/mm^3	0.28×0.15×0.12
Radiation	MoKα(λ= 0.71073)
2Θrange for data collection/°	4.642 to 53.238
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 11, -12 ≤ k ≤ 12, -24 ≤ l ≤ 26
Reflections collected	13660
Independent reflections	2483 [Rint = 0.0624, Rsigma = 0.0456]
Data/restraints/parameters	2483/142/174
Goodness-of-fit on F^2	1.039
Final R indexes [I>=2σ(I)]	R1 = 0.0404, wR2 = 0.0822
Final R indexes [all data]	R1 = 0.0598, wR2 = 0.0910
Largest diff. peak/hole / e Å^{-3}	0.15/-0.12
Flack parameter	-1(2)
CCDC number	1875531

2.2.3 最佳反应条件下底物扩展研究

将以上优化的反应条件用于各种含有不同取代基的邻硝基苯甲酸和邻氨基苯甲酰胺的脱羧偶联反应，探究该方法的普适性以实现目标化合物的结构多样化，其结果如表 2-7 所示。

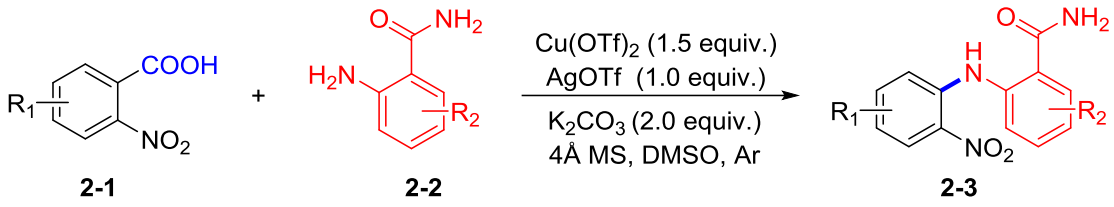
对于含有不同取代基的邻硝基苯甲酸，不管 4 位为给电子基团如甲氧基或甲基，还是吸电子基团如氯原子、氟原子或三氟甲基，反应都能在较低温度(100 °C)下顺利发生，得到 59~69%的分离产率(**2-3b**~**2-3f**)；特别是氯原子取代的底物只需 12 h 即可反应完全，得到 65%的产率(**2-3d**)。当 5 位为甲氧基和甲基取代时，结果与 4 位取代结果类似，产率分别为 58%(**2-3g**)和 55%(**2-3h**)；但为吸电子基如氯原子和氟原子取代时，反应时间需要延长至 36 h，分别得到 64%(**2-3i**)和 60%(**2-3j**)的产率。其它位置含有不同取代基时，产率为 26~56%(**2-3k**~**2-3m**)不等。值得注意的是，空间位阻效应对反应影响不大，如 6-甲基-2-硝基苯甲酸，只要将反应时间延长到 36 h，也可得到 55%的产率(**2-3n**)。

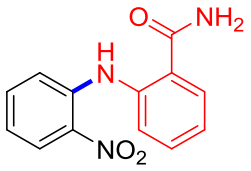
对于邻氨基苯甲酰胺，我们考察了在苯环和酰胺 N 上有取代基的底物对反应的影响。结果表明，N-甲基取代酰胺底物，在 100 °C 可顺利地进行该反应，得到 57%的产率(**2-3o**)；当苯环 4 位有甲基和氯取代也可进行该反应，在 100 °C

下分别反应 12 h 和 36 h，分别以 43%和 62%的产率得到对应的偶联产物(**2-3p**, **2-3q**)。

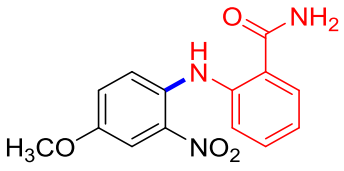
表 2-7 反应底物普适性研究[a]

Table 2-7 Evaluation of substrate scope[a]

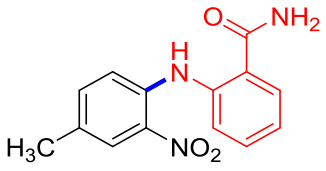




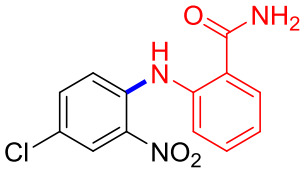
2-3a, 62%



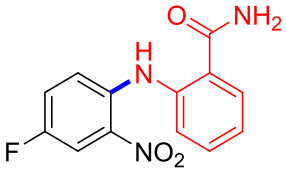
2-3b, 69%[c]



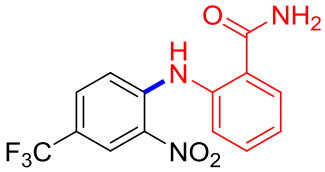
2-3c, 61%[c]



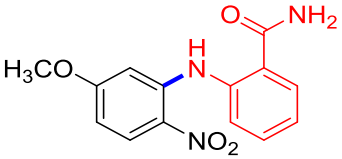
2-3d, 65%[d]



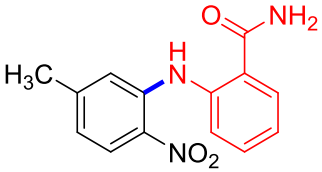
2-3e, 63%[c]



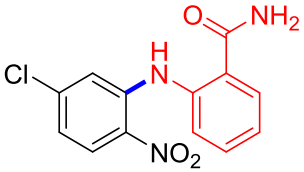
2-3f, 59%[c]



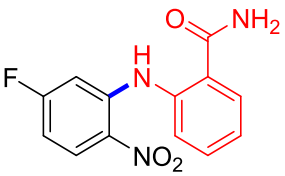
2-3g, 58%



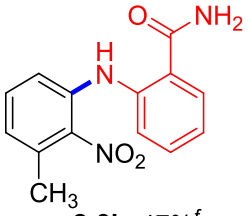
2-3h, 55%[c]



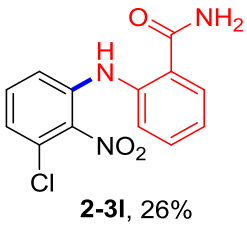
2-3i, 64%[d]



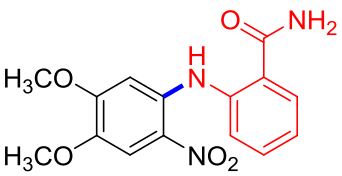
2-3j, 60%[d]



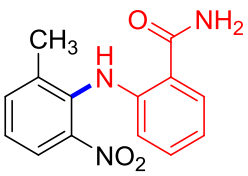
2-3k, 47%[f]



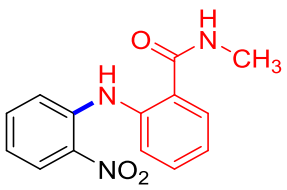
2-3l, 26%



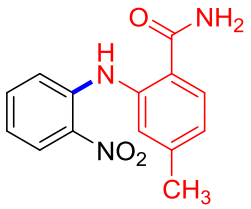
2-3m, 56%[d]



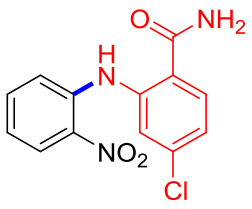
2-3n, 55%[e]



2-3o, 57%[c]



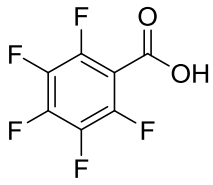
2-3p, 43%[d]



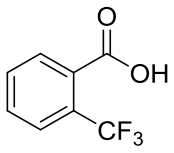
2-3q, 62%[e]

[a] Reaction conditions: **2-1** (1 mmol), **2-2** (0.5 mmol), $Cu(OTf)_2$ (0.75 mmol), AgOTf (0.5 mmol), K_2CO_3 (1 mmol), 4Å MS (160 mg), DMSO (2 mL), 120 °C, 24 h, Ar. [b] Isolated yield based on **2-2**. [c] 100 °C, 24h. [d] 100 °C, 12 h. [e] 100 °C, 36 h. [f] 120 °C, 36 h.

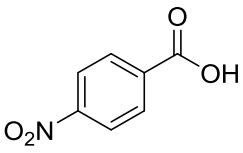
为了进一步研究底物适用性，我们拓展了邻位没有硝基取代的苯甲酸底物，如五氟苯甲酸、邻三氟甲基苯甲酸、对硝基苯甲酸、苯甲酸等，反应均不能发生，说明苯甲酸邻位的硝基是必需官能团。



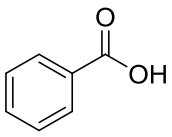
2-1o



2-1p



2-1q



2-1r

图 2-2 不能发生脱羧偶联反应的苯甲酸底物

Fig. 2-2 Carboxylic acid failed to undergo decarboxylation reactions

2.3 可能的反应机理推测

基于文献[61,155]提出的 Cu/Ag 共催化脱羧偶联反应的机理，我们提出了如下可能的反应机理(图 2-3)。首先，邻硝基苯甲酸在 K_2CO_3 作用下形成羧酸钾盐 I，在银盐的作用下形成邻硝基苯甲酸银 II，脱去一分子 CO_2 得到芳基银络合物 III，III 在二价铜盐作用下形成芳基铜络合物 IV，与邻氨基苯甲酰胺氧化加成形成中间体 V，最后还原消除得目标产物 VI。

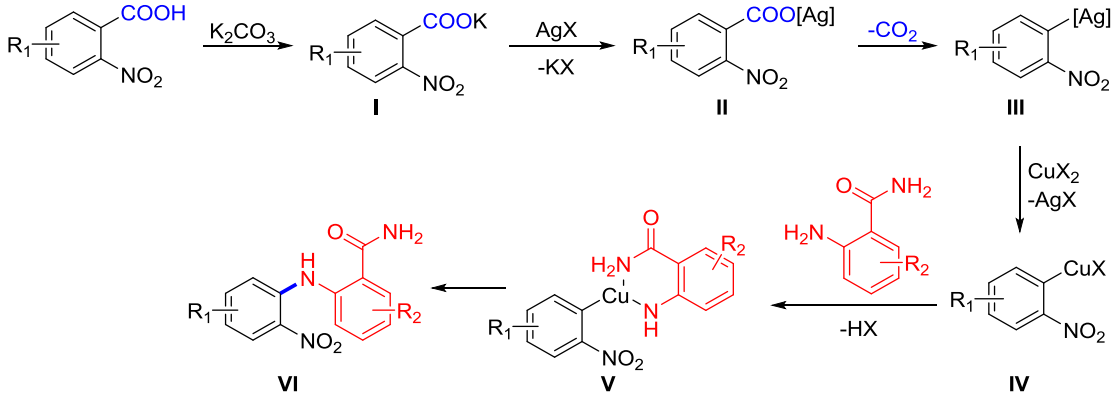


图 2-3 可能的反应机理

Fig. 2-3 Possible mechanism

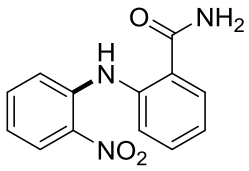
2.4 实验部分

2.4.1 目标化合物 2-3a~2-3q 的合成

将 10 mL 的反应管放入红外干燥箱干燥 30 min，抽真空冷却至室温后，加入 1.0 mmol **2-1a~2-1n**、0.5 mmol **2-2a~2-2d**、171.5 mg (0.75 mmol) $Cu(OTf)_2$、129 mg (0.5 mmol) AgOTf、138 mg (1.0 mmol)无水碳酸钾和 160 mg 4Å MS，抽真空 20 min，再充氩气，如此反复三次，在氩气保护下加入 2.0 mL 超干 DMSO。在表 2-6 中对应的温度和时间下反应。反应结束后，反应液冷却至室温，用短硅胶柱过滤，甲醇洗涤，滤液用旋转蒸发仪旋蒸除去甲醇，后水洗除去 DMSO，乙酸乙酯萃取，有机层加入无水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶柱层析分离得到目标产物 **2-3a~2-3q** [V(石油醚)：V(乙酸乙酯)＝2：1]。

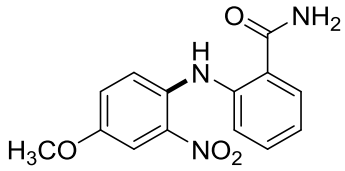
2.4.2 产物的表征数据

2-((2-nitrophenyl)amino)benzamide (**2-3a**)[156]



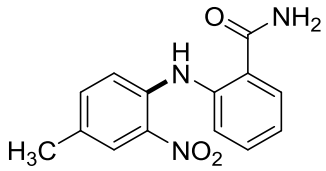
Yield 62%. m.p. 191.5～192.7 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.21 (s, 1H), 8.12 (dd, J＝8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.73 (dd, J＝7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.43~7.59 (m, 5H), 7.12 (t, J＝8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J＝8.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.5, 140.2, 139.8, 136.4, 136.1, 131.9, 129.6, 126.8, 124.9, 122.7, 120.6, 120.0, 118.4.

2-((4-methoxy-2-nitrophenyl)amino)benzamide (**2-3b**)



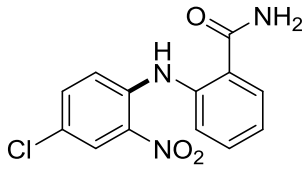
Yield 69%. m.p. 163.8～164.5 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.06 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72 (dd, J＝7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J＝2.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J＝9.6 Hz, 2H), 7.40 (t, J＝7.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J＝9.2, 3.2 Hz, 1H), 7.01 (td, J＝8.0, 0.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.8, 152.9, 141.7, 137.8, 133.2, 132.1, 129.7, 124.5, 122.8, 121.6, 121.4, 118.7, 108.5, 56.3. HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{14}H_{14}N_3O_4^+$ $(M+H)^+$ 288.09788, found 288.09775.

2-((4-methyl-2-nitrophenyl)amino)benzamide (**2-3c**)



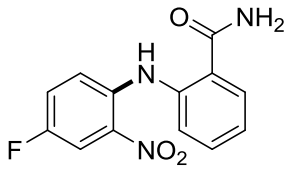
Yield 61%. m.p. 167.8～168.5 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40~7.47 (m, 4H), 7.07 (td, J＝8.4, 2.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.6, 140.8, 137.3, 137.0, 136.6, 132.0, 129.7, 129.6, 126.0, 124.1, 122.1, 119.8, 118.9, 20.1. HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{14}H_{14}N_3O_3^+$ $(M+H)^+$ 272.10297, found 272.10278.

2-((4-chloro-2-nitrophenyl)amino)benzamide (**2-3d**)[157]



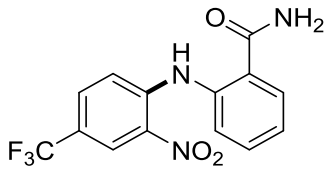
Yield 65%. m.p. 246.5～247.7 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.26 (s, 1H), 8.14 (d, J＝2.4 Hz, 2H), 7.74 (dd, J＝7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J＝8.8, 2.0 Hz, 2H), 7.45~7.55 (m, 3H), 7.15 (td, J＝8.0, 1.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.4, 139.7, 138.9, 136.4, 135.9, 132.0, 129.7, 125.8, 125.1, 123.2, 122.7, 120.8, 120.3.

2-((4-fluoro-2-nitrophenyl)amino)benzamide (**2-3e**)



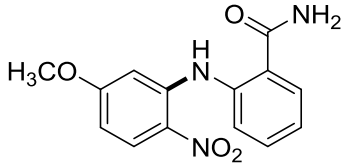
Yield 63%. m.p. 203.6～204.8 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.35 (s, 1H), 8.26 (dd, J＝9.6, 6.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (dd, J＝7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.52 (td, J＝8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.16~7.23 (m, 2H), 6.82 (td, J＝9.6, 2.4 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.6, 154.6 (J＝238.5 Hz), 140.6, 136.6 (J＝1.7 Hz), 136.4 (J＝8.6 Hz), 132.1, 129.7, 124.2 (J＝23.3 Hz), 124.2, 122.5, 121.0 (J＝7.7 Hz), 119.9, 112.5 (J＝26.6 Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ: -122.4. HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{13}H_{11}FN_3O_3^+$ $(M+H)^+$ 276.07790, found 276.07822

2-((2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)benzamide (**2-3f**)



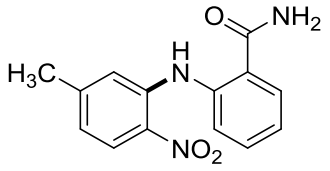
Yield 59%. m.p. 161.5～162.2 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84 (dd, J＝8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J＝7.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (t, J＝9.2 Hz, 2H), 7.53 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J＝7.2 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.1, 143.1, 138.5, 134.6, 132.1 (J＝3.2 Hz), 132.0, 129.7, 126.7, 124.6 (J＝4.2 Hz), 124.5, 124.0 (J＝269.4 Hz), 122.2, 118.9 (J＝33.4 Hz), 118.9. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ: -60.7. HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{14}H_{11}F_3N_3O_3^+$ $(M+H)^+$ 326.07470, found 326.07462.

2-((5-methoxy-2-nitrophenyl)amino)benzamide (**2-3g**)



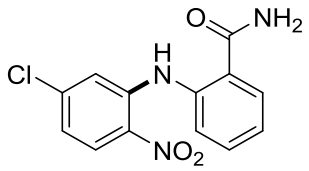
Yield 58%. m.p. 230.2～231.5 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.28 (s, 1H), 8.14 (d, J＝9.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72 (dd, J＝7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (td, J＝8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (td, J＝8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J＝2.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, J＝9.2, 2.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.3, 165.3, 142.7, 139.3, 131.8, 129.6, 129.5, 129.3, 126.2, 123.4, 121.7, 107.9, 99.7, 56.3. HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{14}H_{14}N_3O_4^+$ $(M+H)^+$ 288.09788, found 288.09784.

2-((5-methyl-2-nitrophenyl)amino)benzamide (**2-3h**)



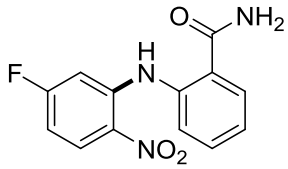
Yield 55%. m.p. 204.2～205.6 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.28 (s, 1H), 8.14 (d, J＝9.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.72 (dd, J＝7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (td, J＝8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J＝7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J＝2.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, J＝9.2, 2.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.3, 165.3, 142.7, 139.3, 131.8, 129.6, 129.5, 129.3, 126.2, 123.4, 121.7, 107.9, 99.7, 56.3. HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{14}H_{14}N_3O_3^+$ $(M+H)^+$ 272.10297, found 272.10318.

2-((5-chloro-2-nitrophenyl)amino)benzamide (**2-3i**)



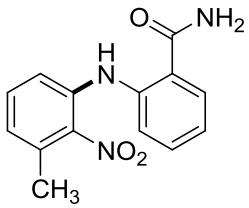
Yield 64%. m.p. 232.8～233.4 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.25 (s, 1H), 8.16 (d, J＝8.8 Hz, 2H), 7.75 (dd, J＝7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, J＝7.2 Hz, 1H), 7.52 (td, J＝14.0, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 7.20 (td, J＝8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J＝8.8, 2.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.2, 141.2, 140.9, 139.1, 134.6, 132.1, 129.7, 128.9, 126.1, 123.9, 121.5, 119.6, 116.8. HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{13}H_{11}ClN_3O_3^+$ $(M+H)^+$ 292.04835, found 292.04855.

2-((5-fluoro-2-nitrophenyl)amino)benzamide (**2-3j**)



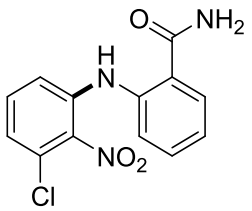
Yield 60%. m.p. 225.7～226.5 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.33 (s, 1H), 8.25 (dd, J＝9.6, 6.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (dd, J＝7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (dd, J＝8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.51 (td, J＝7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.15~7.22 (m, 2H), 6.82 (td, J＝7.6, 2.8 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 170.2, 166.5 (J＝251.7 Hz), 142.6 (J＝12.9 Hz), 139.0, 132.6 (J＝1.4 Hz), 132.1, 130.3 (J＝12.1 Hz), 129.6, 126.1, 123.9, 121.6, 107.6 (J＝24.5 Hz), 103.3 (J＝27.5 Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ: -100.9. HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{13}H_{11}FN_3O_3^+$ $(M+H)^+$ 276.07790, found 276.07800.

2-((3-methyl-2-nitrophenyl)amino)benzamide (**2-3k**)



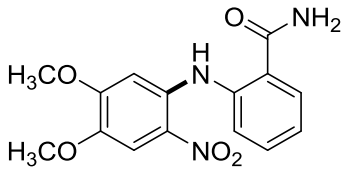
Yield 47%. m.p. 188.2～189.4 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35~7.43 (m, 3H), 7.23 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J＝6.0, 1H), 6.93 (t, J＝7.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 171.4, 144.0, 143.9, 135.4, 132.6, 132.1, 132.1, 129.7, 124.9, 120.2, 119.7, 119.2, 117.0, 18.2. HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{14}H_{14}N_3O_3^+$ $(M+H)^+$ 272.10297, found 272.10312.

2-((3-chloro-2-nitrophenyl)amino)benzamide (**2-3l**)



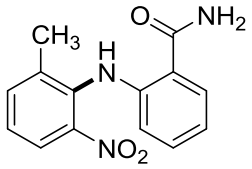
Yield 26%. m.p. 212.3～213.1 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.20 (s, 1H), 8.12 (d, J＝7.2 Hz, 2H), 7.73 (d, J＝7.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J＝6.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J＝6.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 7.72 (t, J＝7.2 Hz, 1H), 6.99 (t, J＝7.2 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.5, 140.2, 139.8, 136.4, 136.1, 131.9, 129.6, 126.8, 124.9, 122.8, 120.6, 120.0, 118.4. HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{13}H_{11}ClN_3O_3^+$ $(M+H)^+$ 292.04835, found 292.04865.

2-((4, 5-dimethoxy-2-nitrophenyl)amino)benzamide (2-3m)



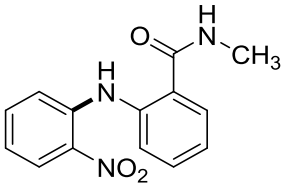
Yield 56%. m.p. 227.8～228.5 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71 (dd, J＝7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (t, J＝8.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J＝7.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.4, 156.2, 142.6, 140.2, 137.0, 133.0, 129.7, 128.0, 125.0, 122.6, 120.5, 107.6, 99.8, 56.4, 56.4. HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{15}H_{16}N_3O_5^+$ $(M+H)^+$ 318.10845, found 318.10834.

2-((6-methyl-2-nitrophenyl)amino)benzamide (**2-3n**)



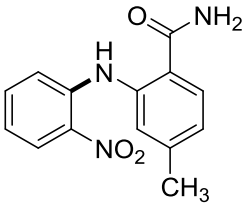
Yield 55%. m.p. 188.8～189.8 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.38 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J＝7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (t, J＝8.0 Hz, 1H), 7.23 (t, J＝8.4 Hz, 1H), 6.79 (t, J＝7.2 Hz, 1H), 6.24 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 171.5, 146.5, 145.6, 137.2, 136.3, 133.3, 132.6, 129.6, 125.4, 123.4, 118.4, 117.4, 114.0, 18.9. HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{14}H_{14}N_3O_3^+$ $(M+H)^+$ 272.10297, found 272.10306.

N-methyl-2-((2-nitrophenyl)amino)benzamide (**2-3o**)



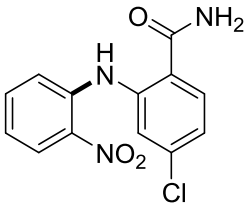
Yield 57%. m.p. 145.7～146.3 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.09 (s, 1H), 8.60 (d, J＝4.4 Hz, 1H), 8.13 (dd, J＝8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J＝8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (td, J＝8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J＝7.6 Hz, 2H), 7.45 (td, J＝8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (td, J＝7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.98 (td, J＝8.0, 1.2 Hz, 1H), 2.78 (d, J＝4.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 168.6, 139.9, 136.2, 136.1, 131.7, 129.2, 126.8, 125.6, 123.0, 120.7, 119.9, 118.3, 26.6. HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{14}H_{14}N_3O_3^+$ $(M+H)^+$ 272.10297, found 272.10315.

4-methyl-2-((2-nitrophenyl)amino)benzamide (**2-3p**)



Yield 43%. m.p. 170.2～171.3 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.31 (s, 1H), 8.12 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.97~7.01 (m, 1H), 6.93 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.6, 142.1, 140.5, 139.7, 136.6, 136.0, 129.7, 126.7, 123.4, 121.6, 120.6, 119.9, 118.7, 106.1, 21.5. HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{14}H_{14}N_3O_3^+$ $(M+H)^+$ 272.10297, found 272.10312.

4-chloro-2-((2-nitrophenyl)amino)benzamide (**2-3q**)



Yield 62%. m.p. 134.5～135.2 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.32 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (dd, J＝8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J＝2.8 Hz, 1H), 7.62 (td, J＝7.6, 1.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, J＝8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (td, J＝6.8, 2.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 169.9, 142.6, 138.4, 137.8, 136.6, 136.1, 131.4, 126.8, 121.3, 119.5, 118.7. HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{13}H_{11}ClN_3O_3^+$ $(M+H)^+$ 292.04835, found 292.04874.

2.5 本章小结

综上所述，我们建立了用 $Cu(OTf)_2$ 和 AgOTf 共催化取代邻氨基苯甲酰胺与取代邻硝基苯甲酸的选择性脱羧胺化的一种方法，以中等产率合成了 17 个二芳基胺类化合物，其中有 15 个为新化合物。该反应为取代邻氨基苯甲酰胺的选择性胺化提供了一种新思路，但存在一定的底物局限性，还需要进一步的研究。

第三章 α-酮酸与叠氮试剂的脱羧酰胺化反应研究

引言

羧酸化合物具有价廉、易得、稳定和低毒等特点，且广泛存在于自然界中。因此，以羧酸为原料通过脱羧偶联来构建 C-X 键吸引了众多合成化学家的目光，并在近些年得到了快速的发展。2002 年，Myers 等[24]首次报道了芳基羧酸和苯乙烯、丙烯酸酯的脱羧 Heck 偶联反应。随后，其它羧酸，如 α-氨基酸、α-酮酸、α, β-不饱和羧酸、炔酸等被报道应用于脱羧偶联反应中。值得注意的是，通过 α-酮酸的脱羧反应制备功能化酰基化合物具有重要的意义。自从首次报道钯催化芳基溴化物与 α-酮酸脱羧酰化反应以来，α-酮酸被作为一种新型的酰基阴离子试剂，目前已得到了广泛的研究。其中，应用最广泛的是通过过渡金属催化脱羧偶联反应构建 C-C 键的研究。然而，对于 α-酮酸与含氮化合物的脱羧交叉偶联形成 C-N 键的报道相对较少。

叠氮试剂在生物学、药学、材料学和化学等领域有着广泛的应用，特别是它作为活性中间体在有机合成领域中有非常高的应用价值。它可形成活拨的氮烯，可参与环加成反应、点击反应施陶丁格反应，可合成三氮唑类杂环，可作为特定官能团引入药物分子中。叠氮试剂作为氮源可与芳基卤化物在过渡金属催化下制备芳香胺类化合物，但是与羧酸类化合物的反应鲜有报道。2016 年，Ilangovan 等[62]报道了邻硝基或邻碘苯甲酸与叠氮试剂对甲苯磺酰基叠氮在碱 K_2CO_3 作用下得到一系列邻硝基或邻碘苯胺化合物，部分邻位 Br、Cl、F 或无取代的苯甲酸也可实现此反应。该反应无需金属催化，仅在碱的作用下即可实现芳香羧酸的脱羧胺化。

对于羧酸类化合物和叠氮试剂的脱羧胺化还需进一步研究，我们受到 Ilangovan 课题组的启发，设计利用叠氮试剂与 α-酮酸进行脱羧酰胺化反应。

3.1 实验试剂和仪器

表 3-1 主要实验试剂

Table 3-1 reagent of the experiment

名称	纯度	生产厂家
氢氧化钠	分析纯	光复科技发展有限公司
无水磷酸钾	分析纯	上海泰坦科技股份有限公司
吡啶	分析纯	Acros Organics
N,N-二甲基甲酰胺	分析纯	光复科技发展有限公司
浓盐酸	37%	光复科技发展有限公司
硅胶	200-300 目	青岛海洋化工厂分厂
石油醚	分析纯	光复科技发展有限公司

乙酸乙酯	分析纯	光复科技发展有限公司
二氧化硒	分析纯	北京伊诺凯科技有限公司
叠氮磷酸二苯酯(DPPA)	分析纯	Adamas beta
苯甲酰甲酸	分析纯	Adamas beta
2-噻吩乙醛酸	分析纯	天津希恩思生化科技有限公司
4-甲氧基苯乙酮	分析纯	北京伊诺凯科技有限公司
4-溴苯乙酮	分析纯	北京伊诺凯科技有限公司
4-三氟甲基苯乙酮	分析纯	北京伊诺凯科技有限公司
3-甲基苯乙酮	分析纯	北京伊诺凯科技有限公司
3-氟苯乙酮	分析纯	北京伊诺凯科技有限公司
2-溴苯乙酮	分析纯	北京伊诺凯科技有限公司
3,4-二甲基苯乙酮	分析纯	北京伊诺凯科技有限公司
2,4-二氯苯乙酮	分析纯	北京伊诺凯科技有限公司
α-萘乙酮	分析纯	北京伊诺凯科技有限公司
β-萘乙酮	分析纯	北京伊诺凯科技有限公司

表 3-2 主要实验仪器

Table 3-2 Experimental apparatus

名称	型号	生产厂家
核磁共振仪(NMR)	Bruker Avance III HD 400	瑞士布鲁克
电子分析天平	AL104	瑞士梅特勒
紫外分析仪	ZF-2 型三用紫外仪	上海安亭电子仪器厂

3.2 酮酸原料的合成

芳基乙酮酸是许多天然产物和药物分子中的重要结构单元，如合成含氧杂环化合物的关键中间体，作为手性合成具有生物活性的天然产物的底物。此外，一些含有羰基和羧基官能团的天然产物已被证实具有潜在的药物应用价值。因此，这种 α-酮酸是一种重要的合成原料。目前有很多基于环丙醇的合成方法，其中也发现了已经比较完善的方法。2008 年，美国的 Reddy 课题组[158]报道了一种以苯乙酮为原料合成 α-酮酸的方法。苯甲酰甲酸(**3-2a**)，2-噻吩乙醛酸(**3-2t**)是从试剂公司购买，其他酮酸均是按照如下路线合成。具体合成路线如下(图 3-1)

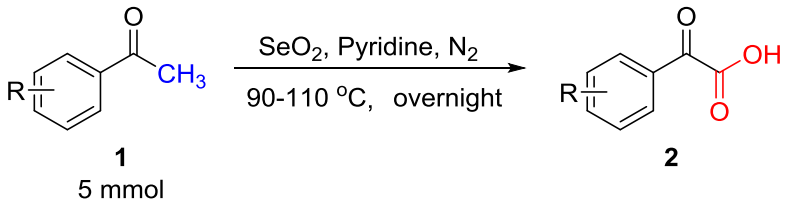


图 3-1 α-酮酸的制备

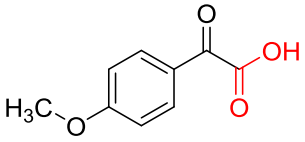
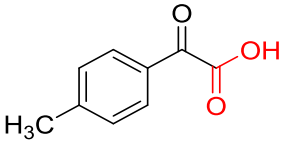
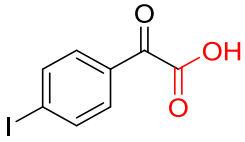
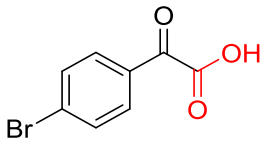
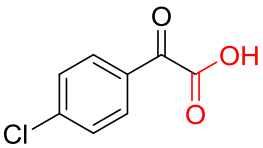
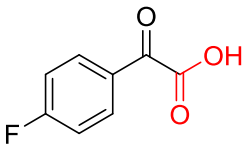
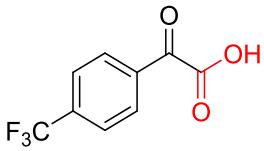
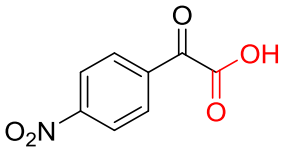
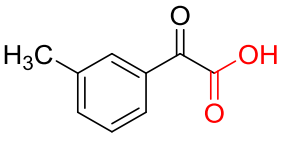
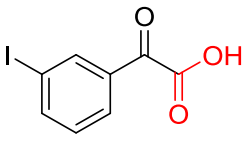
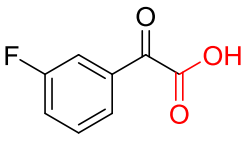
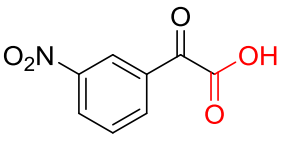
Fig.3-1 Preparation of α-keto acid

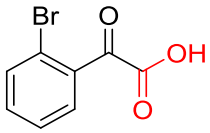
制备 α-酮酸(**3-2b~3-2s**)的基本操作步骤：

1. 将 25 mL 的反应管放入红外干燥箱干燥 30 min，抽真空冷却至室温后，加入取代苯乙酮(**3-1b~3-1s**, 5.0 mmol)和二氧化硒(SeO_2, 0.835g, 7.5 mmol, 1.5 equiv.)，抽真空 20 min，再充氮气，如此反复三次，在氮气保护下加入 10.0 mL 超干吡啶(如果原料酮是液体，则在加入溶剂吡啶后再加入原料酮)。
2. 将反应液置于 110 °C 下搅拌 1 h，然后将加热盘温度降至 90 °C，继续搅拌反应 4 h，并通过 TLC 监测反应进度。
3. 待反应完成后，使用漏斗过滤含有沉淀硒的溶液，并用乙酸乙酯(50ml)洗涤残余物。
4. 向滤液中加入 1N HCl (20 mL)以中和溶剂吡啶，分离有机相，用乙酸乙酯(3×50mL)萃取水相。
5. 将有机相合并用 1N NaOH (50ml)处理，分离水相。用水(25ml)萃取有机层，合并水相，并用 1N HCl 酸化水相至 pH 约 1.5。
6. 用乙酸乙酯(3×50ml)萃取已酸化的水相，合并有机相，用无水 Na_2SO_4 干燥，浓缩。硅胶柱层析分离得到目标产物 **3-2b~3-2s** [V(石油醚)：V(乙酸乙酯)＝1：9]。(具体结构见表 3-3)

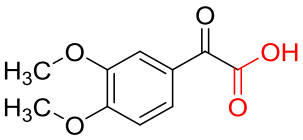
表 3-3 α-酮酸的制备[a]

Table 3-3 Preparation of α-keto acid [a]

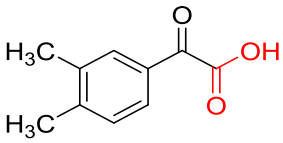
 **3-2b**, 75%	 **3-2c**, 83%	 **3-2d**, 64%
 **3-2e**, 71%	 **3-2f**, 75%	 **3-2g**, 72%
 **3-2h**, 42%	 **3-2i**, 55%	 **3-2j**, 81%
 **3-2k**, 83%	 **3-2l**, 88%	 **3-2m**, 49%



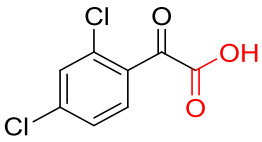
3-2n, 73%



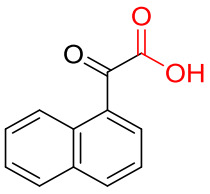
3-2o, 82%



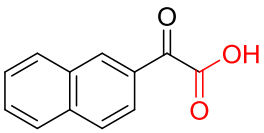
3-2p, 78%



3-2q, 73%



3-2r, 84%



3-2s, 80%

[a] Reaction conditions: **3-1** (5.0 mmol), Selenium dioxide (7.5 mmol), Pyridine (10 mL), 90-110 °C, 4 h.

3.3 结果与讨论

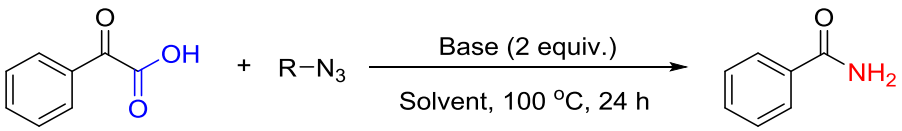
3.3.1 反应条件的优化

3.3.1.1 模型反应中叠氮试剂的优化

为了筛选出最优的反应条件，我们选择苯甲酰甲酸(**3-2a**)和不同的叠氮试剂，在 K_2CO_3 作碱，DMF 作反应溶剂，100 °C 的反应条件下，探索了叠氮试剂对脱羧胺化反应的影响(Entries 1~3)，结果表明使用叠氮试剂 DPPA 可得到产物 **3-3a**，分离产率为 75%，而使用叠氮试剂对甲苯磺酰叠氮(TsN_3)只有痕量的产物，使用叠氮试剂三甲基硅叠氮($TMSN_3$)没有目标产物生成。

表 3-4 叠氮试剂对脱羧胺化反应的影响[a]

Table 3-4 Effect of azide reagent on decarboxylamination reactions[a]



3-2a **3-3a**

Entry	R-N_3	Base	Solvent	Yield[b] (%)
1	DPPA	K_2CO_3	DMF	75
2	TsN_3	K_2CO_3	DMF	trace
3	$TMSN_3$	K_2CO_3	DMF	NR

[a] Reaction conditions: **3-2a** (0.5 mmol), Azide reagent (1.0 mmol), base (1.0 mmol), solvent (2 mL), 100 °C, 24 h.

[b] Isolated yield.

3.3.1.2 模型反应中叠氮试剂(DPPA)用量的优化

在确定了最优的叠氮试剂后，我们对叠氮试剂的用量进行了筛选，用量分别减少和增加到 1.2 和 3 倍当量(Entries 1~2)，结果表明无论是减少还是增加 DPPA 的用量，产率都有所下降，所以 2 倍当量是最优的用量。

表 3-5 DPPA 的用量对脱羧胺化反应的影响[a]

Table 3-5 Effect of the amount of DPPA on decarboxylamination reaction

Entry	R-N_3	Base	Solvent	Yield[b] (%)
1[c]	DPPA	K_2CO_3	DMF	70
2[d]	DPPA	K_2CO_3	DMF	66

[a] Reaction conditions: **3-2a** (0.5 mmol), base (1.0 mmol), solvent (2 mL), 100 °C, 24 h. [b] Isolated yield. [c] DPPA (0.6 mmol). [d] DPPA (1.5 mmol).

3.3.1.3 模型反应中碱和溶剂的优化

在确定了最优的叠氮试剂以及用量后，我们对碱和溶剂进行了筛选，考察了 Cs_2CO_3、K_3PO_4、$NaHCO_3$ 等对反应的影响，其中，K_3PO_4 效果最佳(Entries 1~3)。接着，我们筛选了不同的溶剂，包括 DMSO、NMP、H_2O 以及混合溶剂 DMF:H_2O(1:1)，其中以 H_2O、DMF:H_2O(1:1)作溶剂时不发生该反应，结果表明以 DMF 作溶剂效果最好(Entries 4~7)。

表 3-6 碱以及溶剂对脱羧胺化反应的影响[a]

Table 3-6 Effect of bases and solvents on decarboxylamination reactions[a]

Entry	R-N_3	Base	Solvent	Yield[b] (%)
1	DPPA	Cs_2CO_3	DMF	77
2	DPPA	K_3PO_4	DMF	91
3	DPPA	$NaHCO_3$	DMF	73
4	DPPA	K_3PO_4	DMSO	75
5	DPPA	K_3PO_4	NMP	58
6	DPPA	K_3PO_4	H_2O	NR
7	DPPA	K_3PO_4	DMF:H_2O(1:1)	NR

[a] Reaction conditions: **3-2a** (0.5 mmol), DPPA (1.0 mmol), base (1.0 mmol), solvent (2 mL), 100 °C, 24 h. [b] Isolated yield.

3.3.1.4 模型反应中温度时间的优化

反应温度和反应时间是影响反应发生效果的重要因素，所以首先我们在相同条件下，分别升高和降低反应的温度对比反应效果如何，之后我们又分别延长和缩短反应的反应时间进行反应时间的优化筛选。优化结果显示，升高或降低温度产率都有所降低，缩短反应时间至 12 h，原料反应不完全，而延长反应时间对产率提高不大(Entries 1~4)。

表 3-7 温度时间对脱羧胺化反应的影响[a]

Table 3-7 Effect of temperature and time on decarboxylamination reactions[a]

Entry	R-N_3	Base	Solvent	Yield[b] (%)
1[c]	DPPA	K_3PO_4	DMF	78
2[d]	DPPA	K_3PO_4	DMF	71
3[e]	DPPA	K_3PO_4	DMF	76

4[f]	DPPA	K_3PO_4	DMF	70

[a] Reaction conditions: **3-2a** (0.5 mmol), DPPA (1.0 mmol), base (1.0 mmol), solvent (2 mL). [b] Isolated yield. [c] T=110 °C. [d] T=80 °C. [e] t = 12 h. [f] t=36 h.

综上，通过条件筛选确定最优化反应条件为：苯甲酰甲酸(0.5 mmol)、DPPA (1.0 mmol)、K_3PO_4 (1.0 mmol)、DMF (2 mL)，反应温度 100 °C，反应时间为 24 h。

3.3.2 最佳反应条件下底物扩展研究

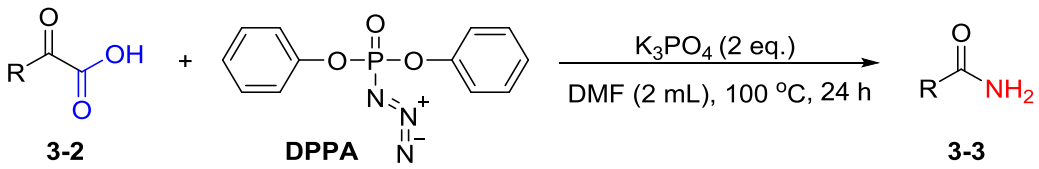
将以上优化的反应条件用于各种含有不同取代基的 α-酮酸类底物与 DPPA 的脱羧胺化反应，探究该方法的普适性以实现目标化合物的结构多样化，其结果如表 3-8 所示。

对于含有不同取代基的 α-酮酸，不管 4 位为给电子基团如甲氧基或甲基，还是吸电子基团如碘原子、溴原子、氯原子、氟原子或三氟甲基以及强吸电子基团硝基，反应都能顺利发生，得到 72~92%的分离产率(**3-3b**~**3-3i**)；其中当 4 位是碘原子和溴原子取代时，需增加 DPPA 的用量至 3 倍当量，可分别得到 85% (**3-3d**) 和 80% (**3-3e**)的产率，当 4 位是三氟甲基和硝基取代时在最优反应时间下反应不完全，延长反应时间至 48 h，可分别得到 72% (**3-3h**)和 80% (**3-3i**)的产率。当 3 位为甲基、碘原子、氟原子和硝基取代时，结果与 4 位取代结果类似，得到 71~93% 的分离产率(**3-3j**~**3-3m**)；其中当 3 位是碘原子和硝基取代时在最优反应时间反应不完全，延长反应时间至 48 h，可分别得到 71% (**3-3k**)和 75% (**3-3m**)的产率。值得注意的是，空间位阻效应对反应影响不大，如 2-溴苯甲酰甲酸，在最优条件下可得到 78%的产率(**3-3n**)。当苯环 3、4 位同时被给电子基团甲氧基和甲基取代时，反应也可顺利发生，分别得到 78% (**3-3o**)和 79% (**3-3p**)的产率，其中 3, 4 位被甲基取代时，需要增加 DPPA 的用量至 3 倍当量才可反应充分。当苯环 2、4 位同时被氯原子取代时，反应也可顺利发生，得到 78% (**3-3q**)的产率。

在考察了苯环上有不同取代基底物的适用性之后，我们又考察了萘环的适用性，结果表明萘环上不论是在 α 位还是在 β 位上都可顺利进行反应，分别得到 85% (**3-3r**)和 78% (**3-3s**)的产率，其中 β-萘乙醛酸在最优反应时间反应不完全，延长反应时间至 48 h 时反应充分。最后，我们考察了杂环的适用性，2-噻吩乙醛酸在最优条件下可顺利进行反应，得到 93% (**3-3t**)的产率。

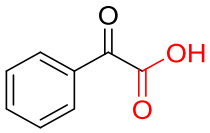
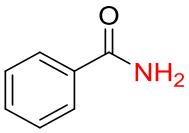
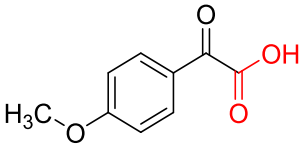
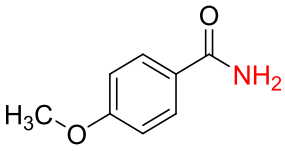
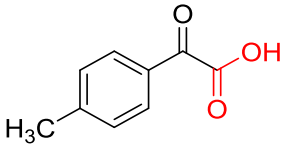
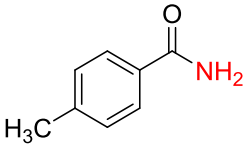
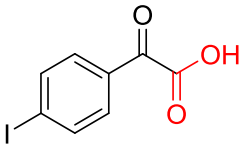
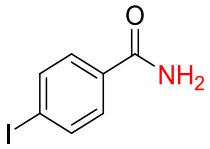
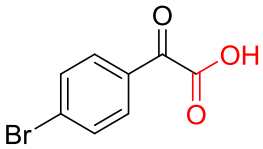
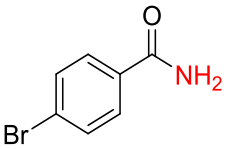
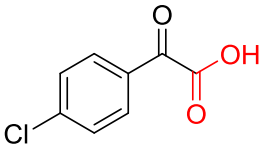
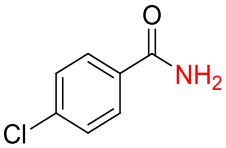
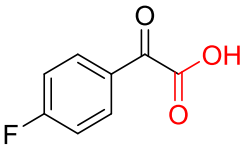
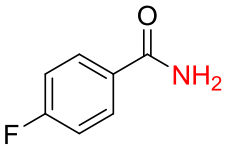
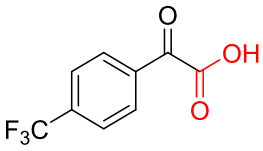
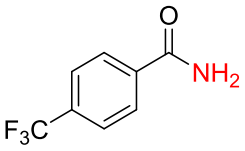
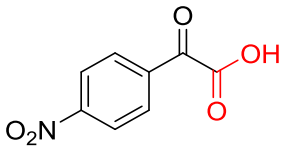
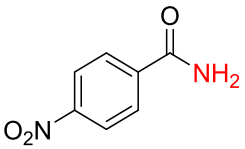
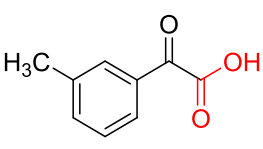
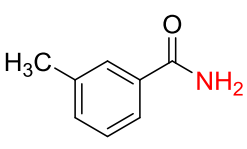
表 3-8 反应底物普适性研究[a]

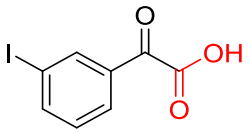
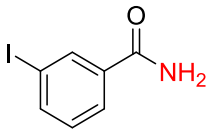
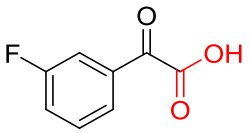
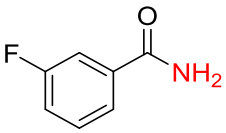
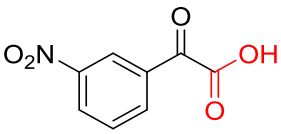
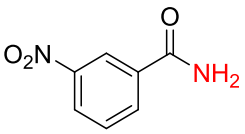
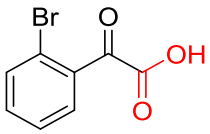
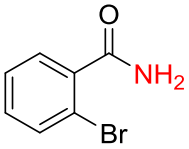
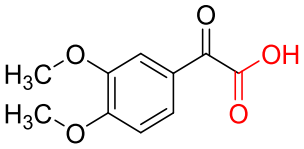
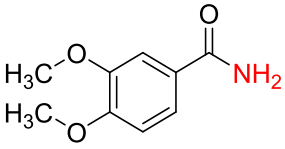
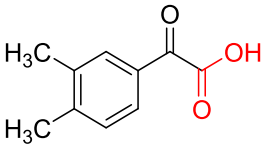
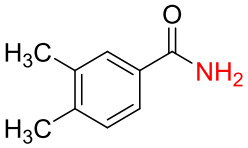
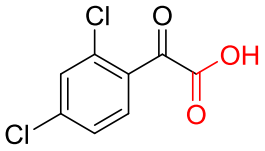
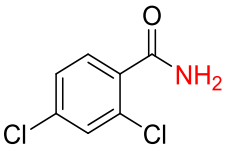
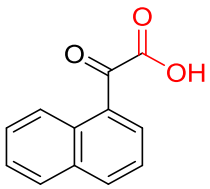
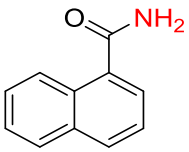
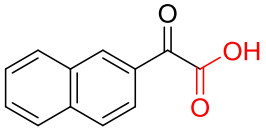
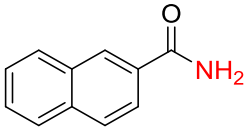
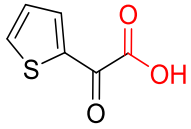
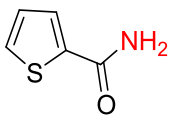
Table 3-8 Evaluation of substrate scope[a]



3-2 DPPA **3-3**

Entry	**3-2**	Product	Compd.	Yield[b] (%)

1			**3-3a**	91
2			**3-3c**	90
3			**3-3c**	92
4			**3-3d**	85[c]
5			**3-3e**	80[c]
6			**3-3f**	79
7			**3-3g**	95
8			**3-3h**	72[d]
9			**3-3i**	80[d]
10			**3-3j**	87

11			**3-3k**	71[d]
12			**3-3l**	93
13			**3-3m**	75[d]
14			**3-3n**	78
15			**3-3o**	78
16			**3-3p**	79[c]
17			**3-3q**	78
18			**3-3r**	85
19			**3-3s**	78[d]
20			**3-3t**	93

[a] Reaction conditions: **3-2** (0.5 mmol), DPPA (1.0 mmol), K_3PO_4 (1.0 mmol), DMF (2 mL), 100 °C, 24 h. [b] Isolated yield. [c] DPPA (1.5 mmol). [d] t = 48 h.

3.4 扩大量实验

在该催化体系下，我们将 10 mmol 的苯甲酰甲酸与 20 mmol 的 DPPA 与 20 mL 的 DMF 中在 100 °C 下反应 24 个小时进行扩大量实验该反应可以顺利发生并以 81%的产率获得目标产物，这为工业生产提供了参考。

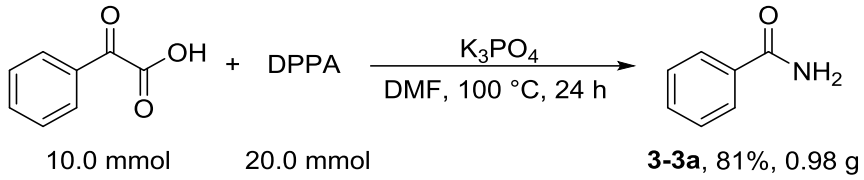


图 3-2 扩大量实验

Fig. 3-2 Large-scale reaction

3.5 可能的反应机理推测

为阐明该反应的可能机理，我们做了一些控制实验以验证反应机理。首先，为了验证反应是否是自由基机理，我们进行了自由基抑制实验(图 3-3)。在最优反应条件下，分别加入两倍当量的自由基抑制剂 2, 2, 6, 6-四甲基-1-氧基哌啶(TEMPO)和 2，6-双(1, 1-二甲基乙基)-4-甲基苯酚(BHT)，反应仍可得到 91%产率的产物苯甲酰胺。这个结果表明，该反应不经历自由基过程，不是自由基机理。

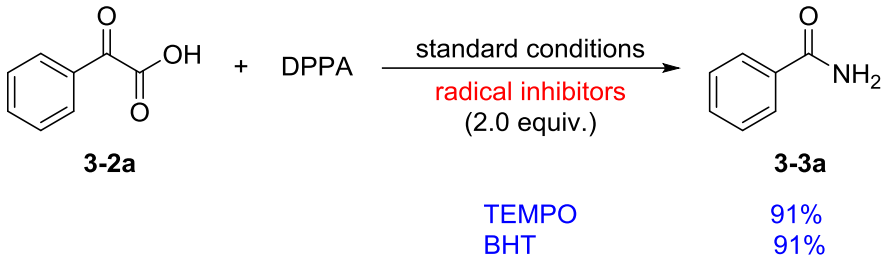


图 3-3 自由基机理验证实验

Fig. 3-3 Verification experiment for free radical mechanism

因此我们认为该反应是通过一个异氰酸酯中间体进行的，我们提出了如下可能的反应机理(图 3-4)。首先，苯甲酰甲酸在碱的作用下形成羧酸负离子 **I**，**I** 与 DPPA 作用形成酰基叠氮中间体 **II**，**II** 在加热条件下失去一分子 N_2 形成氮宾中间体 **III**，**III** 进行分子内重排形成苯甲酰异氰酸酯中间体 **IV**，**IV** 水解失去一分子 CO_2 得到产物苯甲酰胺。

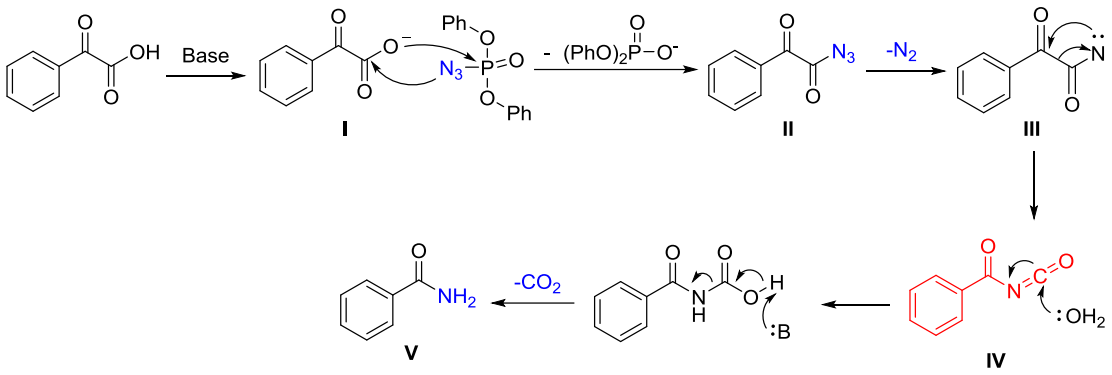


图 3-4 可能的反应机理

Fig. 3-4 Possible mechanism

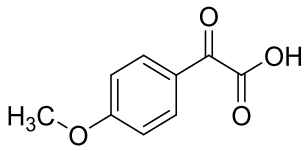
3.6 实验部分

3.6.1 目标化合物 3-3a~3-3t 的合成

向 10 mL 的反应管中加入 0.5 mmol **3-2a~3-2t**、1.0 mmol DPPA、212 mg(1.0 mmol) K_3PO_4 和 2.0 mL DMF。在表 3-8 中对应的温度和时间下反应。反应结束后，反应液冷却至室温，用乙酸乙酯(3×15mL)萃取，后水洗除去 DMF，有机层加入无水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶柱层析分离得到目标产物 **3-3a~3-3t** [V(石油醚)：V(乙酸乙酯)＝2：1]。

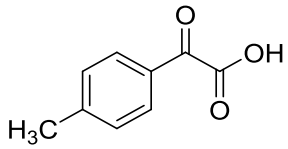
3.6.2 原料的表征数据

2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoacetic Acid (3-2b) [88]



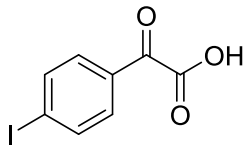
Yield 75%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.85 (d, J＝7.2 Hz, 2H), 7.01 (d, J＝6.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).

2-(4-methylphenyl)-2-oxoacetic Acid (3-2c) [88]



Yield 83%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 14.59 (br s, 1H), 7.84 (d, J＝8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J＝8.4 Hz, 2H).

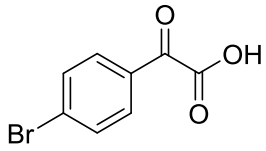
2-(4-iodophenyl)-2-oxoacetic Acid (3-2d) [168]



Yield 64%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.82 (dt, J＝8.4, 1.6 Hz, 2H),

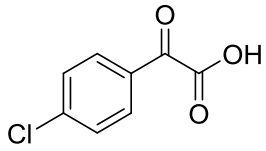
7.72(dt, *J*＝8.4, 1.6 Hz, 2H).

2-(4-Bromophenyl)-2-oxoacetic Acid (**3-2e**) [88]



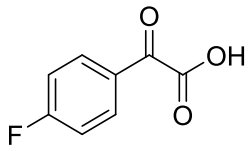
Yield 71%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.81 (d, *J*＝8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, *J*＝8.4 Hz, 2H).

2-(4-Chlorophenyl)-2-oxoacetic Acid (**3-2f**) [88]



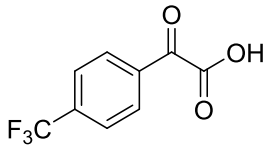
Yield 75%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.89 (d, *J*＝8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*＝8.4 Hz, 2H).

2-(4-fluorophenyl)-2-oxoacetic Acid (**3-2g**) [89]



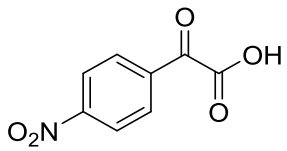
Yield 72%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 14.40 (br s, 1H), 8.07~8.02 (m, 2H), 7.48~7.42 (m, 2H).

2-(4-trifluoromethylphenyl)-2-oxoacetic Acid (**3-2h**) [88]



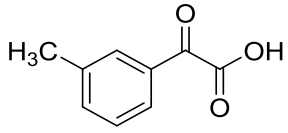
Yield 42%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.65 (br s, 1H), 8.16 (t, *J*＝8.0 Hz, 2H), 7.97 (d, *J*＝8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*＝8.4 Hz, 1H).

2-(4-nitrophenyl)-2-oxoacetic Acid (**3-2i**) [158]



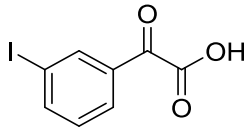
Yield 55%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 14.45 (br s, 1H), 8.08~8.02 (m, 2H), 7.48~7.43 (m, 2H).

2-(3-methylphenyl)-2-oxoacetic Acid (**3-2j**) [87]



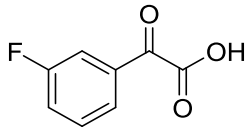
Yield 81%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 14.48 (br s, 1H), 7.74~7.73 (m, 2H), 7.53~7.49 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

2-(3-iodophenyl)-2-oxoacetic Acid (**3-2k**) [169]



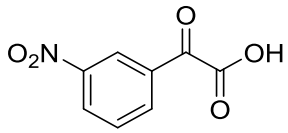
Yield 83%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.23 (t, J=1.6 Hz, 1H), 8.13 (ddd, J=7.6, 1.2, 0.8 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J=7.6, 1.2, 0.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.6 Hz, 1H).

2-(3-fluorophenyl)-2-oxoacetic Acid (**3-2l**) [170]



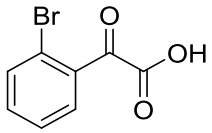
Yield 88%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 14.40 (br s, 1H), 7.81 (dt, J=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (dt, J=9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.70~7.61 (m, 2H).

2-(3-nitrophenyl)-2-oxoacetic Acid (**3-2m**) [171]



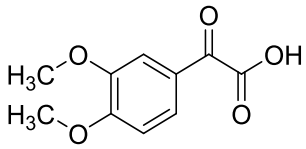
Yield 49%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.69 (s, 1H), 8.61 (t, J=2.0 Hz, 1H), 8.46 (dq, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.34 (dt, J=8.0, 1.2, 0.8 Hz, 1H), 7.81 (t, J=8.0 Hz, 1H).

2-(2-Bromophenyl)-2-oxoacetic Acid (**3-2n**) [170]



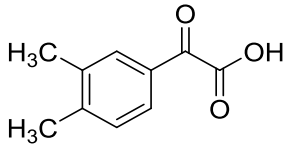
Yield 73%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.74 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (td, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (td, J=8.0, 2.0 Hz, 1H).

2-(3, 4-Dimethoxyphenyl)-2-oxoacetic Acid (**3-2o**) [172]



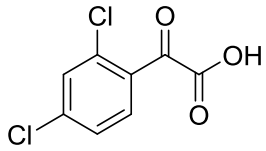
Yield 82%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

2-(3, 4-Dimethylphenyl)-2-oxoacetic Acid (**3-2p**) [173]



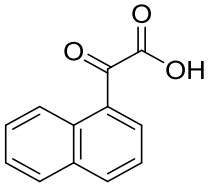
Yield 78%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.64 (d, J＝10.4 Hz, 2H), 7.23 (dd, J＝7.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

2-(2, 4-Dichlorophenyl)-2-oxoacetic Acid (**3-2q**) [158]



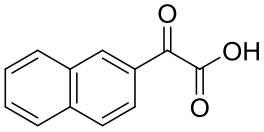
Yield 73%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.55 (s, 1H), 7.83 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J＝8.4, 2.0 Hz, 1H).

1-naphthal-2-oxoacetic Acid (**3-2r**) [87]



Yield 84%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.98 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J＝8.0 Hz, 2H), 8.01 (dd, J＝8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.66~7.56 (m, 3H).

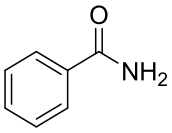
2-naphthal-2-oxoacetic Acid (**3-2s**) [88]



Yield 80%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.98 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J＝8.0 Hz, 2H), 8.01 (dd, J＝8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.66~7.62 (m, 1H), 7.61~7.56 (m, 2H).

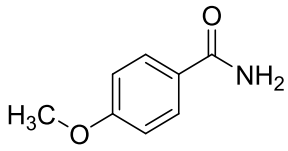
3.5.3 产物的表征数据

Benzamide (**3-3a**) [160]



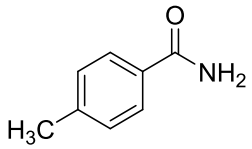
Yield 91%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.98 (s, 1H), 7.90~7.87 (m, 2H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.47~7.43 (m, 2H), 7.37 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 168.4, 134.7, 131.7, 128.7, 127.9.

4-Methoxybenzamide (**3-3b**) [159]



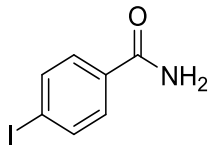
Yield 90%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.86 (dt, J＝9.6, 3.6 Hz, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.98 (dt, J＝9.6, 2.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 167.9, 162.0, 129.8, 127.0, 113.8, 55.8.

4-Methylbenzamide (**3-3c**) [159]



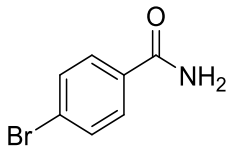
Yield 92%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, J＝8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J＝8.0 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 168.3, 141. 5, 132.0, 129.2, 128.0, 21.4.

4-Iodobenzamide (**3-3d**) [159]



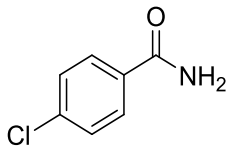
Yield 85%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.03 (s, 1H), 7.84 (d, J＝8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J＝8.4 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 167.7, 137.6, 134.2, 129.9, 99.4.

4-Bromobenzamide (**3-3e**) [159]



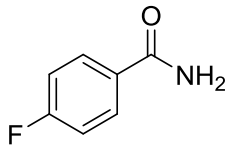
Yield 80%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.05 (s, 1H), 7.82 (dt, J＝9.2, 2.4 Hz, 2H), 7.67 (dt, J＝9.2, 2.4 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 167.4, 133.9, 131.7, 130.1, 125.5.

4-Chlorobenzamide (**3-3f**) [159]



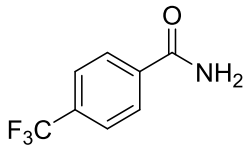
Yield 79%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.05 (s, 1H), 7.89 (dt, J＝9.2, 2.4 Hz, 2H), 7.52 (dt, J＝9.2, 2.4 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 167.3, 136.5, 133.5, 129.9, 128.8.

4-Fluorobenzamide (**3-3g**) [159]



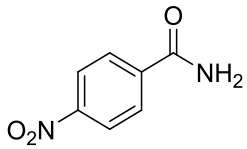
Yield 95%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.00 (s, 1H), 7.97~7.92 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.31~7.25 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 167.3, 164.4 (J＝246.8 Hz), 131.2 (J＝2.9 Hz), 130.6 (J＝9.0 Hz), 115.5 (J＝21.6 Hz).

4-Trifluoromethylbenzamide (**3-3h**) [162]



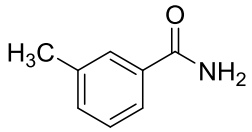
Yield 72%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.24 (s, 1H), 8.11 (d, J＝8.0 Hz, 2H), 7.88 (d, J＝8.0 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 167.2, 138.6 (J＝0.9 Hz), 131.6 (J＝31.7 Hz), 128.8, 125.8 (J＝3.8 Hz), 123.1.

4-Nitrobenzamide (**3-3i**) [161]



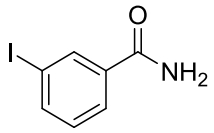
Yield 80%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.29 (d, J＝8.8 Hz, 3H), 8.09 (d, J＝8.9 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 166.3, 149.1, 140.0, 128.9, 123.5.

3-Methylbenzamide (**3-3j**) [160]



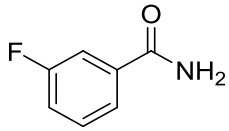
Yield 87%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.96 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (td, J＝4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J＝5.2, 0.8 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 2.40 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 168.5, 137.9, 134.7, 132.2, 128.5, 125.1, 21.4.

3-Iodobenzamide (**3-3k**) [165]



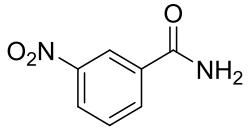
Yield 71%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.85 (s, 1H), 7.64 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43~7.40 (m, 2H), 7.36~7.32 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 169.5, 139.8, 133.2, 131.1, 129.0, 128.0, 119.1.

3-Fluorobenzamide (**3-3l**) [166]



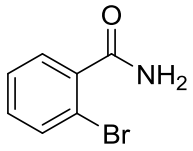
Yield 93%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.07 (s, 1H), 7.73 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.67 (dt, J＝10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.54~7.48 (m, 2H), 7.37 (td, J＝8.4, 2.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 166.9 (J＝2.4 Hz), 162.4 (J＝242.5 Hz), 137.2 (J＝6.6 Hz), 130.8 (J＝7.9 Hz), 124.1 (J＝2.7 Hz), 118.6 (J＝21.1 Hz), 114.7 (J＝22.4 Hz).

3-Nitrobenzamide (**3-3m**) [167]



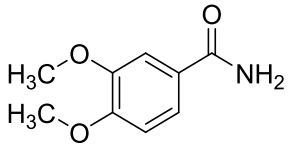
Yield 75%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.43 (s, 1H), 7.36~7.29 (m, 2H), 7.00 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 150.6, 149.2, 130.4, 120.4, 110.2, 107.5.

2-Bromobenzamide (**3-3n**) [159]



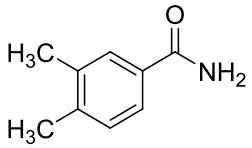
Yield 78%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.86 (s, 1H), 7.64 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44~7.40 (m, 2H), 7.37~7.30 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 169.5, 139.8, 133.2, 131.1, 129.0, 128.0, 119.1.

3, 4-Dimethoxybenzamide (**3-3o**) [162]



Yield 78%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.90 (s, 1H), 7.49 (d, J＝8.0 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.82 (d, J＝5.6 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 167.9, 151.7, 148. 6, 127.0, 121.2, 111.4, 111.2, 56.0.

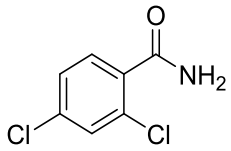
3, 4-Dimethylbenzamide (**3-3p**) [161]



Yield 79%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.84 (s, 1H), 7.67 (d, J＝1.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J＝7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 6H);

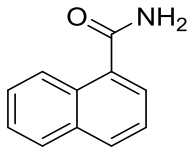
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 168.4, 140.2, 136.5, 132.3, 129.7, 129.1, 125.4, 19.9, 19.8.

2, 4-Dichlorobenzamide (**3-3q**) [163]



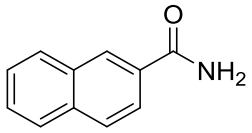
Yield 78%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.93 (s, 1H), 7.67 (d, J＝1.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J＝1.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 167.7, 136.5, 134.7, 131.4, 130.5, 129.6, 127.7.

α-Naphthalamide (**3-3r**) [164]



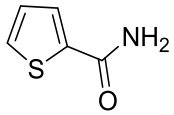
Yield 85%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.36 (dd, J＝6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.05~7.99 (m, 3H), 7.96 (dd, J＝7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J＝1.6 Hz, 1H), 7.62~7.55 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 171.1, 135.1, 133.7, 130.2, 130.1, 128.6, 127.1, 126.6, 126.1, 125.6, 125.4.

β-Naphthalamide (**3-3s**) [164]



Yield 78%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (dd, J＝7.2, 2.4 Hz, 2H), 8.00~7.97 (m, 3H), 7.64~7.57 (m, 2H), 7.49 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 168.4, 134.6, 132. 6, 132.1, 129.3, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.1, 124.9.

Thiophene-2-carboxamide (**3-3t**) [160]



Yield 93%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.96 (s, 1H), 7.75~7.73 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.13 (q, J＝4.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 163.4, 140.8, 131.4, 129.1, 128.3.

3.7 本章小结

综上所述，我们建立了在无金属催化下 α-酮酸与叠氮试剂叠氮磷酸二苯酯的直接脱羧酰胺化的一种方法。以 71%-95%的产率合成了 20 个芳酰胺类化合物。该反应为合成酰胺类化合物提供了一种新的合成方法和思路，具有操作简单，环

境友好等优点。

第四章 结论与展望

4.1 结论

第一部分，研究了 Cu(II)/Ag(I)催化的芳香羧酸与邻氨基苯甲酰胺的选择性脱羧胺化反应，以邻硝基苯甲酸和邻氨基苯甲酰胺的偶联作为模型反应，优化了各反应因素。在最优反应条件[$Cu(OTf)_2$ (1.5 equiv.)，AgOTf (1.0 equiv.)，K_2CO_3 (2 equiv.)，4Å MS (160 mg)，DMSO (2.0 mL)，Ar 保护，120 °C，24 h]下，模型反应的产率为 62%，且通过 X 射线单晶衍射分析，进一步确认产物结构为芳香胺的选择性 N-芳基化产物，产物的选择性好。该催化体系下的底物适用性研究结果表明各种不同取代的邻硝基苯甲酸与有甲基和氯原子取代的邻氨基苯甲酰胺的偶联反应都可以顺利进行，遗憾的是，邻位没有硝基取代的苯甲酸不能进行。最终，以中等产率合成了 17 个二芳基胺类化合物，其中有 14 个为新化合物，选择性好。

第二部分，研究了无金属催化下 α-酮酸与叠氮试剂的脱羧酰胺化反应，以苯甲酰甲酸与叠氮磷酸二苯酯(DPPA)的酰胺化作为模型反应，优化了各反应因素。在最优反应条件[K_3PO_4 (2.0 equiv.)，DMF (2.0 mL)，100 °C，24 h]下，模型反应的产率为 91%。参考相关文献制备了 18 个酮酸底物。该催化体系下的底物适用性研究结果表明各种取代的苯甲酰甲酸、萘环乙醛酸以及杂环乙醛酸都可顺利进行，以 71-95%的产率合成了 20 种目标化合物。

总体来说，本文建立了两种脱羧胺化催化体系，实现了芳香羧酸与同时含有氨基和酰胺基团底物的选择性脱羧胺化以及 α-酮酸与叠氮试剂的脱羧酰胺化。两种催化体系催化效率高，底物适应性广，发展和完善了羧酸脱羧 C-N 键构建的方法。

4.2 展望

羧酸脱羧胺化构建 C-N 键的反应近年来发展迅速，一直以来都是有机合成研究热点。对芳香羧酸与 α-酮酸的脱羧胺化反应的研究也取得了长足的发展，在本文中我们分别建立了两种催化体系，催化效率很好，具有较好的应用前景。但是，还存在一些不足之处，对于芳香羧酸的选择性胺化来说，羧酸底物邻位必须要有硝基取代才可发生，无硝基取代以及富电子的芳香羧酸的胺化反应还需进一步研究。对于该催化体系的高选择性，反应机理的研究亟待解决。

参考文献

[1] H. Kolbe. Zersetzung der Valeriansäure durch den elektrischenstrom[J]. *Liebigs Ann. Chem.*, **1848**, *64*, 339-341.

[2] H. Kolbe. Untersuchungen über die elektrolyse organischer verbindungen[J]. *Liebigs Ann. Chem.*, **1849**, *69*, 257-294.

[3] A. K. Vijh, B. E. Conway. Electrode kinetic aspects of the Kolbe reaction[J]. *Chem. Rev.*, **1967**, *67*, 623-664.

[4] F. Fichter, H. Stenzl. Die Kolbe'sche elektrosynthese mit aromatischen säuren: benzoesäure, phenyl - essigsäure, β - phenyl - propionsäure, phenoxy - essigsäure[J]. *Helv. Chim. Acta*, **1939**, *22*, 970-978.

[5] H.-B. Wang, J.-M. Huang. Decarboxylative coupling of α-Keto acids with ortho-phenylenediamines promoted by an electrochemical method in aqueous media[J]. *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, *358*, 1975-1981.

[6] J. Adamek, R. Mazurkiewicz, A. Październiok-Holewa, M. Grymel, A. Kuźnik, K. Zielińska. 1-(N-Acylamino)alkyl sulfones from N-Acyl-α-amino acids or N-Alkylamides[J]. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 2765-2770.

[7] R. Mazurkiewicz, J. Adamek, A. P. Holewa, K. Zielińska, W. Simka, A. Gajos, K. Szymura. α-amidoalkylating agents from N-Acyl-α-amino acids: 1-(N-Acylamino)alkyltriphenylphosphonium salts[J]. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 1952-1960.

[8] H. Hunsdiecker, C. Hunsdiecker. Über den abbau der salze aliphatischer säuren durch brom[J]. *Chem. Ber.*, **1942**, *75*, 291-297.

[9] D. Naskar, S. Roy. Catalytic Hunsdiecker reaction and one-pot catalytic Hunsdiecker-Heck strategy: synthesis of α, β-unsaturated aromatic halides, α-(dihalomethyl)benzenemethanols, 5-Aryl-2,4-pentadienoic acids, dienoates and dienamides[J]. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 1369-1377.

[10] D. Crich, K. Sasaki, in *Comprehensive Organic Synthesis II (Second Edition)*, Elsevier, Amsterdam, **2014**, pp. 818-836.

[11] Z. Wang, L. Zhu, F. Yin, Z. Su, Z. Li, C. Li. Silver-catalyzed decarboxylative chlorination of aliphatic carboxylic acids[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 4258-4263.

[12] D. H. R. Barton, S. W. McCombie. A new method for the deoxygenation of secondary alcohols[J]. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574-1585.

[13] D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell. New and improved methods for the radical decarboxylation of acids[J]. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 939-941.

[14] D. H. R. Barton, D. Bridon, I. Fernandaz-Picot, S. Z. Zard. The invention of radical reactions: Part XV. Some mechanistic aspects of the decarboxylative rearrangement of thiohydroxamic esters[J]. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2733-2740.

[15] D. H. R. Barton. New reactions for use in natural products chemistry[J]. *Pure Appl. Chem.*, **1988**, *60*, 1549-1554.

[16] A. Sadeghi-Khomami, A. J. Blake, C. Wilson, N. R. Thomas. Synthesis of a carbasugar analogue of a putative intermediate in the UDP-galp-mutase catalyzed isomerization[J]. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4891-4894.

[17] M. Nilsson, E. Kulonen, S. Sunner. A new biaryl synthesis illustrating a connection between the Ullmann biaryl synthesis and copper-catalyzed decarboxylation[J]. *Acta Chem. Scand.*, **1966**, *22*, 423-426.

[18] L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy. Synthesis of biaryls via catalytic decarboxylative coupling[J]. *Science*, **2006**, *313*, 662-664.

[19] N. Rodriguez, L. J. Goossen. Decarboxylative coupling reactions: a modern strategy for C-C bond formation[J]. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 5030-5048.

[20] R. Shang, L. Liu. Transition metal-catalyzed decarboxylative cross-coupling reactions[J]. *Sci. China Chem.*, **2011**, *54*, 1670-1687.

[21] P. Forgione, M.-C. Brochu, M. St-Onge, K. H. Thesen, M. D. Bailey, F. Bilodeau. Unexpected intermolecular Pd-catalyzed cross-coupling reaction employing heteroaromatic carboxylic acids as coupling partners[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 11350-11351.

[22] A. Fromm, C. van Wüllen, D. Hackenberger, L. J. Gooßen. Mechanism of Cu/Pd-catalyzed decarboxylative cross-couplings: a DFT investigation[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 10007-10023.

[23] J.-J. Dai, J.-H. Liu, D.-F. Luo, L. Liu. Pd-catalysed decarboxylative Suzuki reactions and orthogonal Cu-based *o*-arylation of aromatic carboxylic acids[J]. *Chem. Comm.*, **2011**, *47*, 677-679.

[24] A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion. Development of a decarboxylative Palladation reaction and its use in a Heck-type olefination of arene carboxylates[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 11250-11251.

[25] D. Tanaka, S. P. Romeril and A. G. Myers. On the mechanism of the Palladium(II)-catalyzed decarboxylative olefination of arene carboxylic acids. crystallographic characterization of non-phosphine Palladium(II) intermediates and observation of their stepwise transformation in Heck-like processes[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 10323-10333.

[26] R. Shang, in *New Carbon–Carbon Coupling Reactions Based on Decarboxylation and Iron-Catalyzed C–H Activation*, Springer, Singapore, **2017**, pp. 3-47.

[27] J. Cornella, I. Larrosa. Decarboxylative carbon-carbon bond-forming transformations of (hetero) aromatic carboxylic acids[J]. *Synthesis*, **2012**, *44*, 653-676.

[28] P. Hu, J. Kan, W. Su, M. Hong. $Pd(O_2CCF_3)_2$/benzoquinone: A versatile catalyst System for the decarboxylative olefination of arene carboxylic acids[J]. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2341-2344.

[29] L. J. Gooßen, B. Zimmermann; T. Knauber. Pd-catalyzed decarboxylative Heck vinylation of 2-nitrobenzoates in the presence of CuF_2[J]. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2010**, *6*, 43.

[30] S.-L. Zhang, Y. Fu, R. Shang, Q.-X. Guo and L. Liu. Theoretical analysis of factors controlling Pd-catalyzed decarboxylative coupling of carboxylic acids with olefins[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 638-646.

[31] J. Wang, Z. Cui, Y. Zhang, H. Li, L.-M. Wu, Z. Liu. Pd (II)-catalyzed decarboxylative allylation and Heck-coupling of arene carboxylates with allylic halides and esters[J].*Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 663-666.

[32] R. Shang, Y. Fu, Y. Wang, Q. Xu, H.-Z. Yu, L. Liu. Copper-catalyzed decarboxylative cross-coupling of potassium polyfluorobenzoates with aryl iodides and bromides[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 9350-9354.

[33] R. Shang, Q. Xu, Y.-Y. Jiang, Y. Wang, L. Liu. Pd-catalyzed decarboxylative cross coupling of potassium polyfluorobenzoates with aryl bromides, chlorides, and triflates[J]. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1000-1003.

[34] Z. Shen, Z. Ni, S. Mo, J. Wang, Y. Zhu. Palladium-catalyzed intramolecular decarboxylative coupling of arene carboxylic acids/esters with aryl bromides[J]. *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 4859-4865.

[35] L. W. Sardzinski, W. C. Wertjes, A. M. Schnaith, D. Kalyani. Nickel-catalyzed decarboxylative cross-coupling of perfluorobenzoates with aryl halides and sulfonates[J]. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 1256-1259.

[36] L. J. Goossen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy. Biaryl synthesis via Pd-catalyzed decarboxylative coupling of aromatic carboxylates with aryl halides[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 4824-4833.

[37] L. J. Gooßen, B. Zimmermann, T. Knauber. Palladium/copper-catalyzed decarboxylative cross-coupling of aryl chlorides with potassium carboxylates[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 7103-7106.

[38] D. Hackenberger, B. Song, M. F. Grünberg, S. Farsadpour, et al. Bimetallic Cu/Pd catalysts with bridging aminopyrimidinyl phosphines for decarboxylative cross-coupling reactions at moderate temperature[J]. *ChemCatChem*, **2015**, *7*, 3579-3588.

[39] L. J. Goossen, N. Rodríguez, C. Linder. Decarboxylative biaryl synthesis from aromatic carboxylates and aryl triflates[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 15248-15249.

[40] D. Hackenberger, B. Song, M. F. Grünberg, S. Farsadpour, F. Menges, H. Kelm, C. Groß, T. Wolff, G. Niedner-Schatteburg, W. R. Thiel, L. J. Gooßen. Bimetallic Cu/Pd catalysts with bridging aminopyrimidinyl phosphines for decarboxylative cross-coupling reactions at moderate temperature[J]. *ChemCatChem*, **2015**, *7*, 3579-3588.

[41] L. J. Gooßen, N. Rodríguez, P. P. Lange, C. Linder. Decarboxylative cross-Coupling of aryl tosylates with aromatic carboxylate salts[J]. *Angew. Chem.*, **2010**, *122*, 1129-1132.

[42] B. Song, T. Knauber, L. J. Gooßen. Decarboxylative cross-coupling of mesylates catalyzed by Copper/Palladium systems with customized imidazolyl phosphine ligands[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 2954-2958.

[43] J. Tang, A. Biafora, L. J. Goossen. Catalytic decarboxylative cross-coupling of aryl chlorides and benzoates without activating ortho substituents[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 13130-13133.

[44] L. J. Gooßen, B. Zimmermann, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, J. Hartung. Synthesis of biaryls and aryl ketones via microwave-assisted decarboxylative cross-couplings[J]. *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 2667-2674.

[45] P. P. Lange, Goo, P. Podmore, T. Underwood, N. Sciammetta. Decarboxylative biaryl synthesis in a continuous flow reactor[J]. *Chem. Comm.*, **2011**, *47*, 3628-3630.

[46] Z. Fu, Z. Li, Q. Xiong, H. Cai. Facile synthesis of 2, 2′-dinitrosubstituted biaryls through Cu-catalyzed ligand-free decarboxylative homocoupling of ortho-nitrobenzoic acids[J]. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 52101-52104.

[47] J. Cornella, H. Lahlali, I. Larrosa. Decarboxylative homocoupling of (hetero) aromatic carboxylic acids[J]. *Chem. Comm.*, **2010**, *46*, 8276-8278.

[48] K. Xie, S. Wang, Z. Yang, J. Liu, A. Wang, X. Li, Z. Tan, C.-C. Guo, W. Deng. Synthesis of biaryls by Pd‐catalyzed decarboxylative homo‐and heterocoupling of substituted benzoic acids[J]. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *2011*, 5787-5790.

[49] N. Rameau, S. Cadot, A. Paquet, C. Pinel, L. Djakovitch. Decarboxylative heterocoupling coupling of substituted benzoic acids for biaryl synthesis[J]. *Top. Catal.*, **2014**, *57*, 1430-1437.

[50] P. Hu, Y. Shang, W. Su. A general Pd-catalyzed decarboxylative cross-coupling reaction between aryl carboxylic acids: synthesis of biaryl compounds[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 5945-5949.

[51] C. Wang, S. Rakshit, F. Glorius. Palladium-catalyzed intermolecular decarboxylative coupling of 2-phenylbenzoic acids with alkynes via C-H and C-C bond activation[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 14006-14008.

[52] K. Ueura, T. Satoh, M. Miura. Rhodium-and iridium-catalyzed oxidative coupling of benzoic acids with alkynes via regioselective C-H bond cleavage[J]. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 5362-5367.

[53] M. Shimizu, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura. Waste-free synthesis of condensed heterocyclic compounds by rhodium-catalyzed oxidative coupling of substituted arene or heteroarene carboxylic acids with alkynes[J]. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 3478-3483.

[54] M. Yamashita, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura. Synthesis of condensed heteroaromatic compounds by palladium-catalyzed oxidative coupling of heteroarene carboxylic acids with alkynes[J]. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2337-2340.

[55] X.-C. Huang, F. Wang, Y. Liang, J.-H. Li. Halopalladation/decarboxylation/carbon−carbon forming domino process: synthesis of 5-Halo-6-substituted benzo[b]naphtho[2,1-d]furans[J]. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1139-1142.

[56] K. Ouchaou, D. Georgin, F. Taran. Staightforward conversion of arene carboxylic acid into aryl nitriles by palladium-catalyzed decarboxylative cyanation reaction[J]. *Synlett*, **2010**, *2010*, 2083-2086.

[57] O. Loreau, D. Georgin, F. Taran, D. Audisio. Palladium-catalyzed decarboxylative cyanation of aromatic carboxylic acids using [13 C] and [14 C]-KCN[J]. *J. Label. Compd. Rad.*, **2015**, *58*, 425-428.

[58] F. Song, R. Salter, L. Chen. Development of decarboxylative cyanation reactions for C-13/C-14 carboxylic acid labeling using an electrophilic cyanating reagent[J]. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 3530-3537.

[59] Z. Fu, Z. Li, Y. Song, R. Yang, Y. Liu, H. Cai. Decarboxylative halogenation and cyanation of electron-deficient aryl carboxylic acids via Cu mediator as well as electron-rich ones through Pd catalyst under aerobic conditions[J]. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 2794-2803.

[60] Y. Zhang, S. Patel, N. Mainolfi. Copper-catalyzed decarboxylative C–N coupling for N-arylation[J]. *Chem. Sci.,* **2012**, *3*, 3196.

[61] W. J. Sheng, Q. Ye, W. B. Yu, R. R. Liu, M. Xu, J. R. Gao, Y. X. Jia. $CuSO_4$-mediated decarboxylative C-N cross-coupling of aromatic carboxylic acids with amides and anilines[J]. *Tetrahedron Lett*., **2015**, *56*, 599.

[62] A. Ilangovan, P. Sakthivel, P. Sakthivel. Green and practical transition metal-free one-pot conversion of substituted benzoic acids to anilines using tosyl azide[J]. *Org. Chem. Front.,* **2016**, *3*, 1680.

[63] C. Shen, P. Zhang, Q. Sun, S. Bai, T. S. A. Hor and X. Liu. Recent advances in C-S bond formation via C-H bond functionalization and decarboxylation[J]. *Chem. Soc. Rev.,* **2015**, *44*, 291-314.

[64] Z. Duan, S. Ranjit, P. Zhang, X. Liu. Synthesis of aryl sulfides by decarboxylative C-S cross-couplings[J]. *Chem. Eur. J.,* **2009**, *15*, 3666-3669.

[65] M. Li, J. M. Hoover. Aerobic copper-catalyzed decarboxylative thiolation[J]. *Chem. Comm.,* **2016**, *52*, 8733-8736.

[66] J.-M. Becht, C. Le Drian. Formation of carbon-sulfur and carbon-selenium bonds by palladium-catalyzed decarboxylative cross-couplings of hindered 2, 6-dialkoxybenzoic acids[J]. *J. Org. Chem.,* **2011**, *76*, 6327-6330.

[67] J.-C. Li, X.-J. Bi, H.-M. Wang, J.-H. Xiao. Decarboxylative C-P Coupling of *o*-nitrobenzoic acids with H-phosphonates[J]. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 1113-1118.

[68] L.-N. Guo, H. Wang, X.-H. Duan. Recent advances in catalytic decarboxylative acylation reactions via a radical process[J]. *Org. Biomol. Chem.,* **2016**, *14*, 7380-7391.

[69] G.-Z. Wang, R. Shang, W.-M. Cheng and Y. Fu. Decarboxylative 1, 4-addition of α-oxocarboxylic acids with michael acceptors enabled by photoredox catalysis[J]. *Org. Lett.,* **2015**, *17*, 4830-4833.

[70] Z. He, X. Qi, S. Li, Y. Zhao, G. Gao, Y. Lan, Y. Wu, J. Lan, J. You. Transition-metal-free formal decarboxylative coupling of α-oxocarboxylates with α-bromoketones under neutral conditions: A simple access to 1, 3-diketones[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2015**, *54*, 855-859.

[71] J.-J. Zhang, Y.-B. Cheng, X.-H. Duan. Metal-free oxidative decarboxylative acylation/ring expansion of vinylcyclobutanols with α-keto acids by visible light photoredox catalysis[J]. *Chin. J. Chem.,* **2017**, *35*, 311-315.

[72] Q. Jiang, J. Jia, B. Xu, A. Zhao, C.-C. Guo. Iron-facilitated oxidative radical decarboxylative cross-coupling between α-oxocarboxylic acids and acrylic acids:

an approach to α, β-unsaturated carbonyls[J]. *J. Org. Chem.,* **2015**, *80*, 3586-3596.

[73] N. Zhang, D. Yang, W. Wei, L. Yuan, F. Nie, L. Tian, H. Wang. Silver-catalyzed double-decarboxylative cross-coupling of α-keto acids with cinnamic acids in water: A strategy for the preparation of chalcones[J]. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 3258-3263.

[74] M. Zhang, J. Xi, R. Ruzi, N. Li, Z. Wu, W. Li, C. Zhu. Domino-fluorination-protodefluorination enables decarboxylative cross-coupling of α-oxocarboxylic acids with Styrene via photoredox catalysis[J]. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 9305-9311.

[75] F. Manjolinho, M. F. Grünberg, N. Rodríguez, L. J. Gooßen. Decarboxylative allylation of glyoxylic acids with diallyl carbonate[J]. *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, *2012*, 4680-4683.

[76] H. Wang, L.-N. Guo, X.-H. Duan. Decarboxylative acylation of cyclic enamides with α-oxocarboxylic acids by palladium-catalyzed C-H activation at room temperature[J]. *Org. Lett.,* **2012**, *14*, 4358-4361.

[77] Z. Zhu, X. Tang, J. Li, X. Li, W. Wu, G. Deng and H. Jiang. Synthesis of enaminones via copper-catalyzed decarboxylative coupling reaction under redox-neutral conditions[J]. *Chem. Comm.,* **2017**, *53*, 3228-3231.

[78] L. J. Gooßen, F. Rudolphi, C. Oppel, N. Rodríguez. Synthesis of ketones from α-oxocarboxylates and aryl bromides by Cu/Pd-catalyzed decarboxylative Cross-Coupling[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3043-3045.

[79] L. Chu, J. M. Lipshultz, D. W. C. MacMillan. Merging photoredox and nickel catalysis: The direct synthesis of ketones by the decarboxylative arylation of α-oxo acids[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 7929-7933.

[80] W.-M. Cheng, R. Shang, H.-Z. Yu, Y. Fu. Room-temperature decarboxylative couplings of α-oxocarboxylates with aryl halides by merging photoredox with Palladium catalysis[J]. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 13191-13195.

[81] C. Boersch, E. Merkul, T. J. J. Müller. Catalytic syntheses of N-heterocyclic ynones and ynediones by in situ activation of carboxylic acids with oxalyl chloride[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 10448-10452.

[82] V. Snieckus, D. P. Uccello. One-pot heteroannulative synthesis of α-carbolines from 2-aminoindoles[J]. *Synfacts,* **2012**, *8*, 0247-0255.

[83] H. Wang, L. N. Guo, S. Wang, X.-H. Duan. Decarboxylative alkynylation of α-keto acids and oxamic acids in aqueous media[J]. *Org. Lett.,* **2015**, *17*, 3054-3057.

[84] P.-F. Wang, Y.-S. Feng, Z.-F. Cheng, et al. Transition-metal-free synthesis of ynones via decarboxylative alkynylation of α-Keto Acids under mild conditions[J]. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 9314-9320.

[85] H. Huang, G. Zhang, Y. Chen. Dual hypervalent iodine (III) reagents and photoredox catalysis enable decarboxylative ynonylation under mild conditions[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 7872-7876.

[86] H. Tan, H. Li, W. Ji, L. Wang. A highly efficient Palladium-catalyzed eecarboxylative ortho-acylation of azobenzenes with α-oxocarboxylic acids: direct access to acylated azo compounds[J]. *Chemistry-A European Journal.*, **2013**, *19*, 14432-14436.

[87] X.-L. Xu, W.-T. Xu, J.-W. Wu, J.-B. He, H.-J. Xu. Silver-promoted decarboxylative amidation of α-keto acids with amines[J]. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 9970-9973.

[88] J. Liu, Q. Liu, H. Yi, C. Qin, R. Bai, X. Qi, Y. Lan, A. Lei. Visible‐light‐mediated decarboxylation/oxidative amidation of α-keto acids with amines under mild reaction conditions using O_2[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 502-506.

[89] W.-T. Xu, B. Huang, J.-J. Dai, J. Xu, H.-J. Xu. Catalyst-free singlet oxygen-promoted decarboxylative amidation of α-keto acids with free amines[J]. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 3114-3117.

[90] C. Pimpasri, L. Sumunnee, S. Yotphan. Copper-catalyzed oxidative decarboxylative coupling of α-keto acids and sulfoximines[J]. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 4320-4327.

[91] N. Xu, J. Liu, D. Li, L. Wang. Synthesis of imides via palladium-catalyzed decarboxylative amidation of α-oxocarboxylic acids with secondary amides[J]. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 4749-4757.

[92] S. Zhang, L.-N. Guo, H. Wang, X.-H. Duan. Bu_4NI-catalyzed decarboxylative acyloxylation of an sp^3 C–H bond adjacent to a heteroatom with α-oxocarboxylic acids[J]. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 4308-4311.

[93] H. Mo, D. Chen, L. Xu, D. Chen, F. Pan, J. Yang. Metal-free, one-pot synthesis of allylic and benzylic esters via decarboxylation and C–H bond activation[J]. *Synthesis*, **2015**, *47*, 209-215.

[94] L.-M. Chang, G.-Q. Yuan. One-pot synthesis of α-acyloxycarbonyl compounds via oxidative decarboxylation coupling reaction of α-oxo carboxylic acids with carbonyl compounds[J]. *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 7003-7007.

[95] G. Rong, J. Mao, D. Liu, H. Yan, Y. Zheng, J. Chen. Formation of $C_{(sp2)}$–S bonds through decarboxylation of α-oxocarboxylic acids with disulfides or thiophenols[J]. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 26461-26464.

[96] K. Yan, D. Yang, W. Wei, J. Zhao, Y. Shuai, L. Tian, H. Wang. Catalyst-free direct decarboxylative coupling of α-keto acids with thiols: a facile access to thioesters[J]. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 7323-7330.

[97] S. Yang, H. Tan, W. Ji, X. Zhang, P. Li, L. Wang. Visible light-induced decarboxylative acylarylation of phenyl propiolates with α-oxocarboxylic acids to coumarins catalyzed by hypervalent iodine reagents under transition metal-free conditions[J]. *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, *359*, 443-453.

[98] H. Tan, H. Li, J. Wang, L. Wang. Ru-catalyzed decarboxylative annulations of α-Keto acids with internal alkynes: Dual roles of COOH as directing group and leaving group[J]. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 1904-1907.

[99] Q. Chen, C. Wang, J. Zhou, Y. Wang, Z. Xu, R. Wang. $CuSO_4$-mediated decarboxylative difluoroacetamidation of α, β-unsaturated carboxylic acids[J]. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 2639-2645.

[100] B. Gao, Y. Xie, Z. Shen, L. Yang, H. Huang. Decarboxylative alkylcarboxylation of α, β-unsaturated acids enabled by Copper-catalyzed oxidative coupling[J]. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 4968-4971.

[101] Y. Zhu, J. Gong, Y. Wang. Free-radical-promoted Copper-catalyzed decarboxylative alkylation of α, β-Unsaturated carboxylic acids with ICH_2CF_3 and Its analogues[J]. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 7428-7436.

[102] H. Huang, K. Jia, Y. Chen, Hypervalent iodine reagents enable chemoselective deboronative/decarboxylative alkenylation by photoredox catalysis[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 1881-1884.

[103] Z. Liu, L. Wang, D. Liu, Z. Wang. Visible-light-mediated oxidative decarboxylative coupling of cinnamic acid derivatives with tetrahydrofuran[J]. *Synlett*, **2015**, *26*, 2849-2852.

[104] J.-J. Zhang, J.-C. Yang, L.-N. Guo, X.-H. Duan. Visible-light-mediated dual decarboxylative coupling of redox-active esters with α, β-unsaturated carboxylic acids[J]. *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 10259-10263.

[105] P.-Y. Ji, Y.-F. Liu, J.-W. Xu, W.-P. Luo, Q. Liu, C.-C. Guo. Transition-metal-free oxidative decarboxylative cross coupling of α, β-unsaturated carboxylic acids with cyclic ethers under air conditions: mild synthesis of α-oxyalkyl ketones[J]. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 2965-2971.

[106] J. Ji, P. Liu, P. Sun. Peroxide promoted tunable decarboxylative alkylation of cinnamic acids to form alkenes or ketones under metal-free conditions[J]. *Chem. Comm.*, **2015**, *51*, 7546-7549.

[107] P. Xu, A. Abdukader, K. Hu, Y. Cheng, C. Zhu. Room temperature decarboxylative trifluoromethylation of α, β-unsaturated carboxylic acids by photoredox catalysis[J]. *Chem. Comm.*, **2014**, *50*, 2308-2310.

[108] J.-J. Ma, W.-B. Yi, G.-P. Lu, C. Cai. Decarboxylative and denitrative trifluoromethylation for the synthesis of C_{vinyl}-CF_3 compounds with Togni (II) reagent[J]. *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *357*, 3447-3452.

[109] X.-J. Shang, Z. Li, Z.-Q. Liu. An I_2O_5-promoted decarboxylative trifluoromethylation of cinnamic acids[J]. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 233-235.

[110] L. Zhang, R. Qiu, X. Xue, Y. Pan, C. Xu, D. Wang, X. Wang, L. Xu, H. Li. Rh(I)-catalyzed decarbonylative direct C2-olefination of indoles with vinyl carboxylic acids[J]. *Chem. Comm.*, **2014**, *50*, 12385-12388.

[111] J.-B. E. Y. Rouchet, M. Hachem, C. Schneider, C. Hoarau. Pd-catalyzed regioselective decarboxylative/C–H α-alkoxyalkenylation of heterocycles using α-carboxyvinylethers[J]. *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 5363-5369.

[112] S. Kathiravan, I. A. Nicholls. Palladium catalyzed vinyltrifluoromethylation of aryl halides through decarboxylative cross-coupling with 2-(trifluoromethyl) acrylic acid[J]. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 1874-1877.

[113] Z.-G. Luo, F. Xu, Y.-Y. Fang, P. Liu, X.-M. Xu, C.-T. Feng, Z. Li, J. He. $Cu(NO_3)_2$-catalyzed nitrodecarboxylation of α,β-unsaturated acids: facile synthesis of (E)-nitroolefins under additive-free conditions[J]. *Res. Chem. Intermed.*, **2016**, *42*, 6079-6087.

[114] Z. Yang, J. Li, J. Hua, T. Yang, J. Yi, C. Zhou. Fe(III)/Pyridine-mediated decarboxylative nitration of α, β-unsaturated acids with iron nitrate[J]. *Synlett*, **2017**, *28*, 1079-1082.

[115] V. Sudhakar Chary, K. C. Rajanna, G. Krishnaiah, P. Srinivas. Zeolite Y-assisted nitration of aromatic and heterocyclic compounds and decarboxylative nitration of α, β-unsaturated acids under non-conventional conditions[J]. *Catal. Sci. Technol.*, **2016**, *6*, 1430-1434.

[116] J. Gao, J. Lai, G. Yuan. Iodine-mediated synthesis of (E)-vinyl sulfones from sodium sulfinates and cinnamic acids in aqueous medium[J]. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 66723-66726.

[117] S. Cai, Y. Xu, D. Chen, L. Li, Q. Chen, M. Huang, W. Weng. Visible-light-enabled decarboxylative sulfonylation of cinnamic acids with sulfonylhydrazides under transition-metal-free conditions[J]. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 2990-2993.

[118] P. Qian, M. Bi, J. Su, Z. Zha, Z. Wang. Electrosynthesis of (E)-vinyl Sulfones directly from cinnamic acids and sodium sulfinates via decarboxylative sulfono functionalization[J]. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 4876-4882.

[119] W.-W. Zhang, X.-G. Zhang, J.-H. Li. Palladium-catalyzed decarboxylative coupling of alkynyl carboxylic acids with benzyl halides or aryl halides[J]. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 5259-5264.

[120] B. Gröll, P. Schaaf, M. Schnürch. Improved simplicity and practicability in copper-catalyzed alkynylation of tetrahydroisoquinoline[J]. *Monatsh. Chem.*, **2017**, *148*, 91-104.

[121] S. N. Mendis, J. A. Tunge. Palladium-catalyzed stereospecific decarboxylative benzylation of alkynes[J]. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 5164-5167.

[122] F. M. Irudayanathan, S. Lee. Selective synthesis of (E)- and (Z)-allyl nitriles via decarboxylative reactions of alkynyl carboxylic acids with azobis(alkylcarbonitriles)[J]. *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 2318-2321.

[123] G. Li, Y.-X. Cao, C.-G. Luo, Y.-M. Su, Y. Li, Q. Lan, X.-S. Wang. Copper-catalyzed decarboxylative atom transfer radical addition of iododifluoroacetate to alkynyl carboxylic Acids[J]. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 4806-4809.

[124] Z. He, R. Zhang, M. Hu, L. Li, C. Ni, J. Hu. Copper-mediated trifluoromethylation of propiolic acids: facile synthesis of α-trifluoromethyl ketones[J]. *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 3478-3483.

[125] J. Choe, J. Yang, K. Park, T. Palani, S. Lee. Nickel-catalyzed decarboxylative coupling reaction of alkynyl carboxylic acids and allyl acetates[J]. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 6908-6912.

[126] D. K. Rayabarapu, J. A. Tunge. Catalytic decarboxylative sp−sp^3 coupling[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13510-13511.

[127] M. Yu, D. Pan, W. Jia, W. Chen, N. Jiao. Copper-catalyzed decarboxylative cross-coupling of propiolic acids and terminal alkynes[J]. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 1287-1290.

[128] D.-X. Liu, F.-L. Li, H.-X. Li, J. Gao, J.-P. Lang. Synthesis of 1, 4-diarylsubstituted 1, 3-diynes through ligand-free copper-catalyzed oxidative decarboxylative homocoupling of aryl propiolic acids[J]. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 2416-2421.

[129] D.-X. Liu, F.-L. Li, H.-X. Li, W.-J. Gong, J. Gao, J.-P. Lang. Efficient and reusable CuI/1, 10 - Phenanthroline - catalyzed oxidative decarboxylative homocoupling of arylpropiolic acids in aqueous DMF[J]. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, *2014*, 4817-4822.

[130] M. G. Leeming, G. N. Khairallah, S. Osburn, K. Vikse, R. A. J. O'Hair. Cobalt-mediated decarboxylative homocoupling of alkynyl carboxylic acids[J]. *Aust. J. Chem.*, **2014**, *67*, 701-710.

[131] Y. Yang, Y. H. Lim, E. G. Robins, C. W. Johannes. Decarboxylative/Sonogashira-type cross-coupling using $PdCl_2$(Cy* Phine)$_2$[J]. *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 72810-72814.

[132] C. Maaliki, Y. Chevalier, E. Thiery, J. Thibonnet. Palladium and copper catalyzed Sonogashira decarboxylative coupling of aryl iodides and alkynyl carboxylic acids[J]. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 3358-3362.

[133] A. Pyo, J. D. Kim, H. C. Choi, S. Lee. Ligand-free palladium-catalyzed decarboxylative coupling reactions of aryl iodides and alkynyl carboxylic acids[J]. *J. Organomet. Chem.*, ***2013***, *724*, 271-274.

[134] X. Li, F. Yang, Y. Wu. Palladacycle-catalyzed decarboxylative coupling of alkynyl carboxylic acids with aryl chlorides under air[J]. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 4543-4550.

[135] P. V. Reddy, P. Srinivas, M. Annapurna, S. Bhargava, J. Wagler, N. Mirzadeh, M. L. Kantam. Phosphine‐free Palladium‐catalyzed decarboxylative coupling of alkynylcarboxylic acids with aryl and heteroaryl halides[J]. *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, *355*, 705-710.

[136] H. Kim, P. H. Lee. Palladium‐catalyzed decarboxylative sp‐sp^2 cross‐coupling reactions of aryl and vinyl halides and triflates with α,β‐ynoic acids using silver oxide[J]. *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 2827-2832.

[137] J. Moon, M. Jang, S. Lee. Palladium-catalyzed decarboxylative coupling of alkynyl carboxylic acids and aryl halides[J]. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1403-1406.

[138] K. Park, S. Lee. Transition metal-catalyzed decarboxylative coupling reactions of alkynyl carboxylic acids[J]. *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 14165-14182.

[139] X. Li, F. Yang, Y. Wu. Synthesis of diarylalkynes via tandem Sonogashira/decarboxylative reaction of aryl chlorides with propiolic acid[J]. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 13738-13741.

[140] S. Tartaggia, O. De Lucchi, L. J. Gooßen. Practical synthesis of unsymmetrical diarylacetylenes from propiolic acid and two different aryl bromides[J]. *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, *2012*, 1431-1438.

[141] H. J. Lee, K. Park, G. Bae, J. Choe, K. H. Song, S. Lee. Efficient synthesis of unsymmetric diarylalkynes from decarboxylative coupling in a continuous flow reaction system[J]. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 5064-5067.

[142] W. Jia, N. Jiao. Cu-catalyzed oxidative amidation of propiolic acids under air via decarboxylative coupling[J]. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2000-2003.

[143] H. Yan, J. Mao, G. Rong, D. Liu, Y. Zheng, Y. He. Facile synthesis of (E)-β-nitroolefinic alkoxyamines via silver-catalyzed decarboxylative nitroaminoxylation of phenylpropiolic acids[J]. *Green Chem.*, **2015**, *17*, 2723-2726.

[144] J. Meesin, P. Katrun, V. Reutrakul, M. Pohmakotr, D. Soorukram, C. Kuhakarn. Decarboxylative sulfonylation of arylpropiolic acids with sulfinic acids: synthesis of (E)-vinyl sulfones[J]. *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 1440-1446.

[145] S. Ranjit, Z. Duan, P. Zhang, X. Liu. Synthesis of vinyl sulfides by copper-catalyzed decarboxylative C-S cross-coupling[J]. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4134-4136.

[146] G. Hu, Y. Gao, Y. Zhao. Copper-catalyzed decarboxylative C–P cross-coupling of alkynyl acids with H-Phosphine oxides: A facile and selective synthesis of (E)-1-Alkenylphosphine oxides[J]. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4464-4467.

[147] Y. Jiao, N. Yan, J. Xie, X. Ma, P. Liu, B. Dai. A Simple and efficient Copper(II) complex as a catalyst for N-arylation of imidazoles[J]. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 267.

[148] F.-T. Wu, P. Liu, X.-W. Ma, J.-W. Xie, B. Dai. Tetrazole-1-acetic acid as a ligand for copper-catalyzed N-arylation of imidazoles with aryl iodides under mild conditions[J]. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 893.

[149] F. Wu, J. Zhang, Q. Wei, P. Liu, J. Xie, H. Jiang, B. Dai. Copper-catalysed intramolecular O-arylation: a simple and efficient method for benzoxazole synthesis[J]. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9696.

[150] F.-T. Wu, N.-N. Yan, P. Liu, J.-W. Xie, Y. Liu, B. Dai. Copper powder-catalyzed N-arylation of imidazoles in water using 2-(hydrazinecarbonyl) pyridine N-oxides as the new ligands[J]. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3249.

[151] N.-N. Yan, F.-T. Wu, J. Zhang, Q.-B. Wei, P. Liu, J.-W. Xie, B. Dai. Efficient Copper catalyzed C-N coupling reaction in water by using 2-hydroxybenzohydrazides as Ligands[J]. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 1159.

[152] Z. Li, F. Meng, J. Zhang, J. Xie, B. Dai. Efficient and recyclable copper-based MOF-catalyzed N-arylation of N-containing heterocycles with aryliodides[J]. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10861.

[153] X. Wang, F. Meng, J. Zhang, J. Xie, B. Dai. 2, 6-Bis (2-methylhydrazine-1-carbonyl) pyridine 1-oxide as an efficient ligand for copper-catalyzed C–N coupling reaction in water[J]. *Catal. Lett.* **2018**, *148*, 1142.

[154] P. Ma, F. Meng, N. Wang, J. Zhang, J. Xie, B. Dai. Heterogeneous amorphous Cu-MOF-74 catalyst for C-N coupling reaction[J]. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 10694.

[155] S. Bhadra, W. I. Dzik, L. J. Goossen. Decarboxylative etherification of aromatic carboxylic acids[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 9938-9941.

[156] Y. Q. Li, C. J. Zhan, B. C. Yang, X. Q. Cao, C. Ma. A one-pot transition-metal-free tandem process to 1, 4-benzodiazepine scaffolds[J]. *Synthesis*, **2013**, *45*, 111-117.

[157] H. Matloubi, M. Ghandi, M.-R. Zarrindast, N. Saemian. Modified synthesis of 11-[14 C]-clozapine[J]. *Appl. Radiat. Isotopes*, **2001**, *55*, 789-791.

[158] K. Wadhwa, C. Yang, P. R. West, K. C. Deming, S. R. Chemburkar, and R. E. Reddy. Synthesis of arylglyoxylic acids and their collision-induced dissociation[J]. *Synthetic Communications*, **2008**, *38*, 4434–4444.

[159] P. Dubey, S. Gupta, A. K. Singh. Trinuclear complexes of palladium(II) with chalcogenated N-heterocyclic carbenes: catalysis of selective nitrile-primary amide interconversion and Sonogashira coupling[J]. *Dalton Trans.*, **2017**, *46*, 13065-13076.

[160] Y. Li, H. Chen, J. Liu, X. Wan, and Q. Xu. Clean Synthesis of primary to tertiary carboxamides by CsOH-catalyzed aminolysis of nitriles in water[J]. *Green Chem.*, **2016**, *18*, 4865-4870.

[161] T. Deng, C.-Z. Wang. An efficient hydration of nitriles promoted by gallic acid derived from renewable bio-resources[J]. *ChemCatChem*, **2017**, *9*, 1349-1353.

[162] R. Ray, A. S. Hazari, S. Chandra, D. Maiti, G. K. Lahiri. Highly selective Ruthenium-catalyzed direct oxygenation of amines to amides[J]. *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 1067-1071.

[163] B. K. Allam, K. N. Singh. Highly efficient one-pot synthesis of primary amides catalyzed by scandium(III) triflate under controlled MW[J]. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5851-5854.

[164] S. Jaita, W. Phakhodee, N. Chairungsi, M. Pattarawarapan. Mechanochemical synthesis of primary amides from carboxylic acids using TCT/NH_4SCN[J]. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3571-3573.

[165] R. S. Ribeiro, P. M. Esteves, M. C. S. Mattos. Superelectrophilic iodination of deactivated arenes with triiodoisocyanuric acid[J]. *Synthesis*, **2011**, *5*, 739-744.

[166] X.-Q. Li, W.-K. Wang, Y.-X. Han, C. Zhang. One-pot synthesis of symmetrical 1,3-diarylureas or substituted benzamides directly from benzylic primary alcohols and effective oxidation of secondary alcohols to ketones using phenyliodine diacetate in combination with sodium azide[J]. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2588-2598.

[167] R. R. Gowda, D, Chakraborty. Fe^{III}-catalyzed synthesis of primary amides from aldehydes[J]. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2226-2229.

[168] H. Wang, H. Yang, Y.-P. Li, X.-H. Duan. Oxone-mediated oxidative carbon-heteroatom bond cleavage: synthesis of benzoxazinones from benzoxazoles with a-oxocarboxylic acids[J]. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 8720-8722.

[169] M. J. Stocks, R. P. Harrison, S. J. Teague. Macrocyclic ring closures employing the intramolecular heck reaction[J]. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6555-6558.

[170] G.-B. Jiang, S.-C. Wang, J. Zhang, J.-W. Yu, Z.-A. Zhang, F.-H. Ji. Palladium-catalyzed primary amine-directed decarboxylative annulation of α-oxocarboxylic acids: access to indolo[1,2-a]quinazolines[J]. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1798-1802.

[171] M.-T. Meng, G.-F. Wang, L.-F. Yang, K. Cheng, C.-Z. Qi. Silver-catalyzed double decarboxylative radical alkynylation/annulation of arylpropiolic acids with α-keto acids: access to ynones and flavones under mild conditions[J]. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1218-1231.

[172] Y. T. Chen, M. B. Onaran, C. J. Doss, C. T. Seto. α-Ketocarboxylic acid-based inhibitors of protein tyrosine phosphatases[J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1935–1938.

[173] P.-Y. Lee, P.-W. Liang, W.-Y. Yu. Pd(II)-catalyzed direct ortho-C−H acylation of aromatic ketones by oxidative decarboxylation of α‑oxocarboxylic acids[J]. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2082−2085.

作者简介

沈丽，女，生于 1993 年，籍贯为安徽省滁州市。2012 年 9 月—2016 年 6 月就读于石河子大学，于 2016 年 6 月获得药学院药学专业理学学士学位。2016 年 9 月—2019 年 6 月就读于石河子大学化学化工学院，获得药学专业医学硕士学位。

在校期间主要参与的科研项目：

参与国家自然科学基金-青年科学基金项目研究：双功能水溶性酰肼吡啶类-N-氧化物的设计、合成及催化性能研究（201606153），2017-2019.

在校期间文章发表情况及英语六级成绩：

沈丽, 张洁, 谢建伟*. Cu(II)/Ag(I)催化芳香羧酸和邻氨基苯甲酰胺的选择性脱羧胺化反应. 有机化学, 2019, 39, 1153-1159.

英语六级成绩：429 分。

致谢

本论文是在导师谢建伟教授的悉心指导下完成的，在研究生期间谢老师为我营造了宽松自由的科研环境并且提供了充足的项目经费，能够使实验顺利进行。同时在生活中，谢老师也对我给予了极大的关怀和指导，亦师亦友。谢老师渊博的理论知识，丰富的科研经历，严肃的科研态度，敏锐的科研洞察力，精益求精的工作作风，和蔼可亲的待人方式都对我产生了深刻的影响，使我受益终生，在此谨向谢老师致以最诚挚的谢意和崇高的敬意。

感谢同课题组的张洁老师、何林老师、顾承志老师、刘平老师、刘宁老师、李文娟老师、马晓伟老师、徐亮老师、韦玉老师、陈登泰老师、郭亮老师、代斌老师等给我的指导和帮助。

感谢本实验室李仔豪师兄、刘晓光师兄、汪小创师兄、郝长波师兄、马培龙、霍新玉、王众、陈灵娟、以及王楠师妹、陈晓飞师弟、曹宁涛师弟、宋豹师弟、孙跃师妹，谢谢你们在生活与科研上的诸多帮助，同时感谢室友韩晓嫚、曾芬芬、藏洁在生活上的关心与帮助，谢谢你们。

感谢课题组其他的师哥师姐、师弟师妹及同学的帮助。

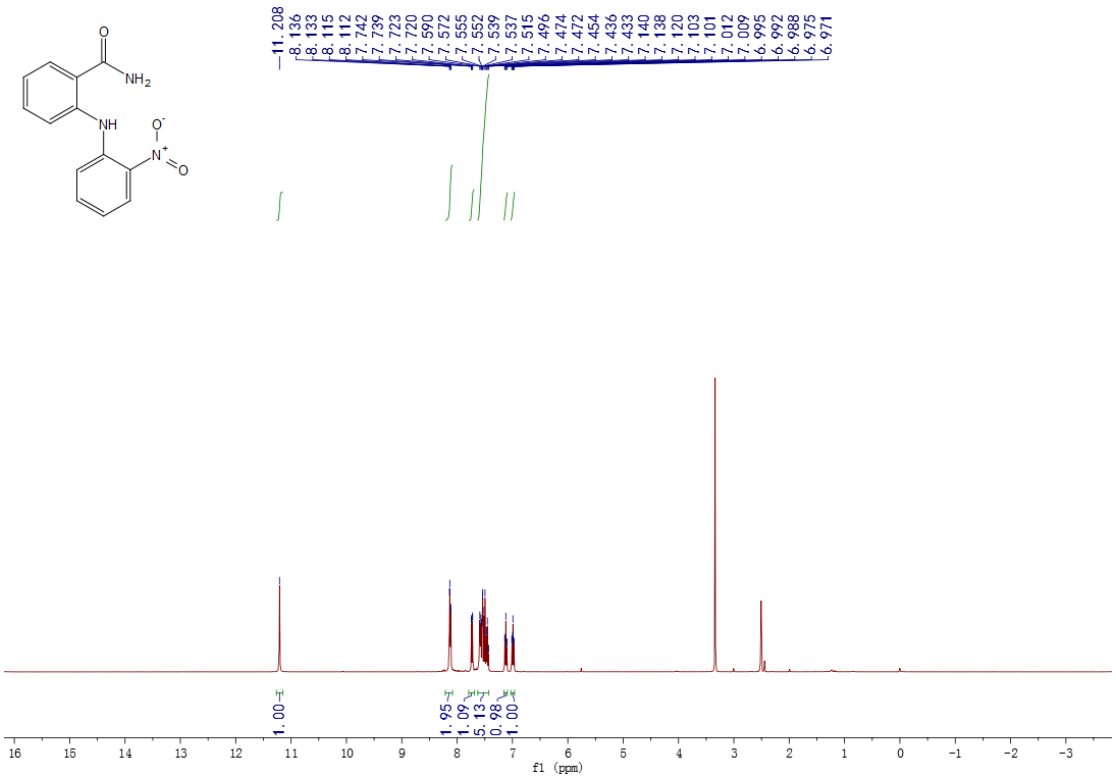
最后感谢家人的支持与鼓励，才使我能够安心快乐的度过校园时光。祝你们身体健康，谢谢你们。

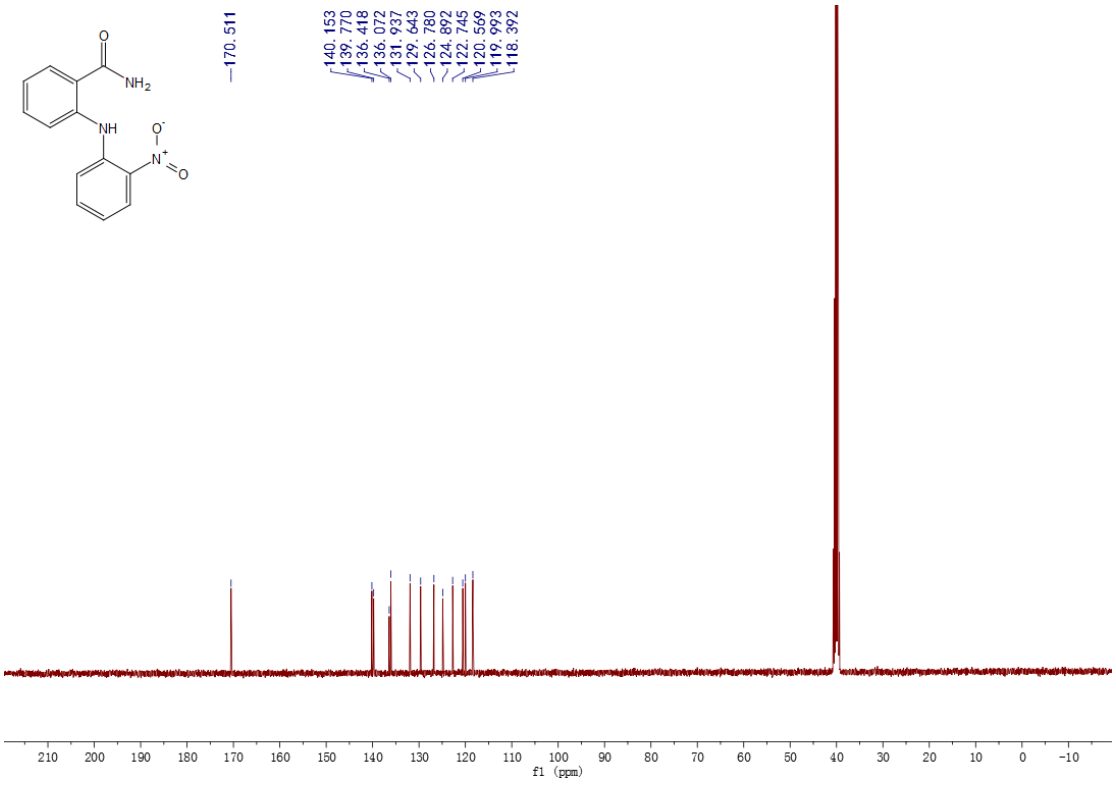
附图

第二章相关化合物表征谱图

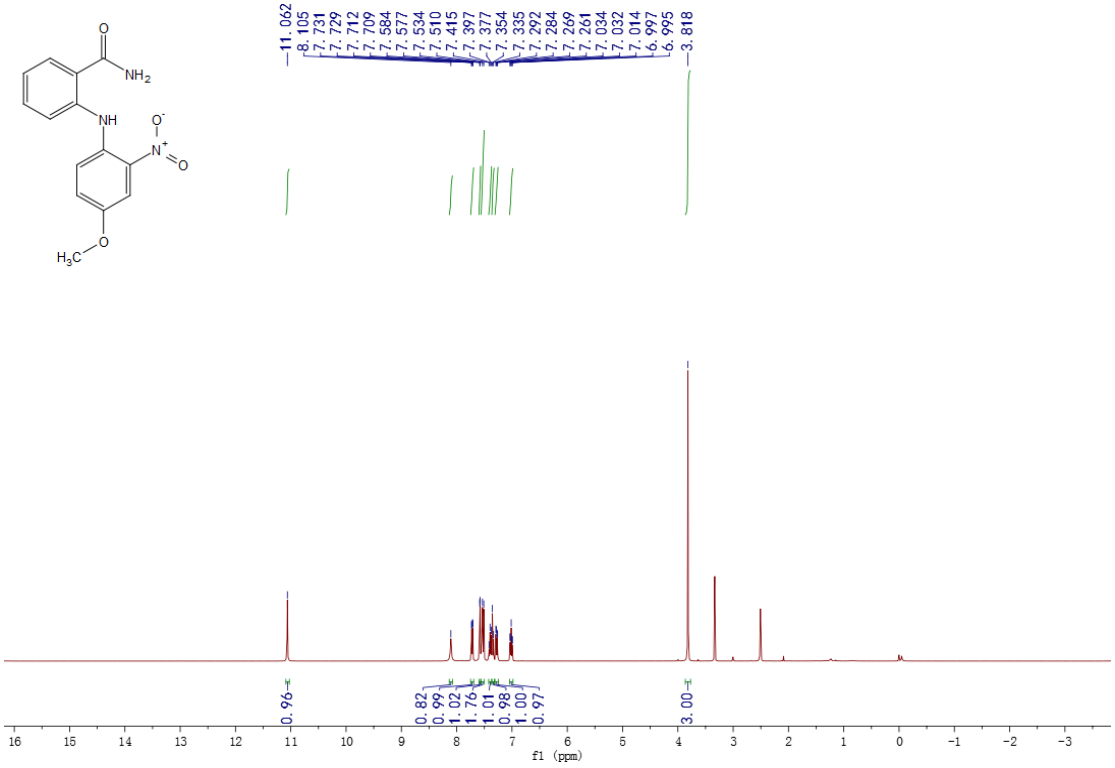
Copies of ^{1}H NMR and ^{13}C NMR spectra of compound 2-3a~2-3q and ^{19}F NMR of 2-3e, 2-3f and 2-3j.

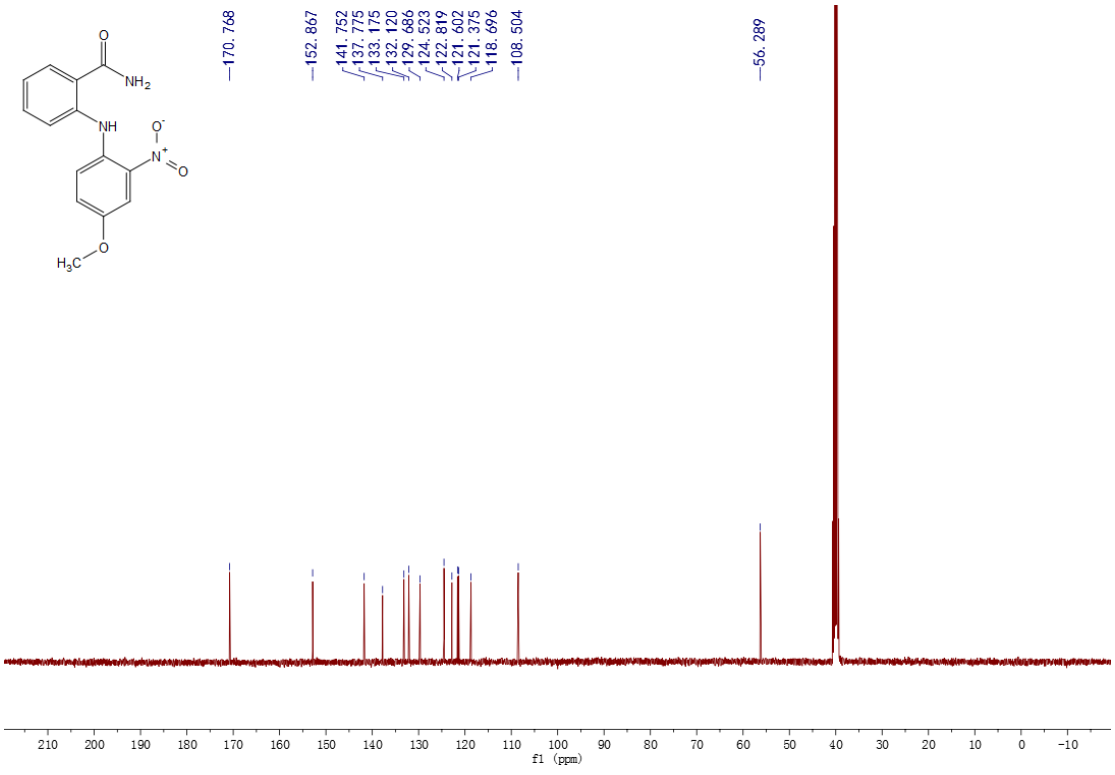
2-((2-nitrophenyl)amino)benzamide (2-3a)



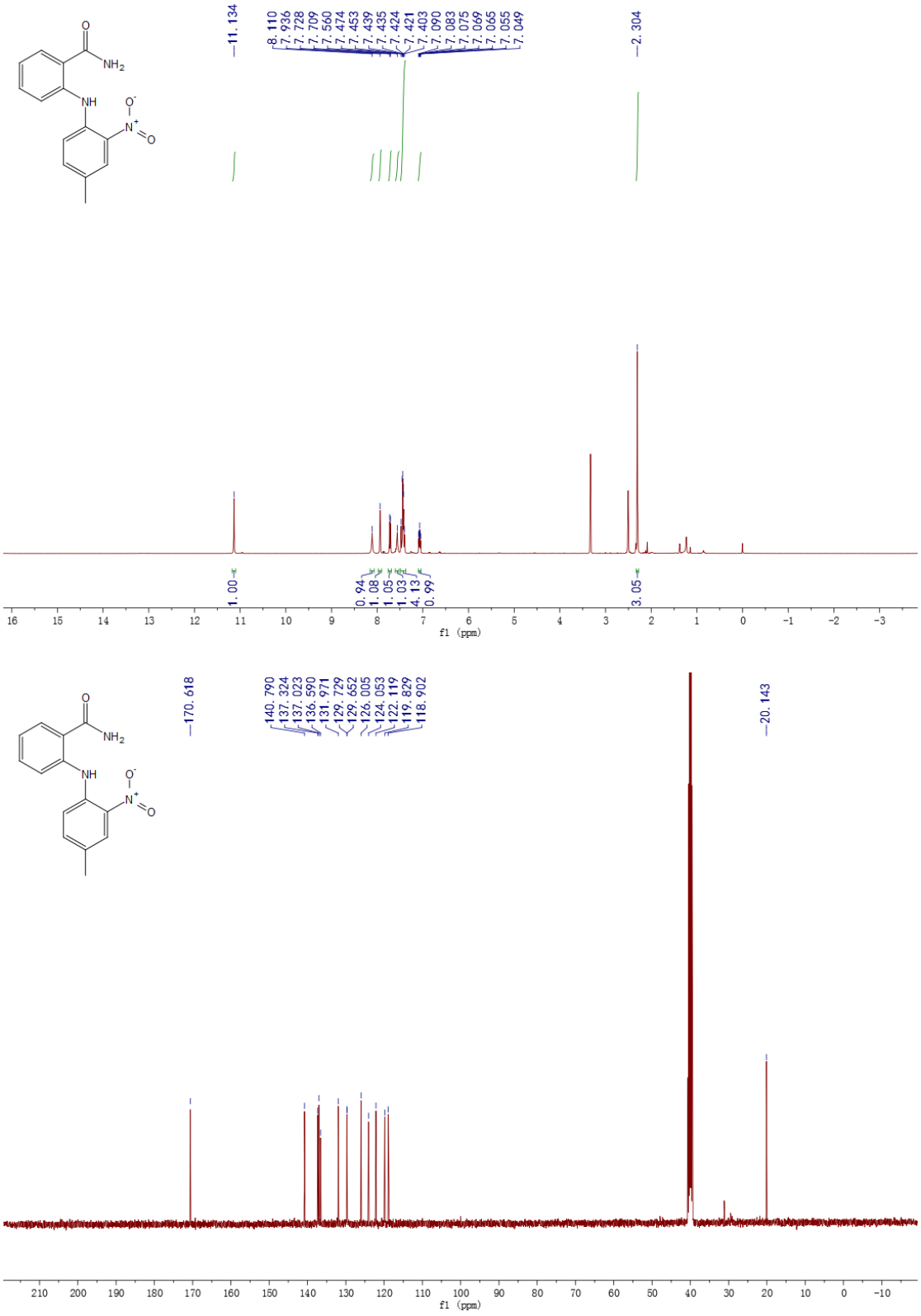

O
NH2
NH
O-
N+
O
170.511
140.153
139.770
136.418
136.072
131.937
129.643
126.780
124.892
122.745
120.569
119.993
118.392
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
f1 (ppm)

2-((4-methoxy-2-nitrophenyl)amino)benzamide (2-3b)

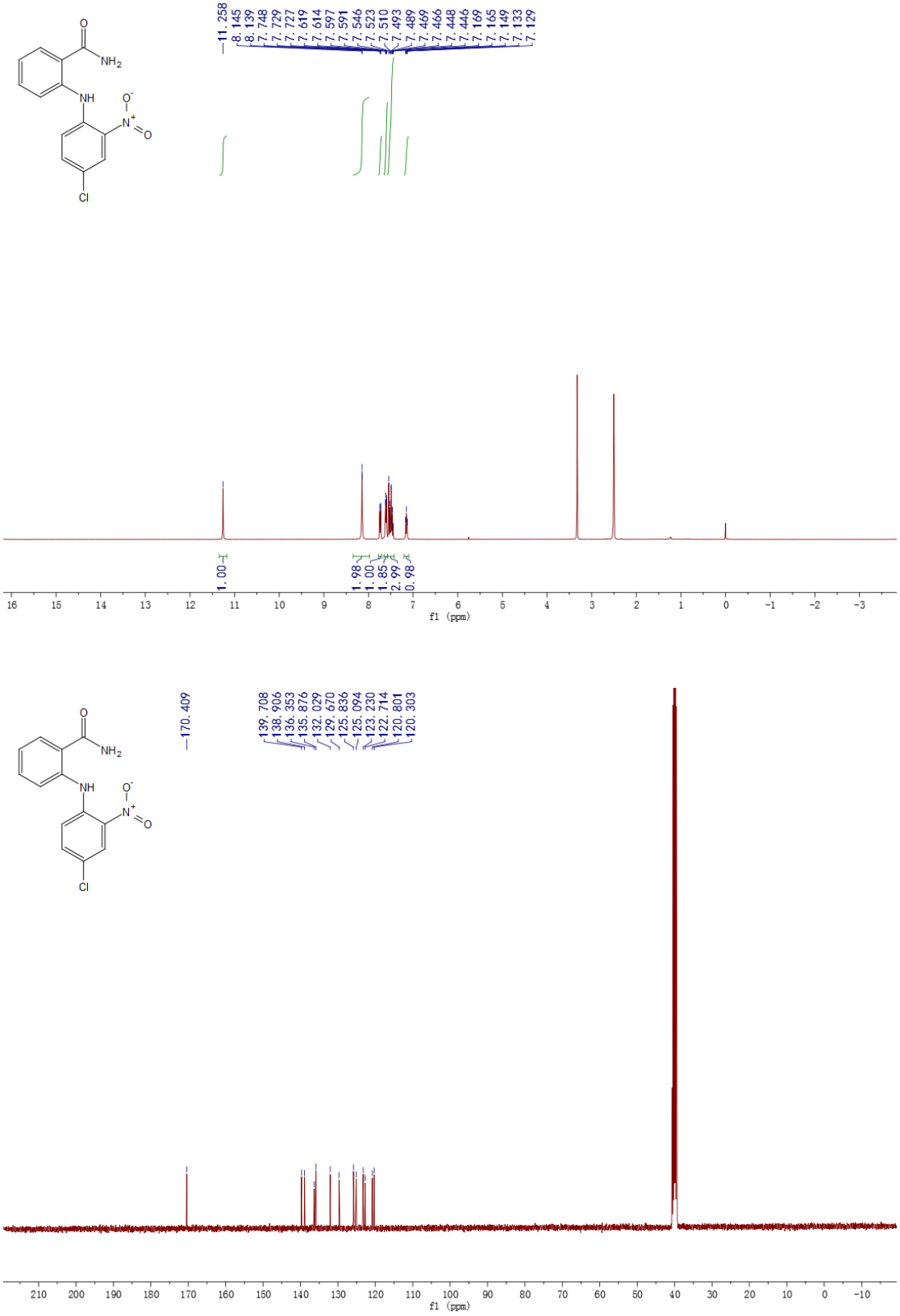




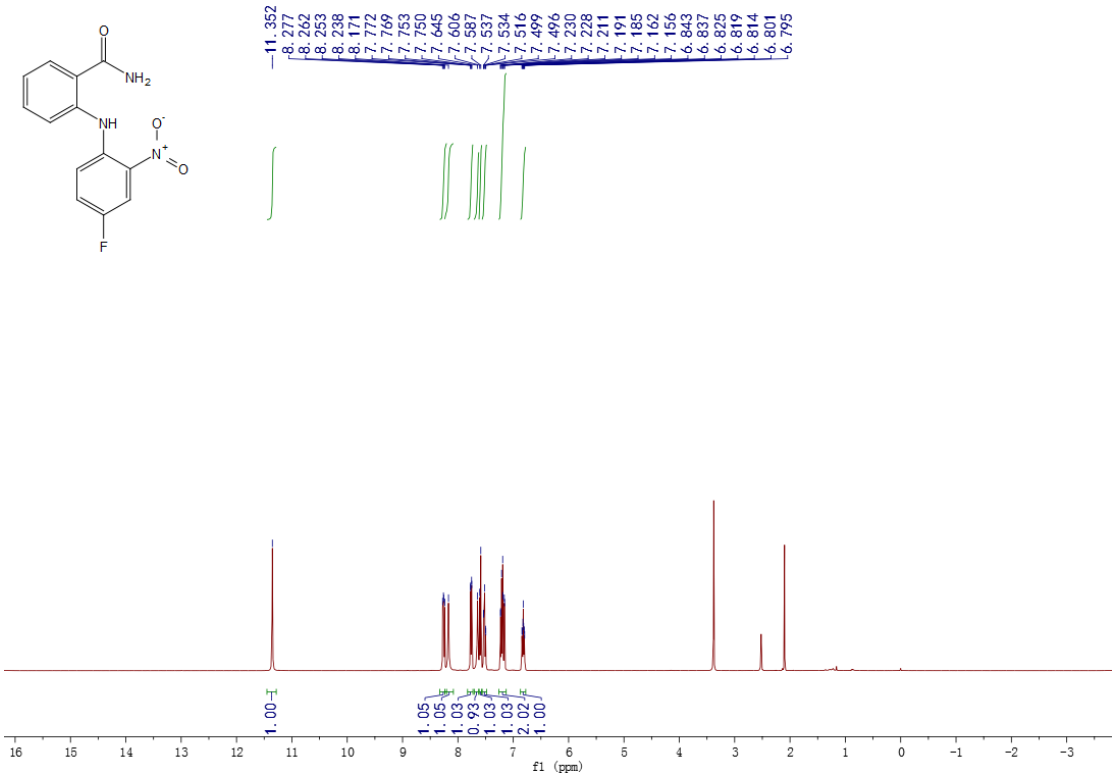
2-((4-methyl-2-nitrophenyl)amino)benzamide (2-3c)

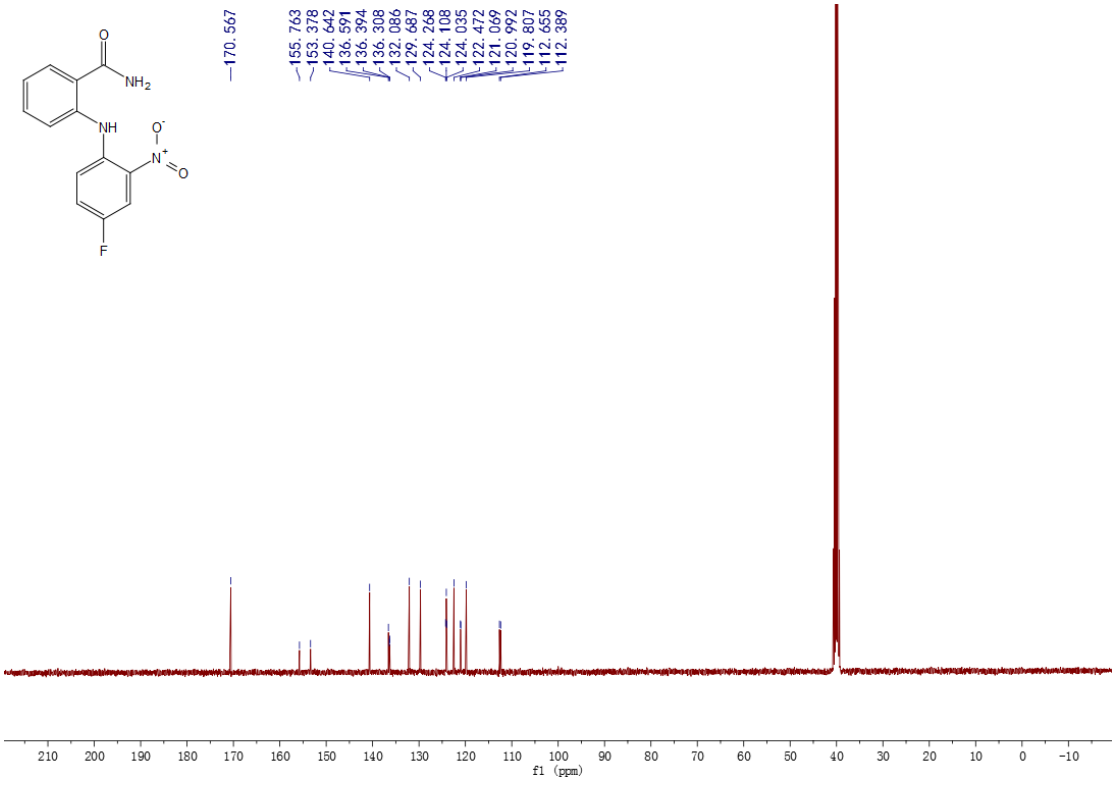


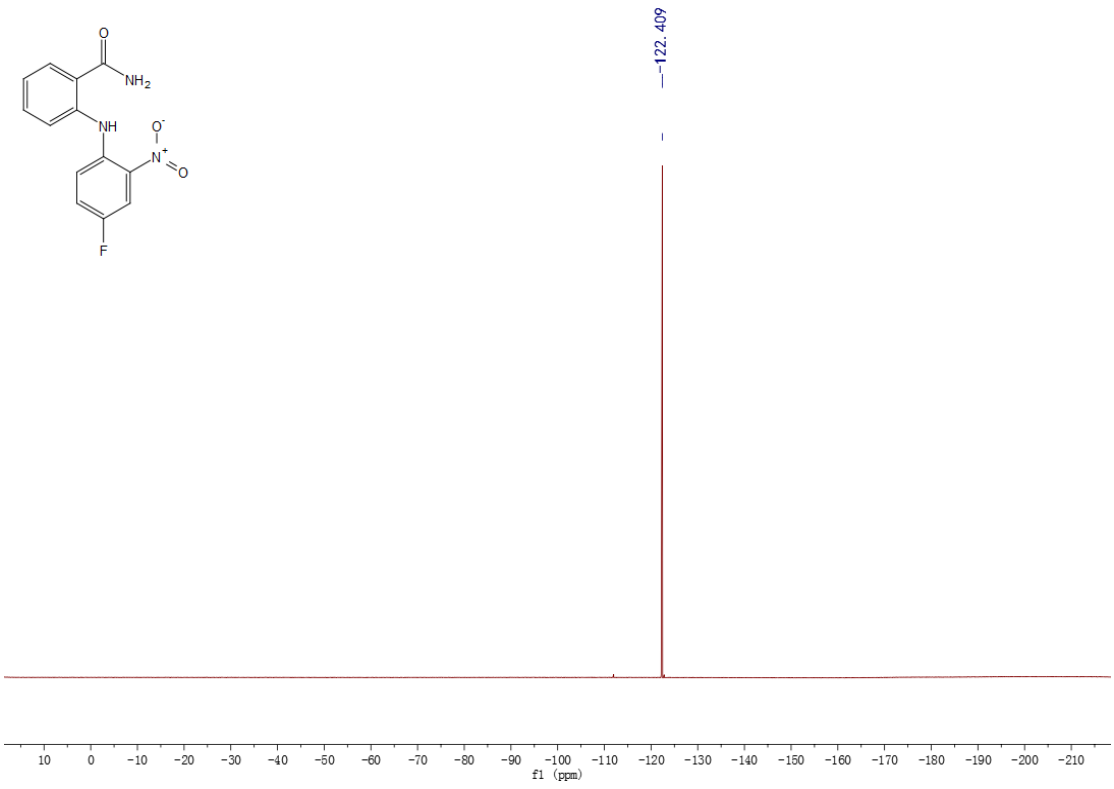
2-((4-chloro-2-nitrophenyl)amino)benzamide (2-3d)



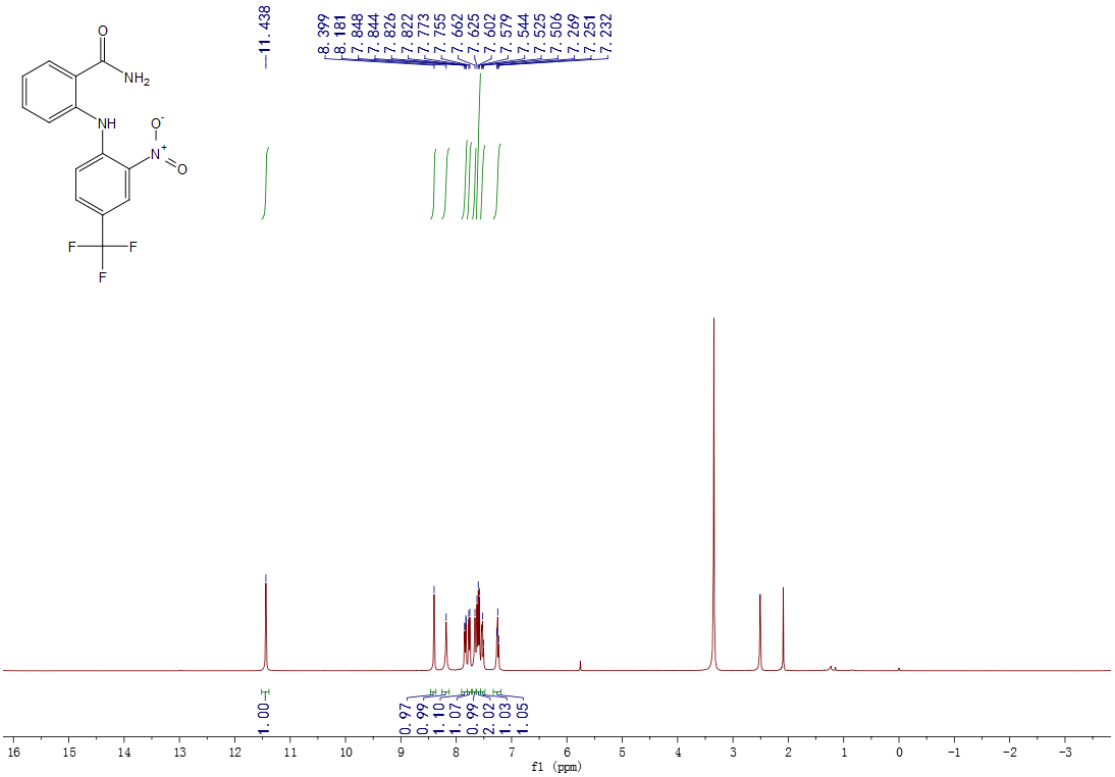
2-((4-fluoro-2-nitrophenyl)amino)benzamide (2-3e)

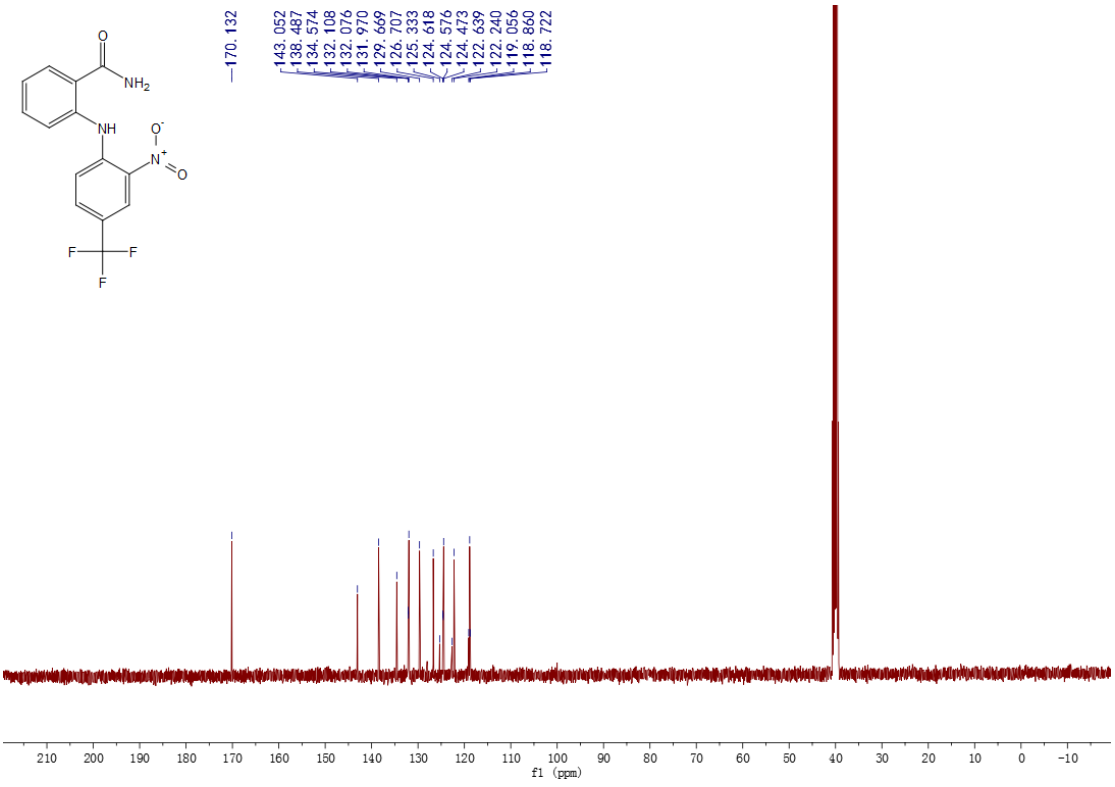


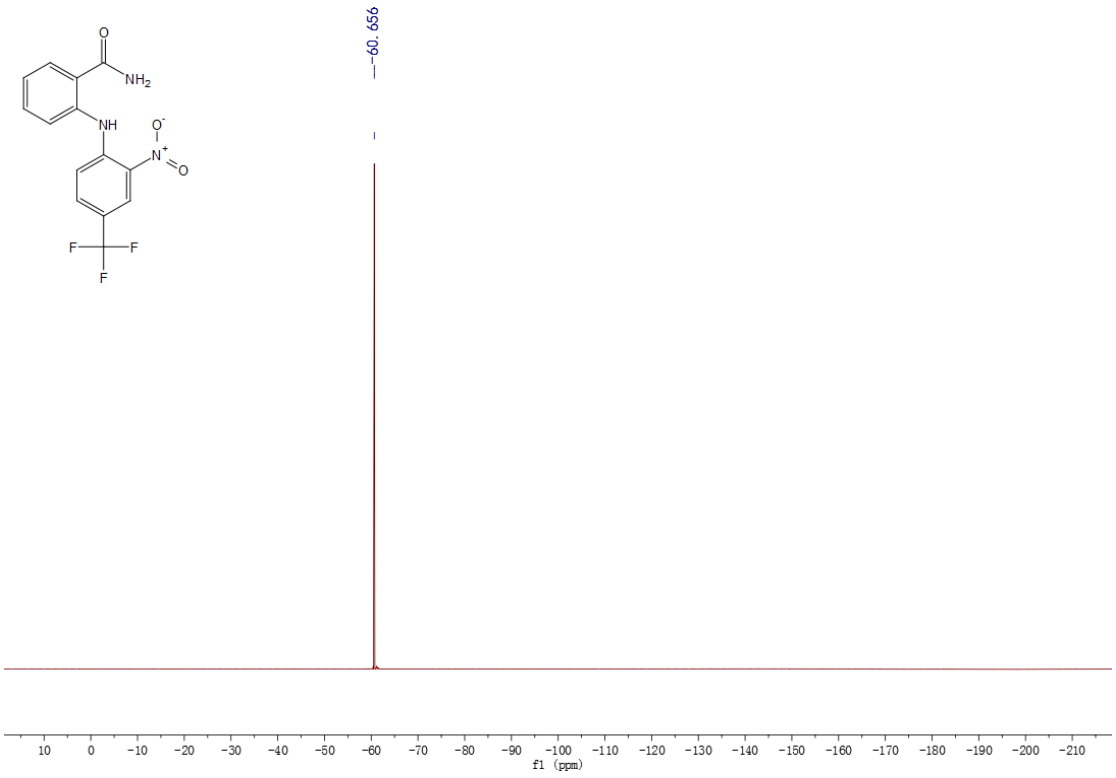



O
NH2
NH
O-
N+
O
F
-122.409
10 0 -10 -20 -30 -40 -50 -60 -70 -80 -90 -100 -110 -120 -130 -140 -150 -160 -170 -180 -190 -200 -210
f1 (ppm)

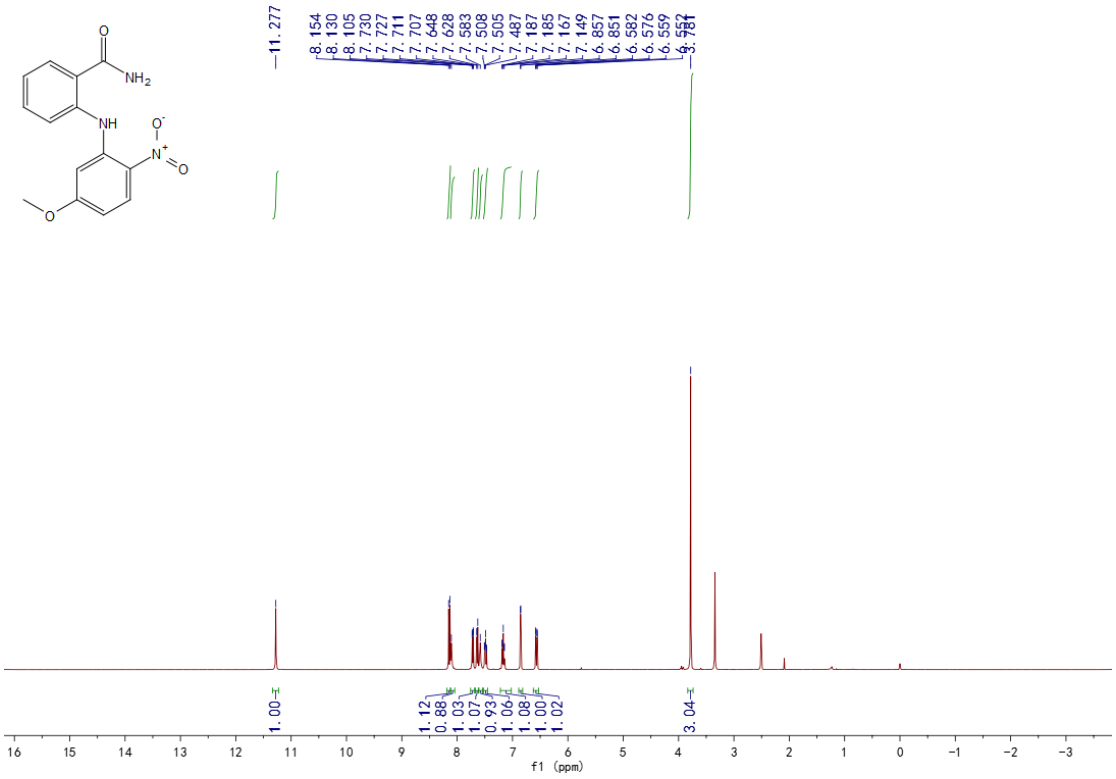
2-((2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)benzamide (2-3f)

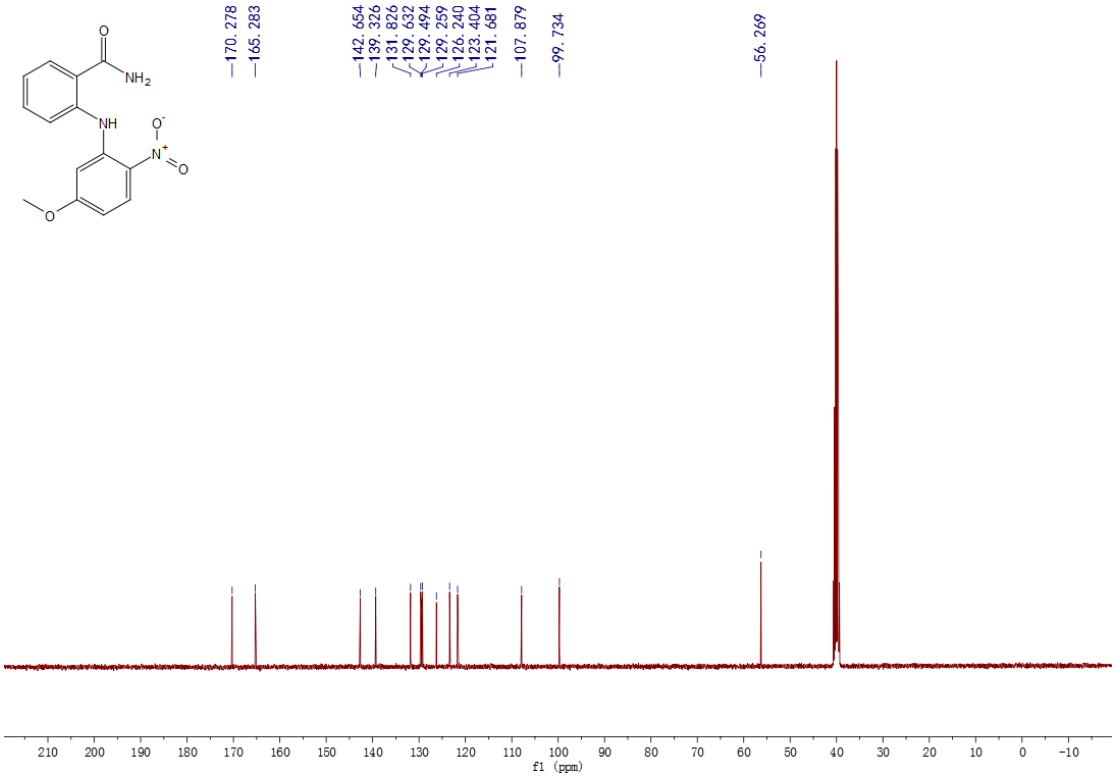




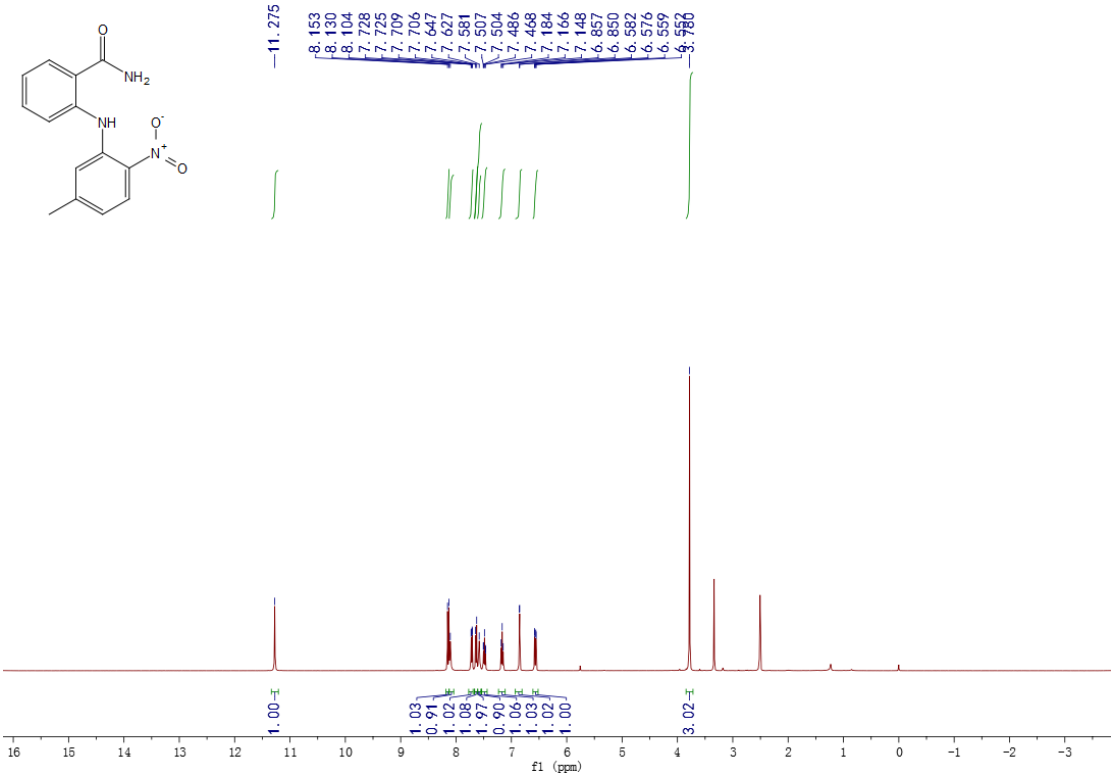

O
NH2
NH
O-
N+
O
F
F
F
-60.656
10 0 -10 -20 -30 -40 -50 -60 -70 -80 -90 -100 -110 -120 -130 -140 -150 -160 -170 -180 -190 -200 -210
f1 (ppm)

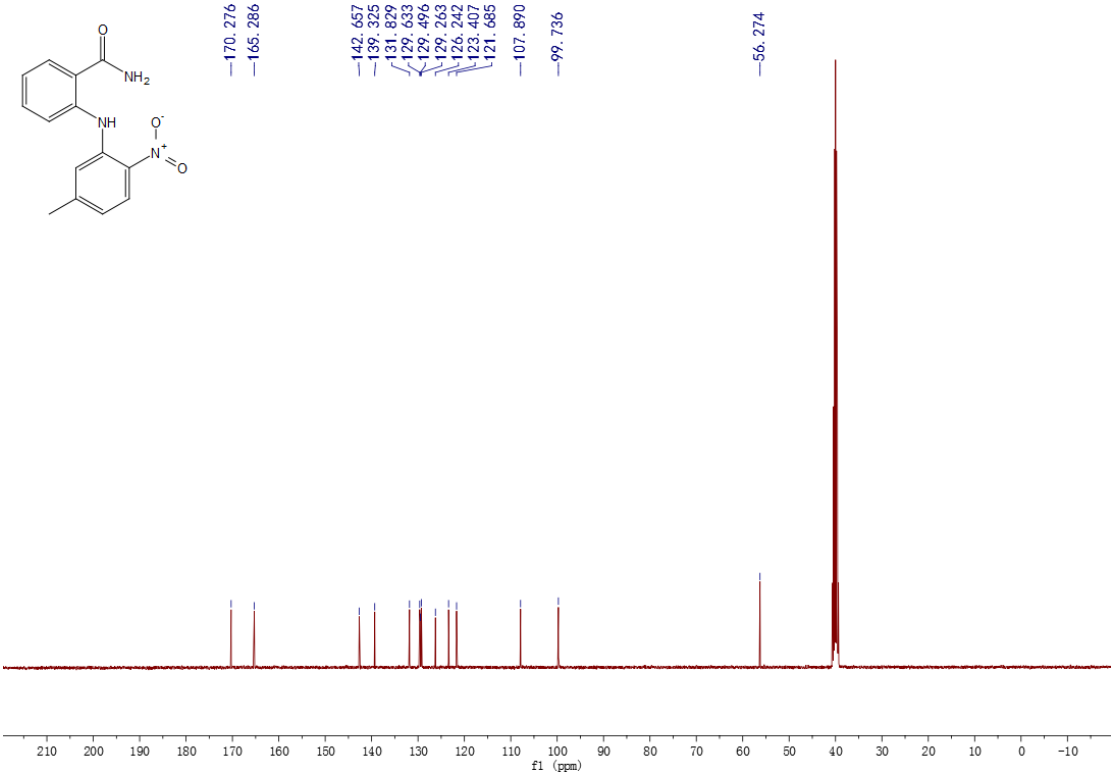
2-((5-methoxy -2-nitrophenyl)amino)benzamide (2-3g)



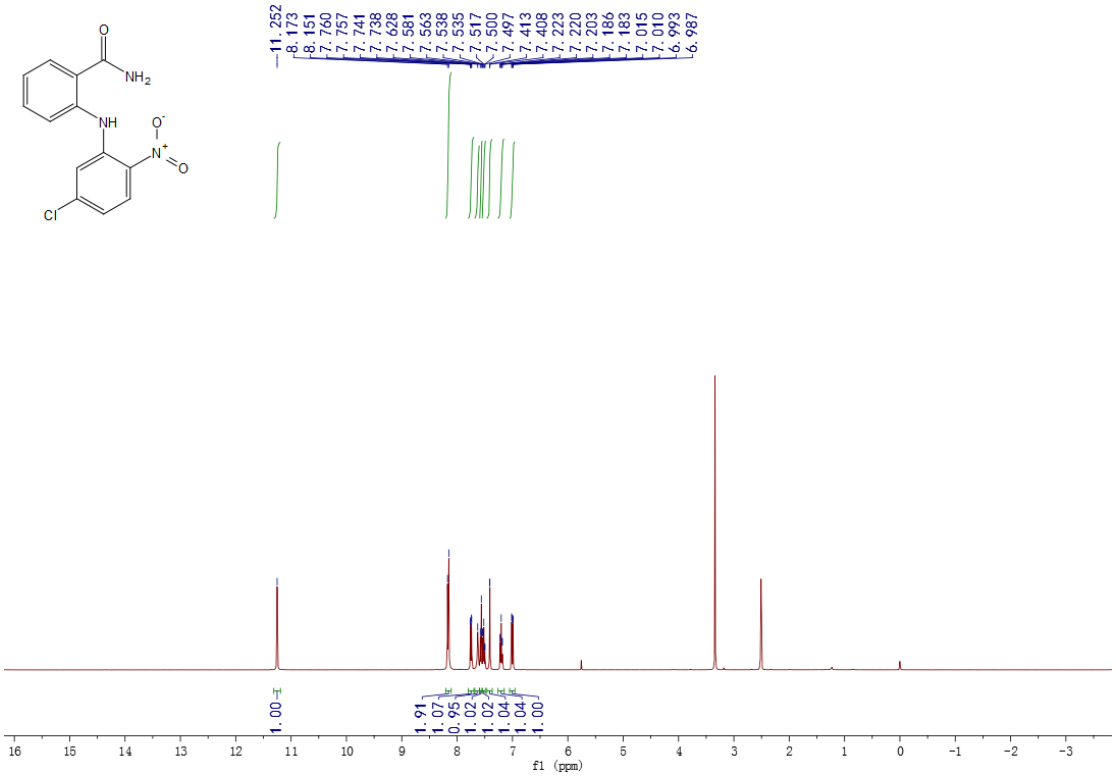


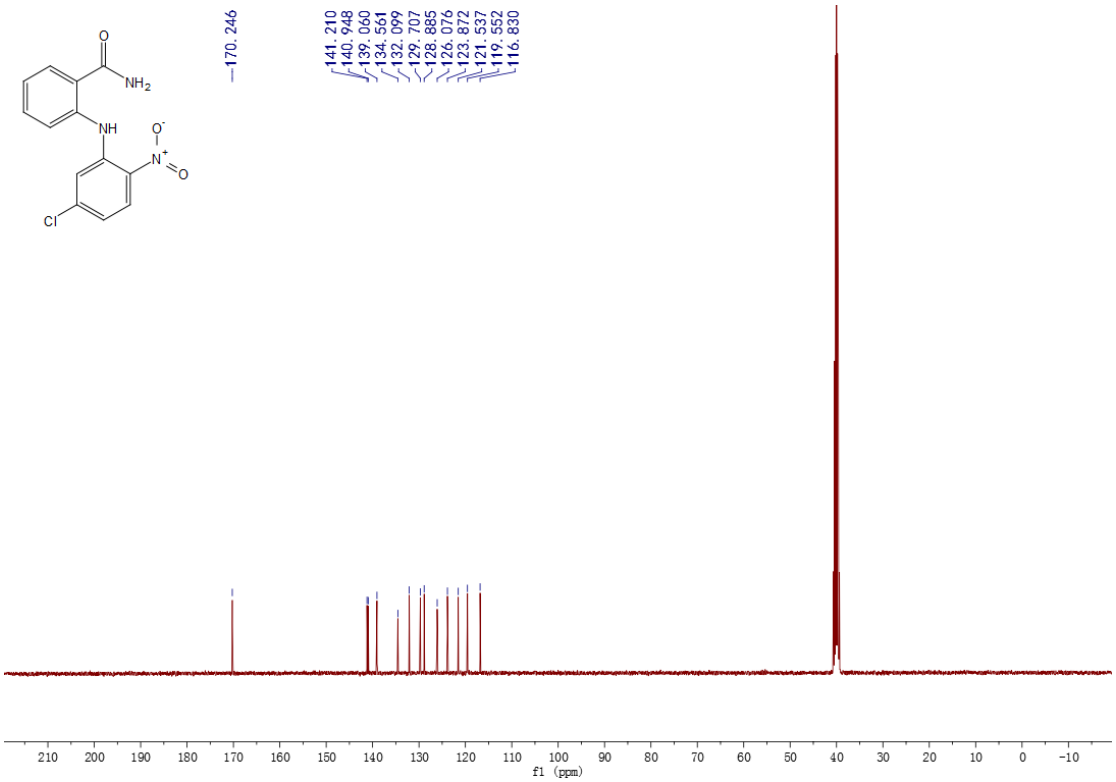
2-((5-methyl -2-nitrophenyl)amino)benzamide (2-3h)



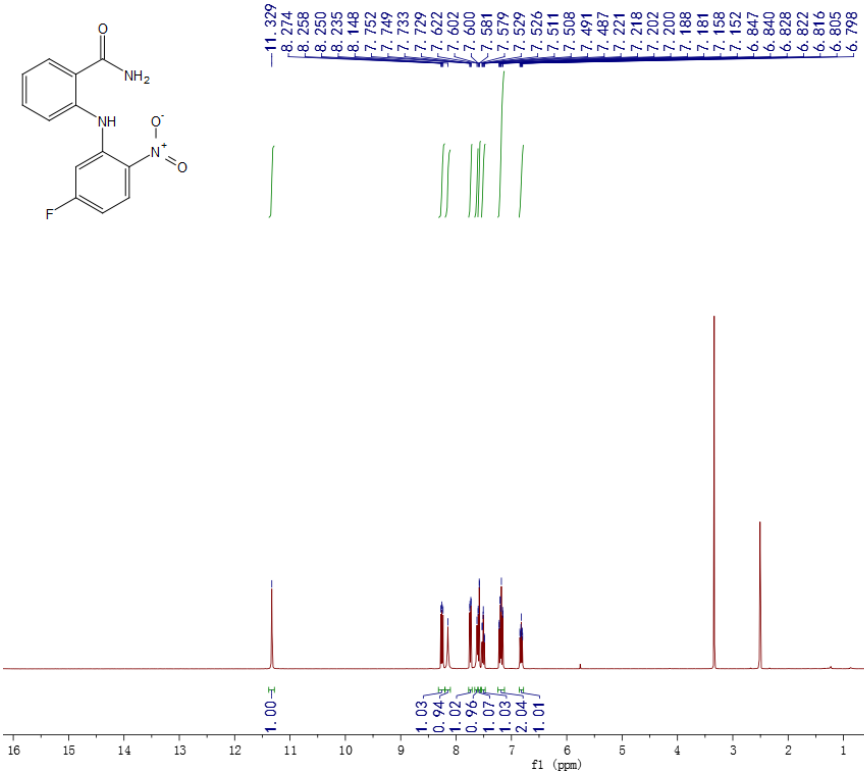


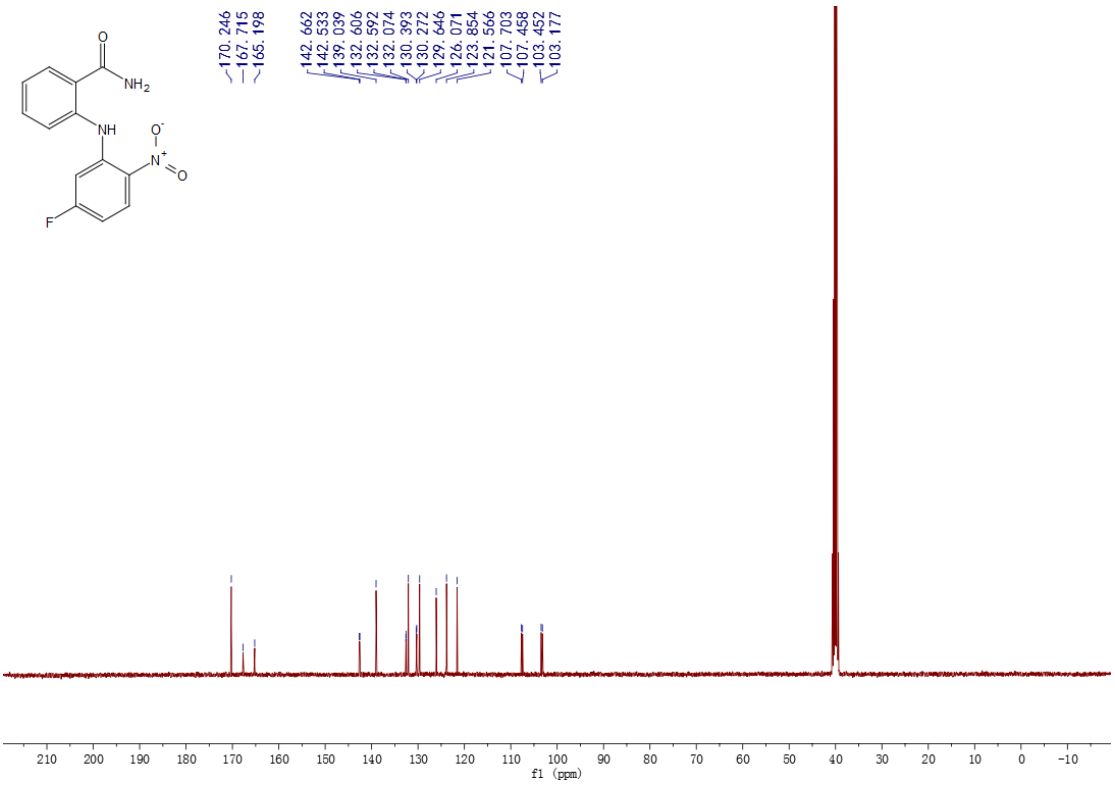
2-((5-chloro -2-nitrophenyl)amino)benzamide (2-3i)

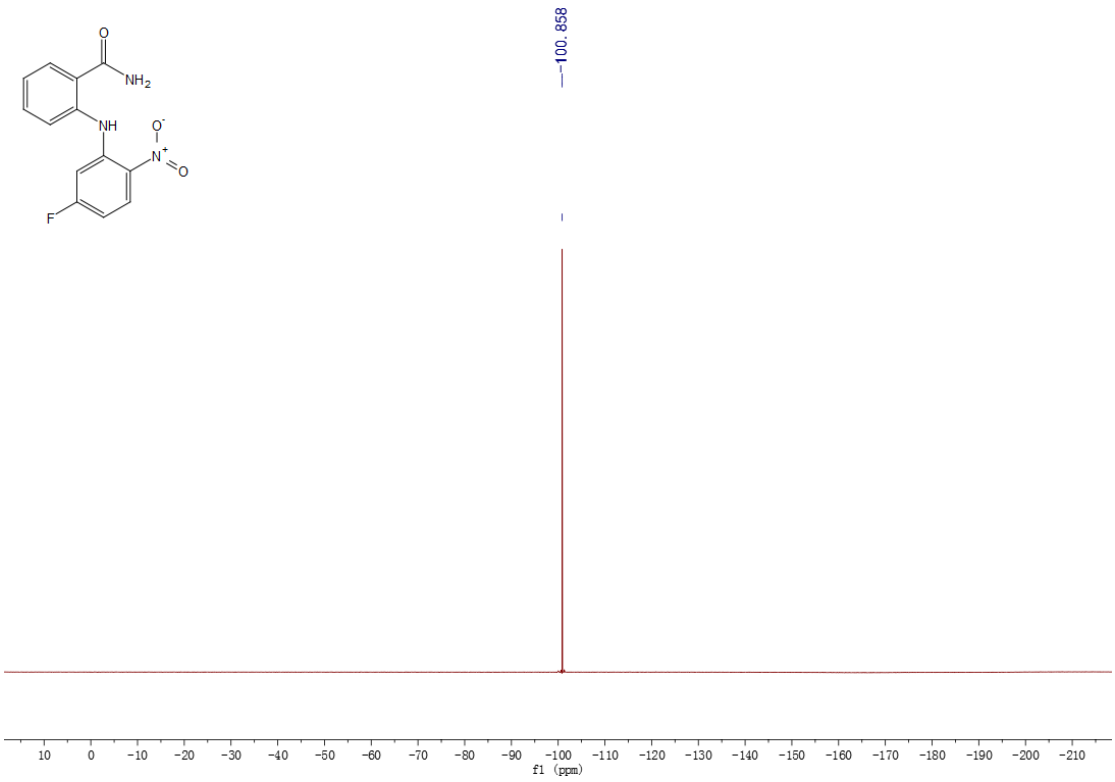




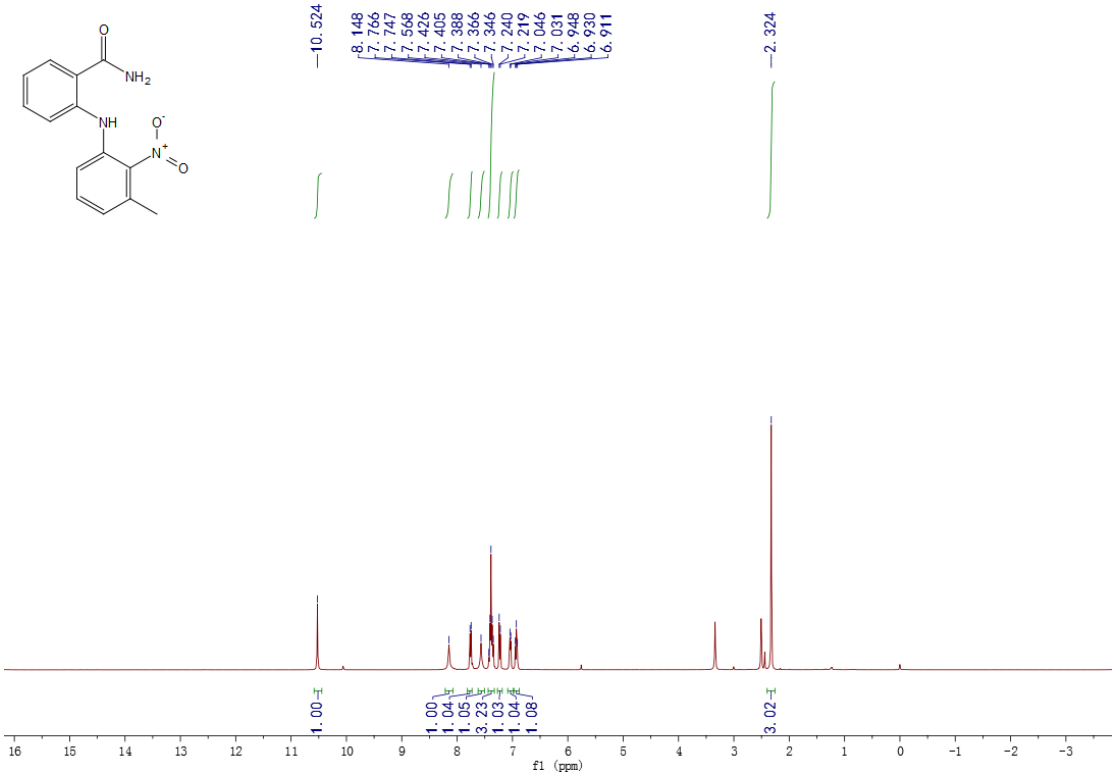
2-((5-fluoro-2-nitrophenyl)amino)benzamide (2-3j)

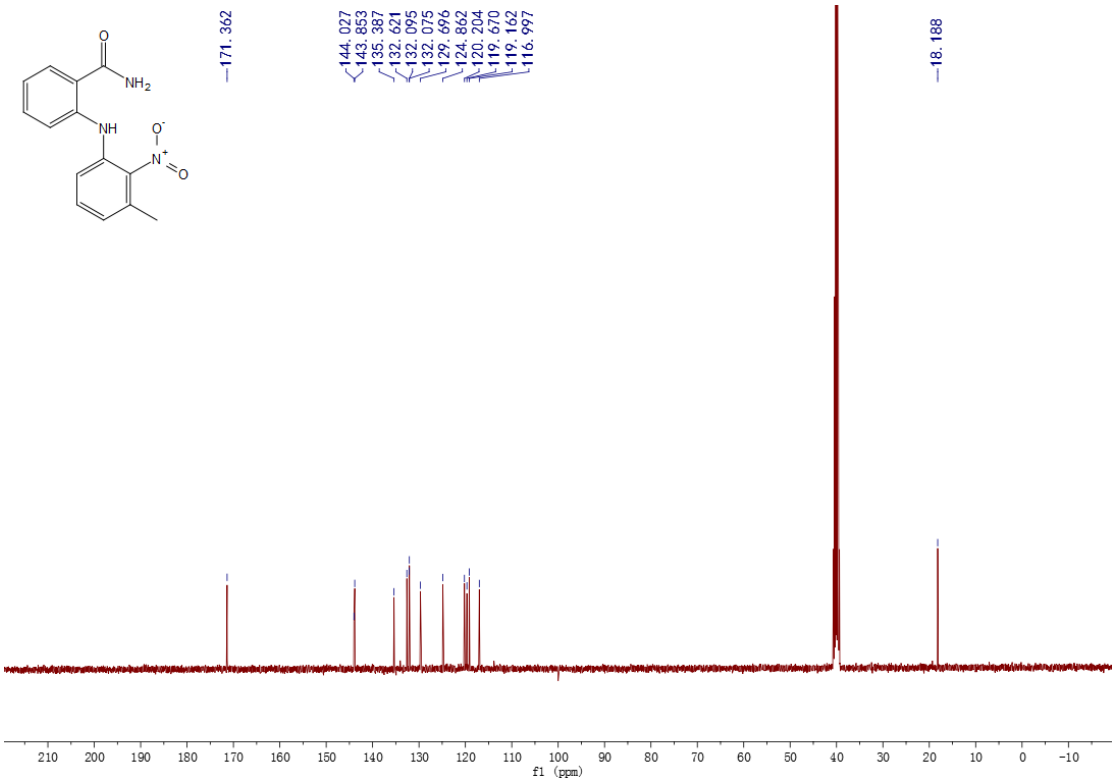




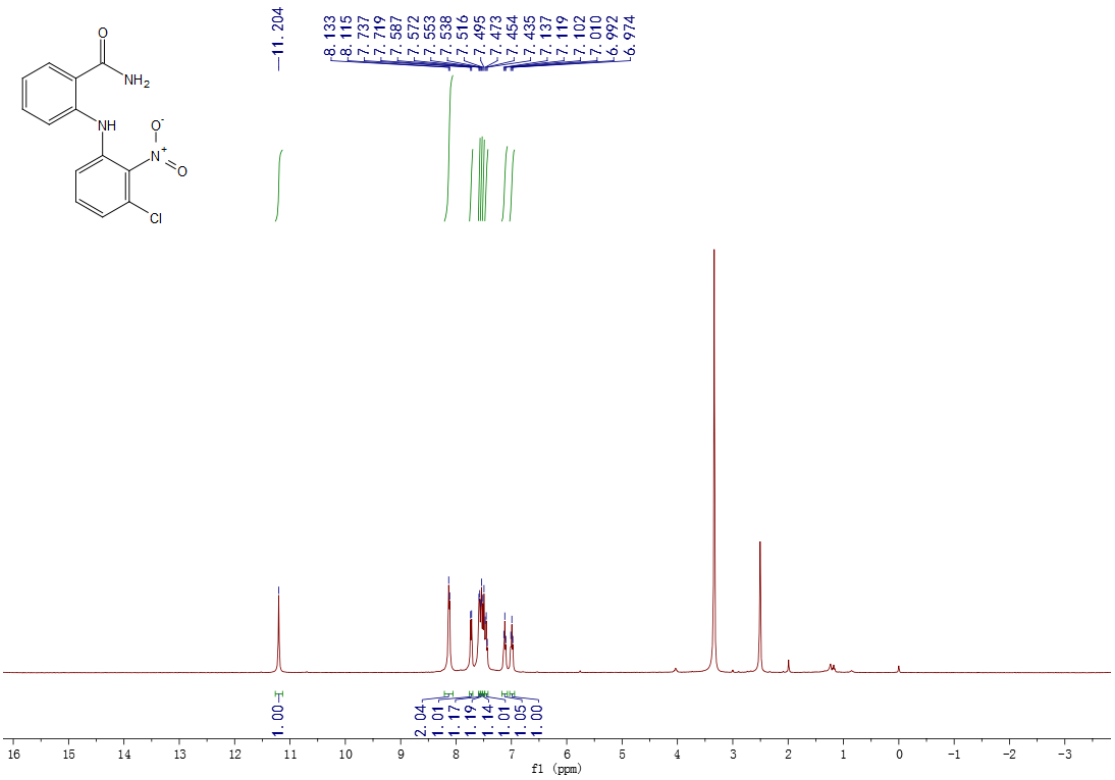

O
NH2
NH
O-
N+
O
F
-100.858
10 0 -10 -20 -30 -40 -50 -60 -70 -80 -90 -100 -110 -120 -130 -140 -150 -160 -170 -180 -190 -200 -210
f1 (ppm)

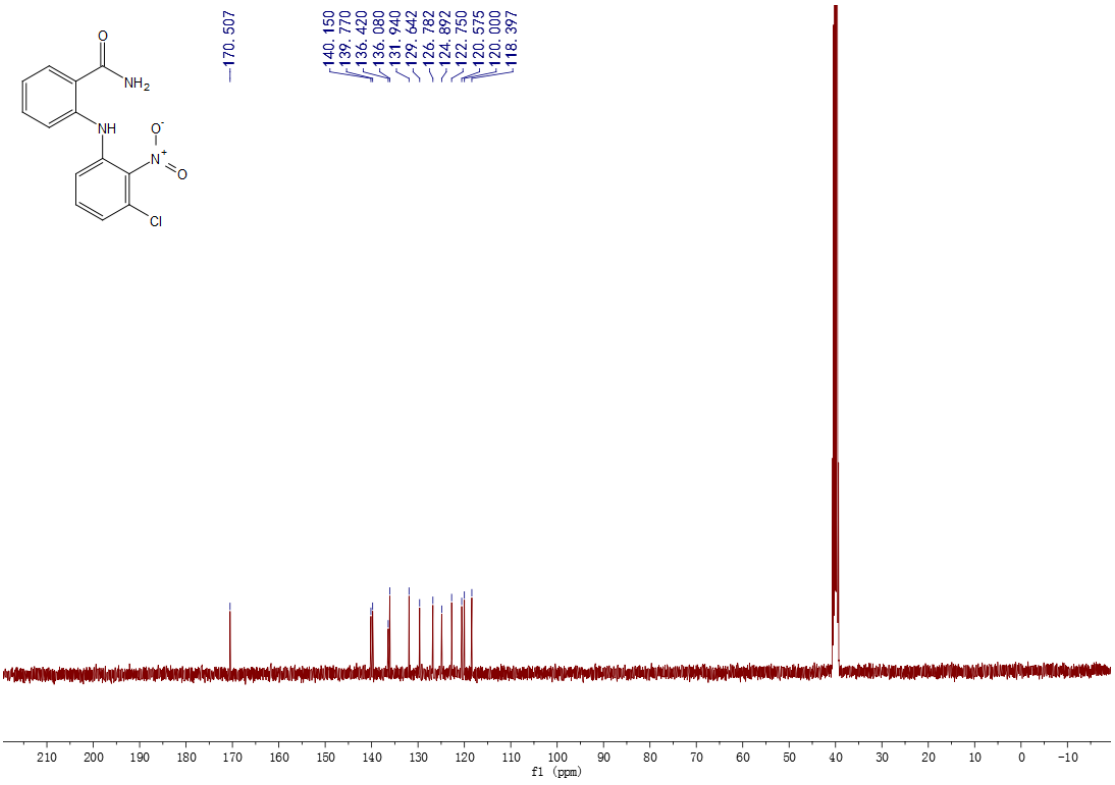
2-((3-methyl -2-nitrophenyl)amino)benzamide (2-3k)



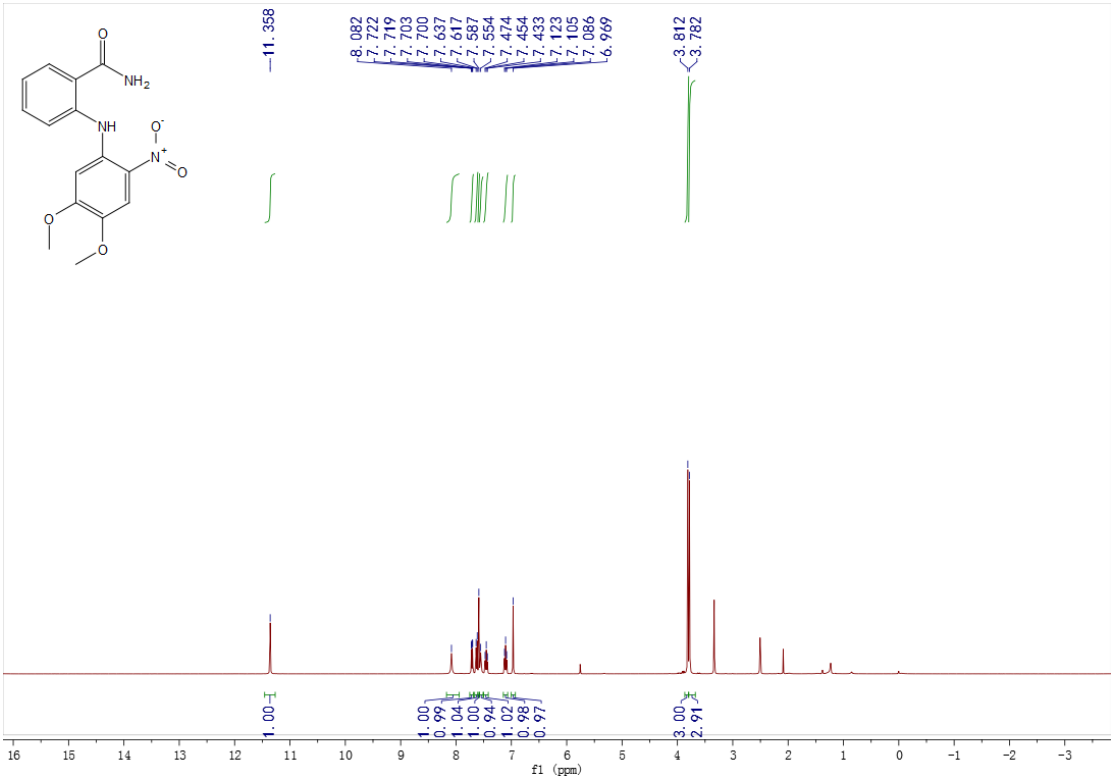


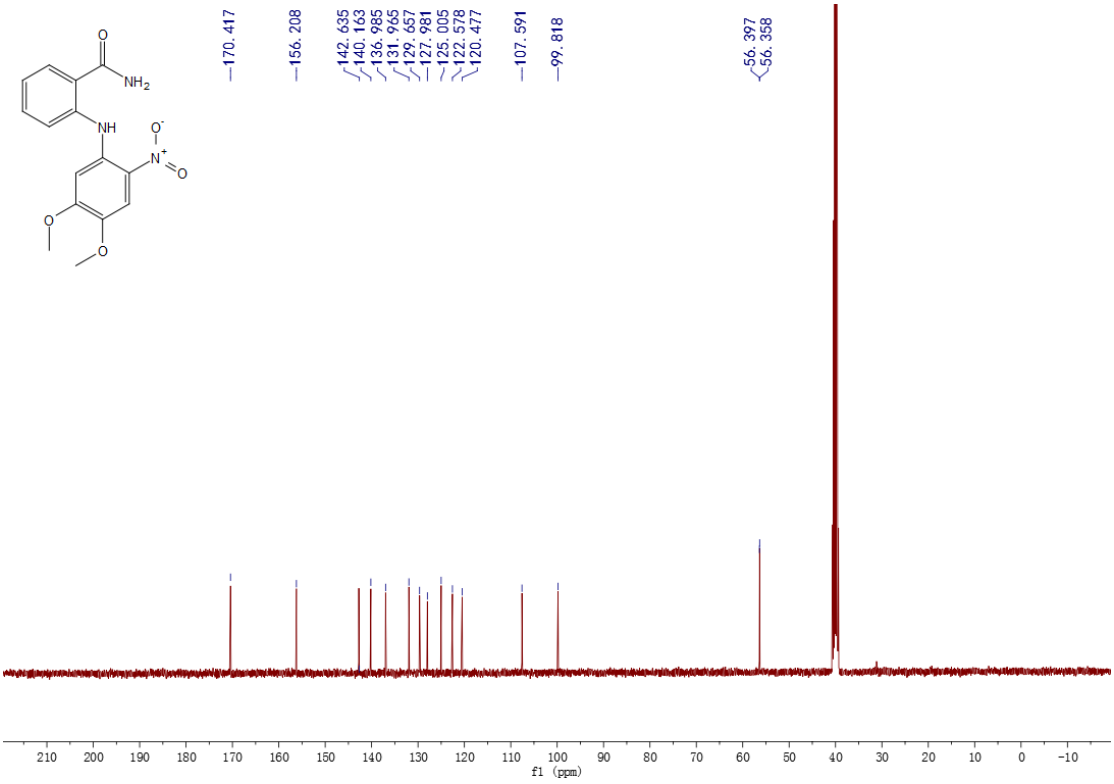
2-((3-chloro -2-nitrophenyl)amino)benzamide (2-3k)



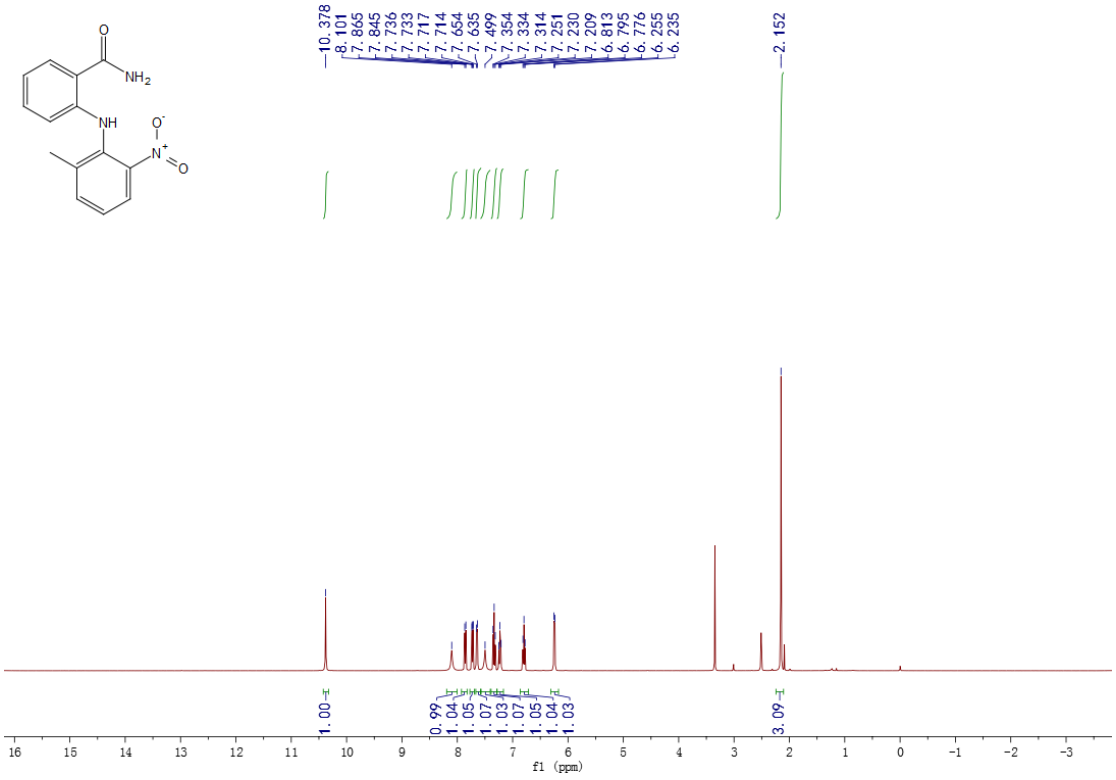


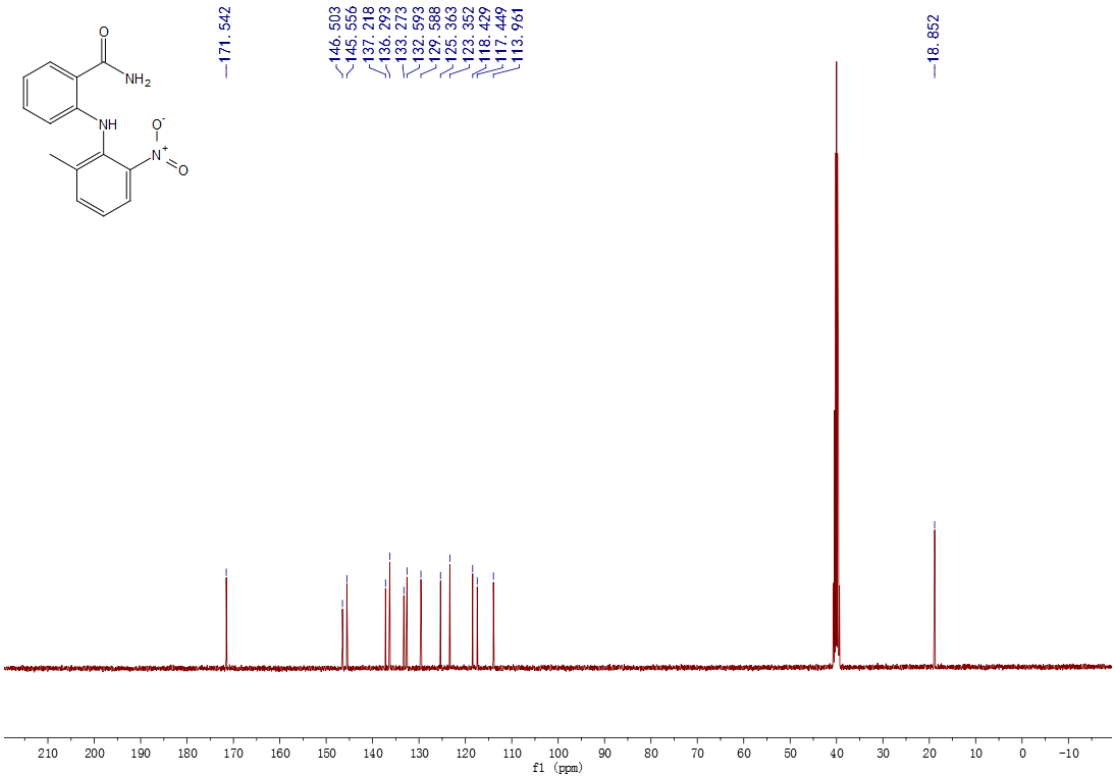
2-((4, 5-dimethoxy -2-nitrophenyl)amino)benzamide (2-3m)



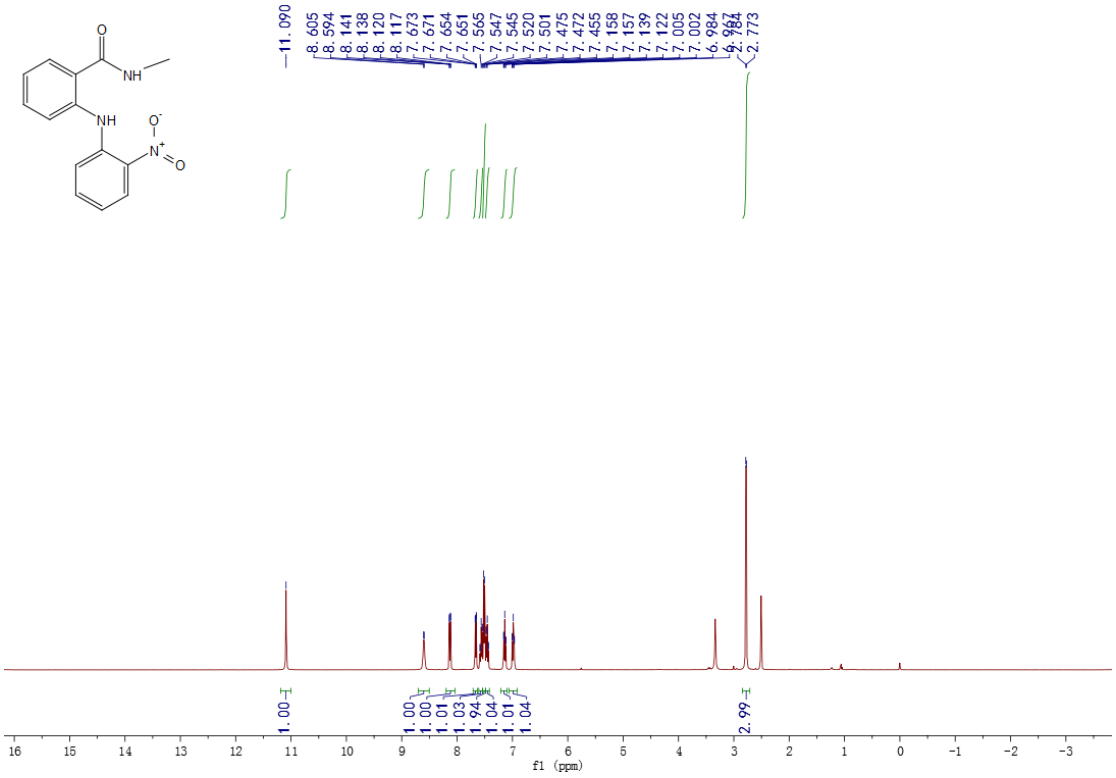


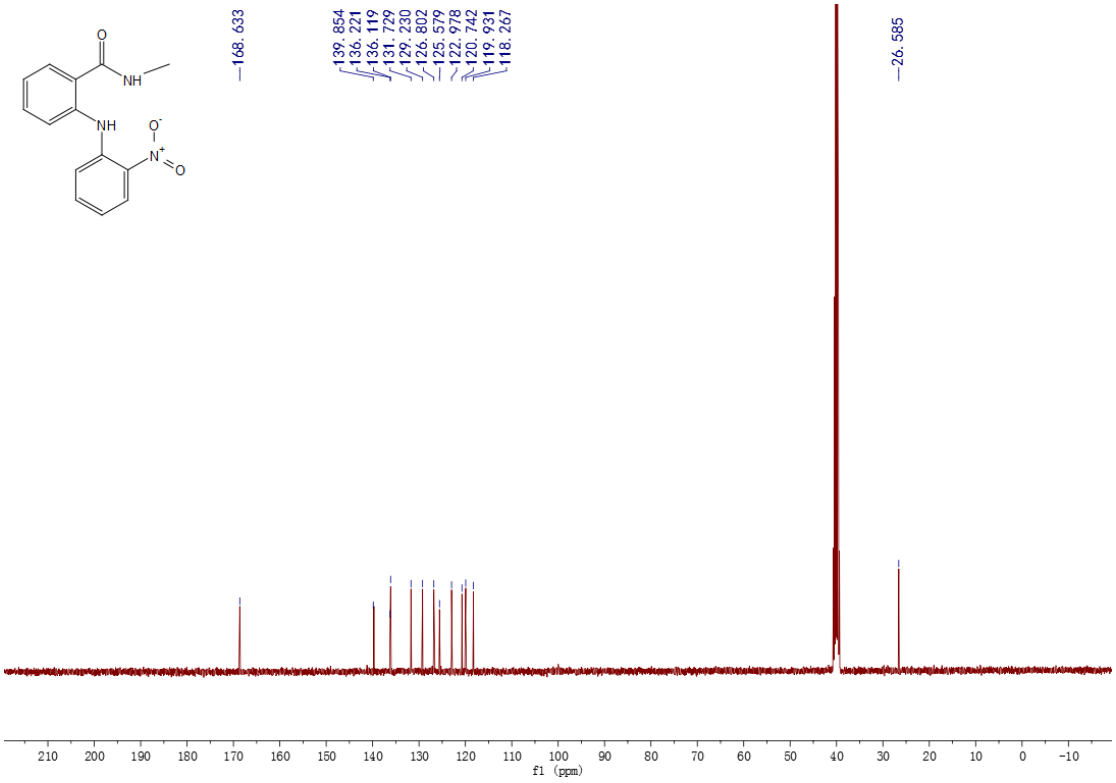
2-((6-methyl -2-nitrophenyl)amino)benzamide (2-3n)



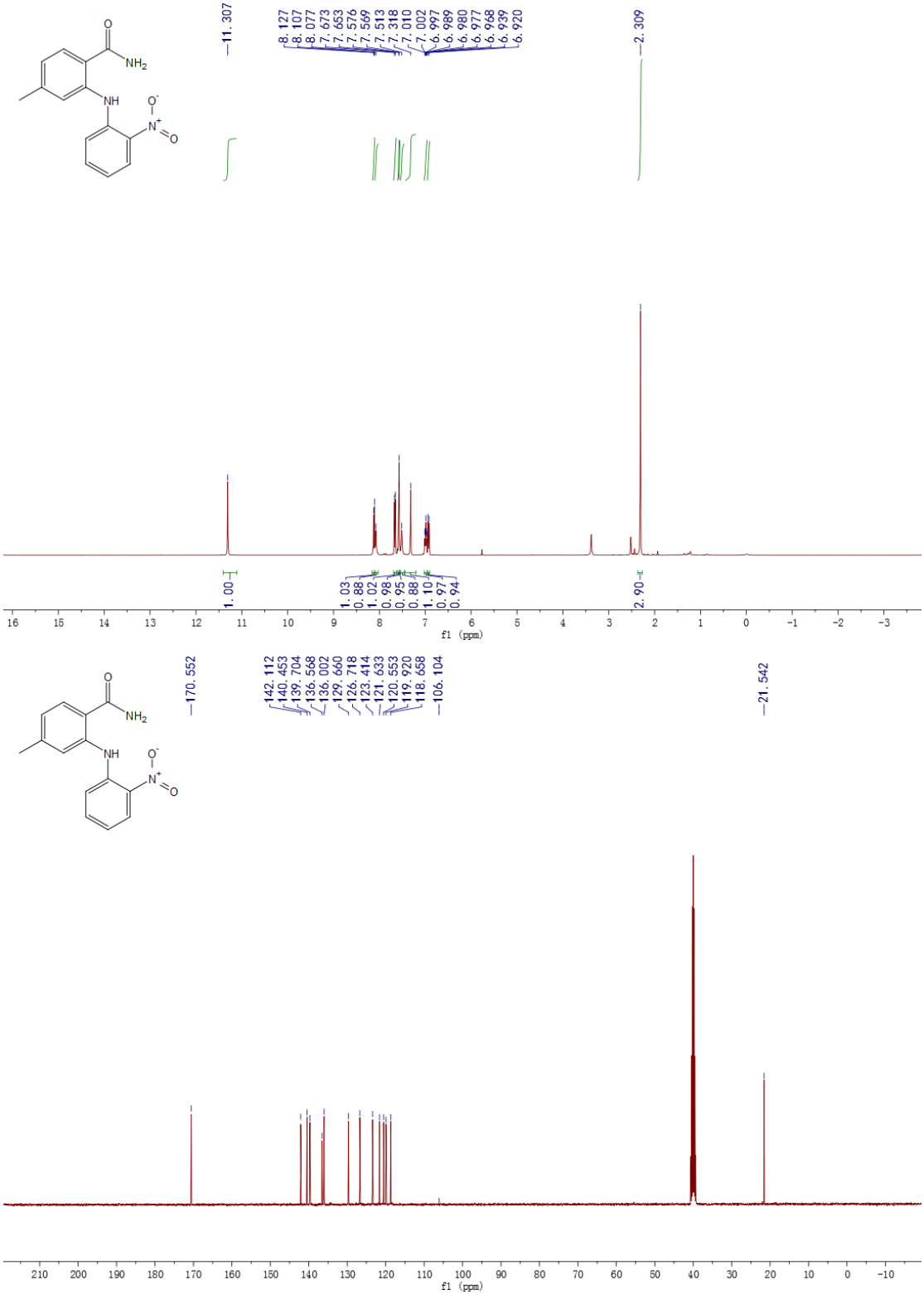


N-methyl-2-((2-nitrophenyl)amino)benzamide (2-3o)

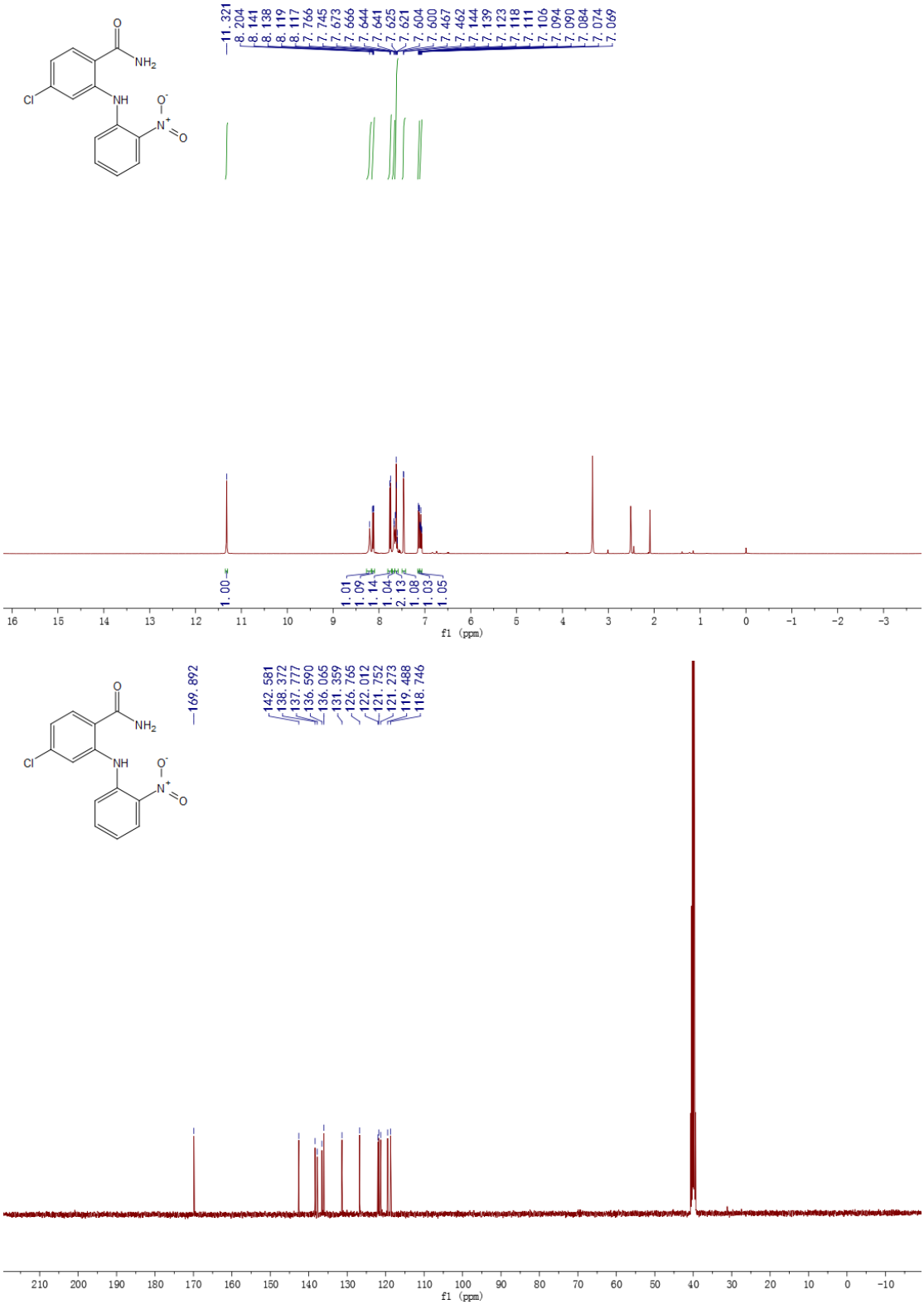




4-methyl-2-((2-nitrophenyl)amino)benzamide (2-3p)



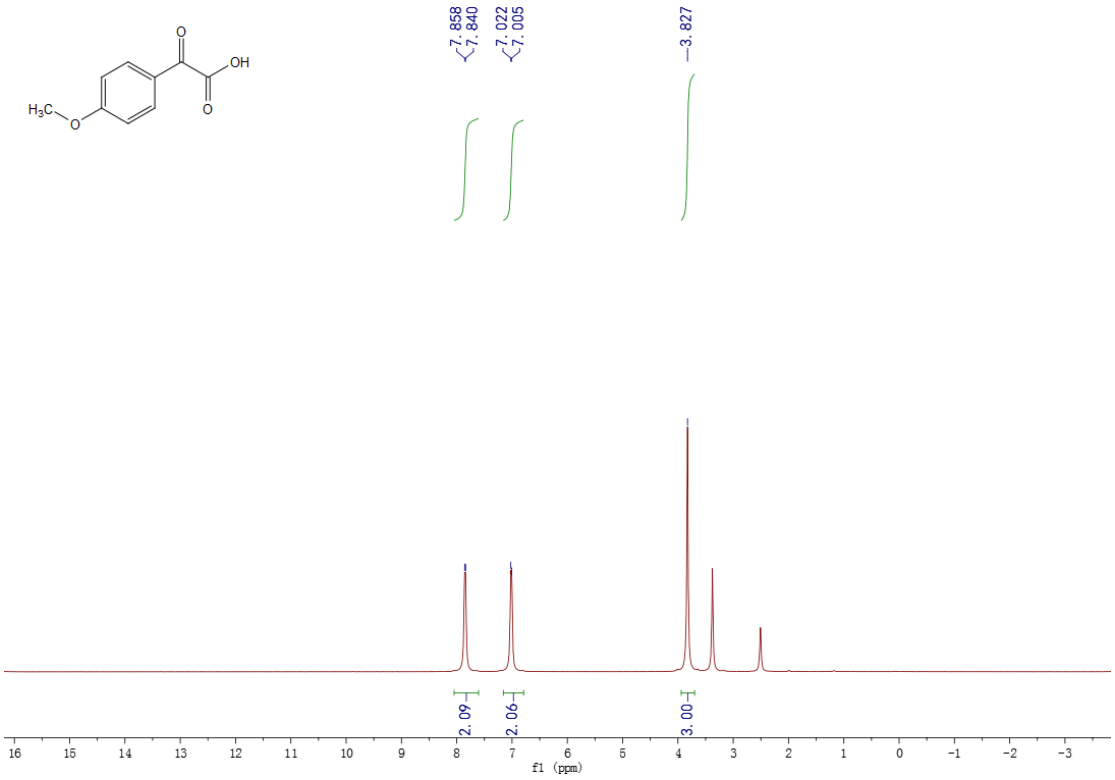
4-chloro-2-((2-nitrophenyl)amino)benzamide (2-3q)



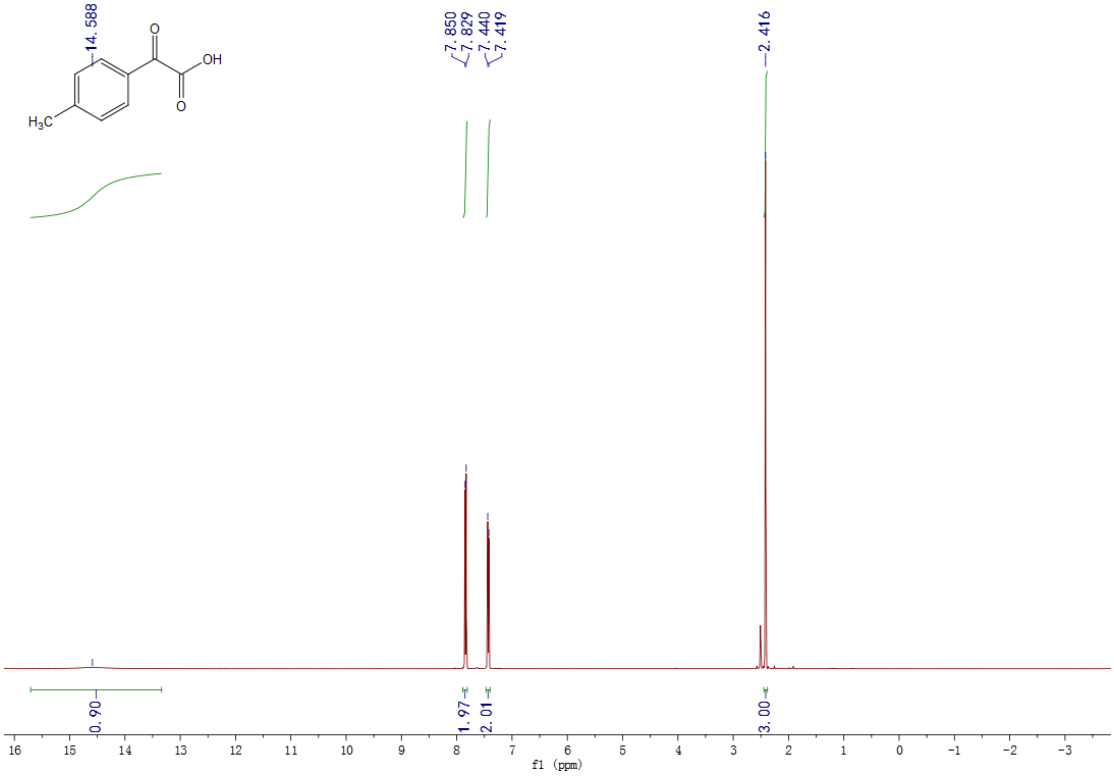
第三章相关化合物表征谱图

Copies of ^{1}H NMR spectra of compound 3-2b~3-2s and ^{1}H NMR and ^{13}C NMR spectra of compound 3-3a~3-3t.

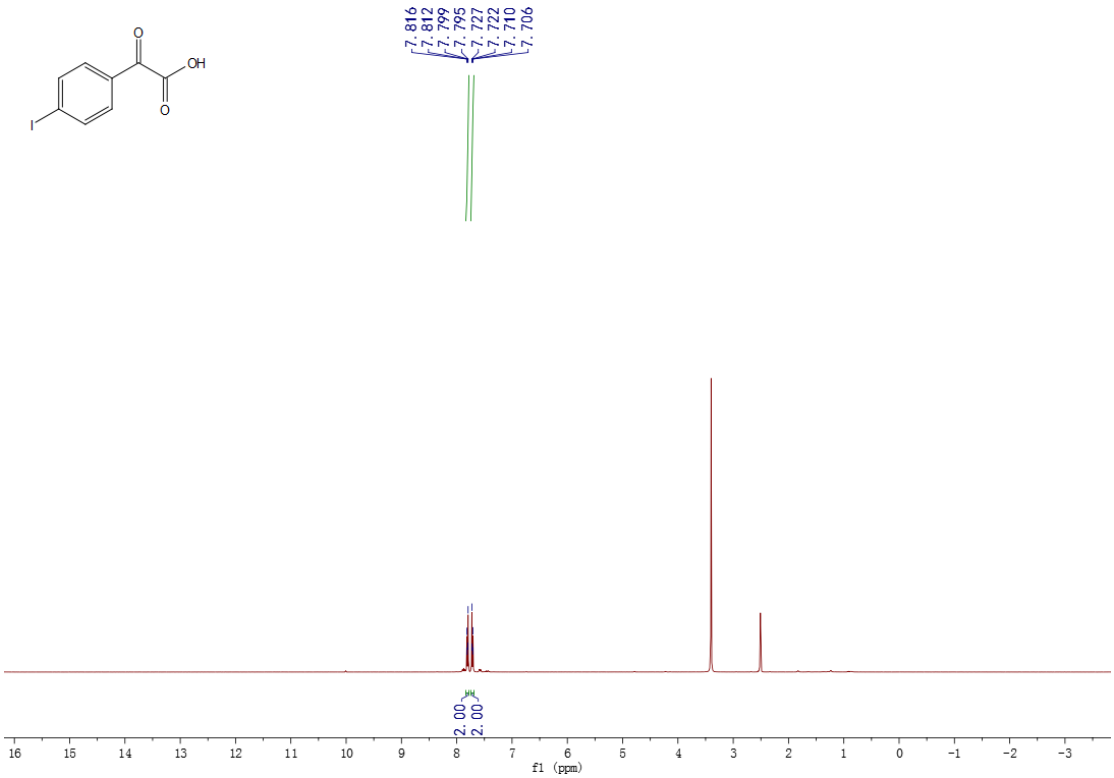
2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoacetic Acid (3-2b)



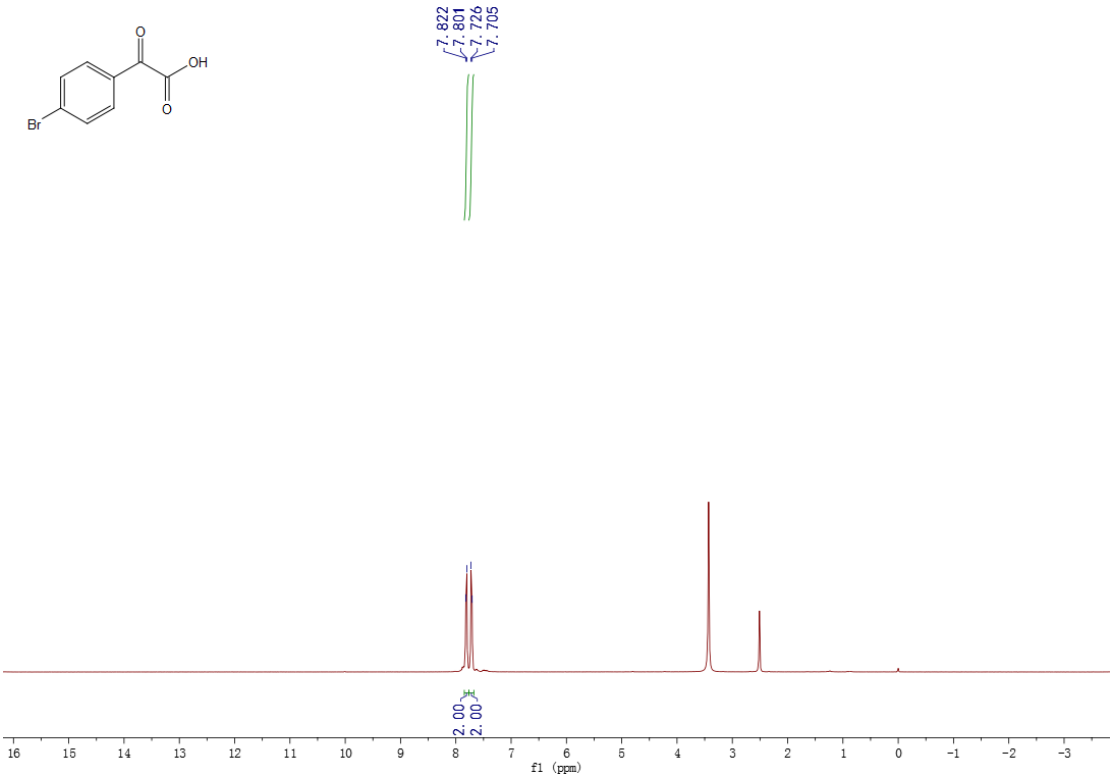
2-(4-methylphenyl)-2-oxoacetic Acid (3-2c)



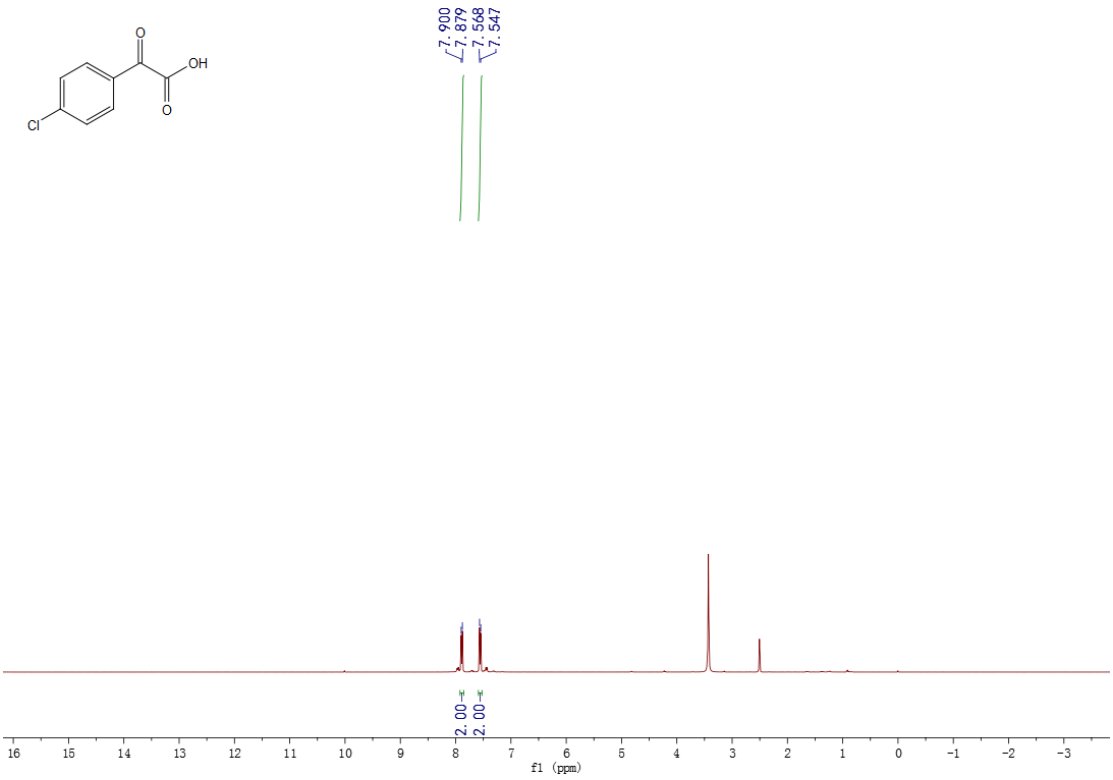
2-(4-iodophenyl)-2-oxoacetic Acid (3-2d)



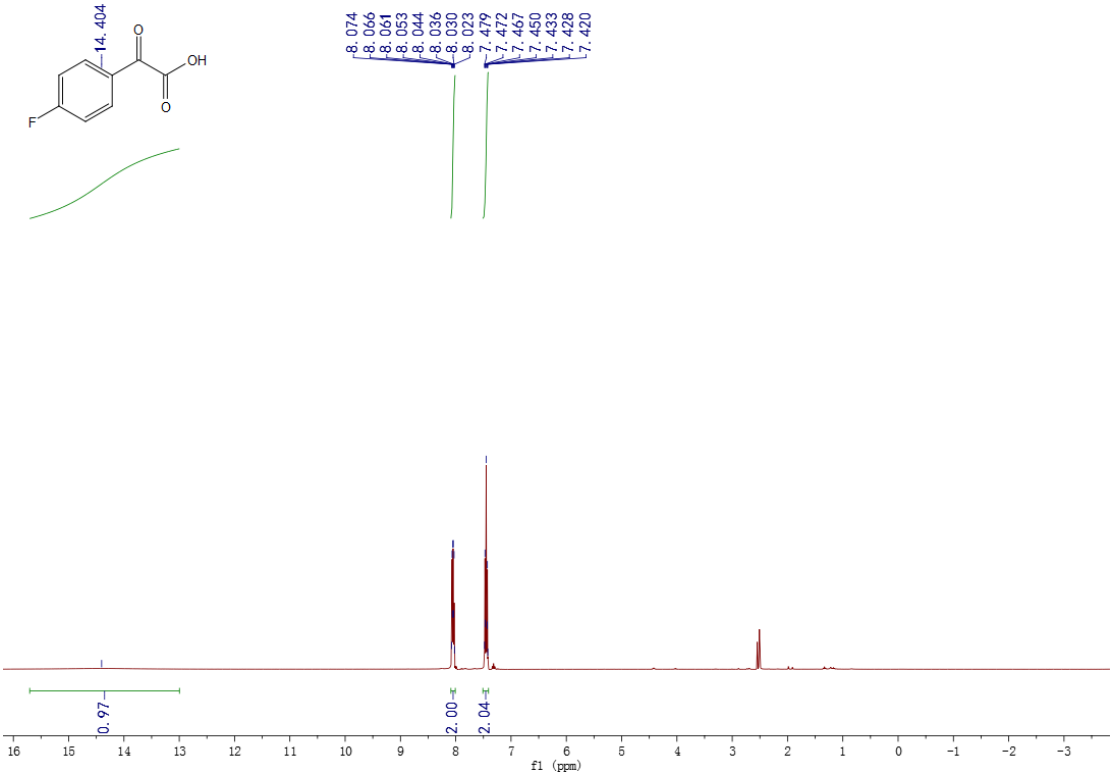
2-(4-Bromophenyl)-2-oxoacetic Acid (3-2e)



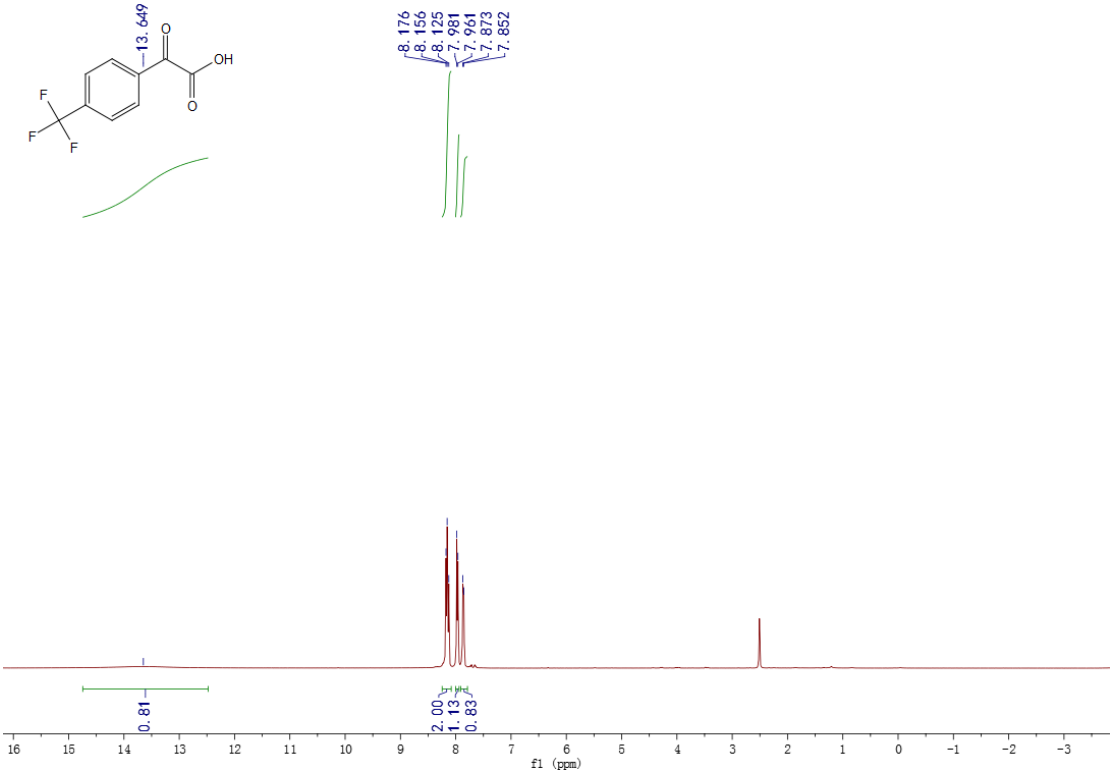
2-(4-Chlorophenyl)-2-oxoacetic Acid (3-2f)



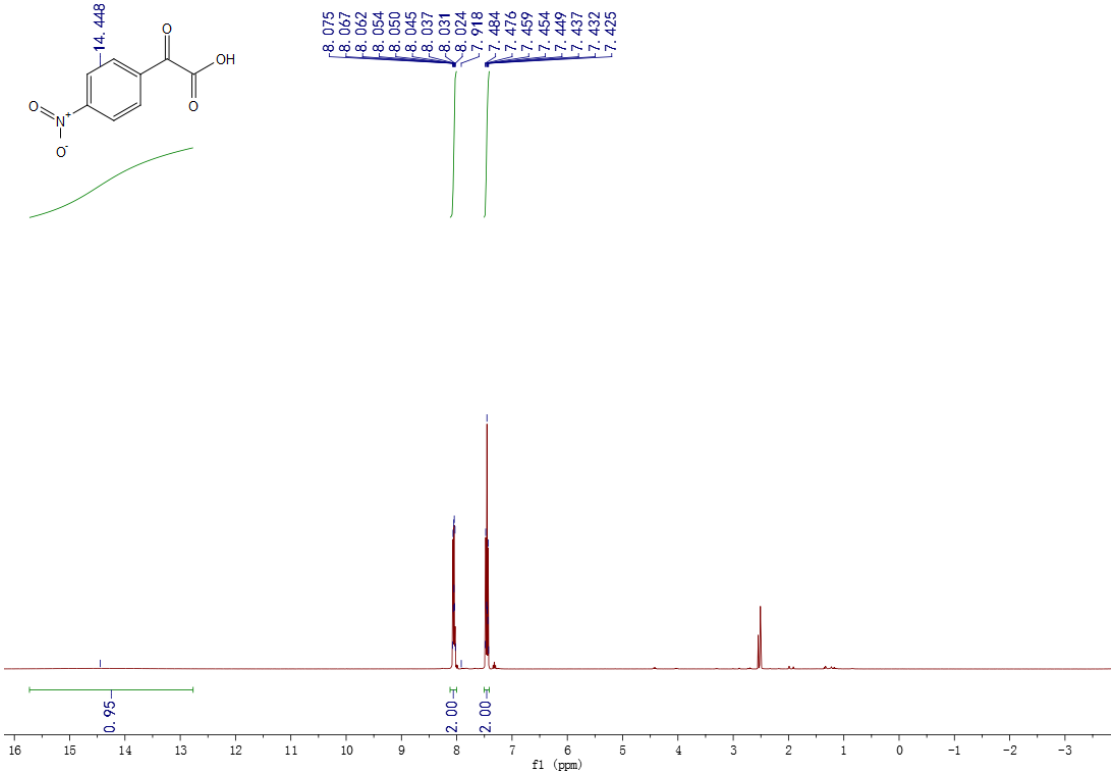
2-(4-fluorophenyl)-2-oxoacetic Acid (3-2g)



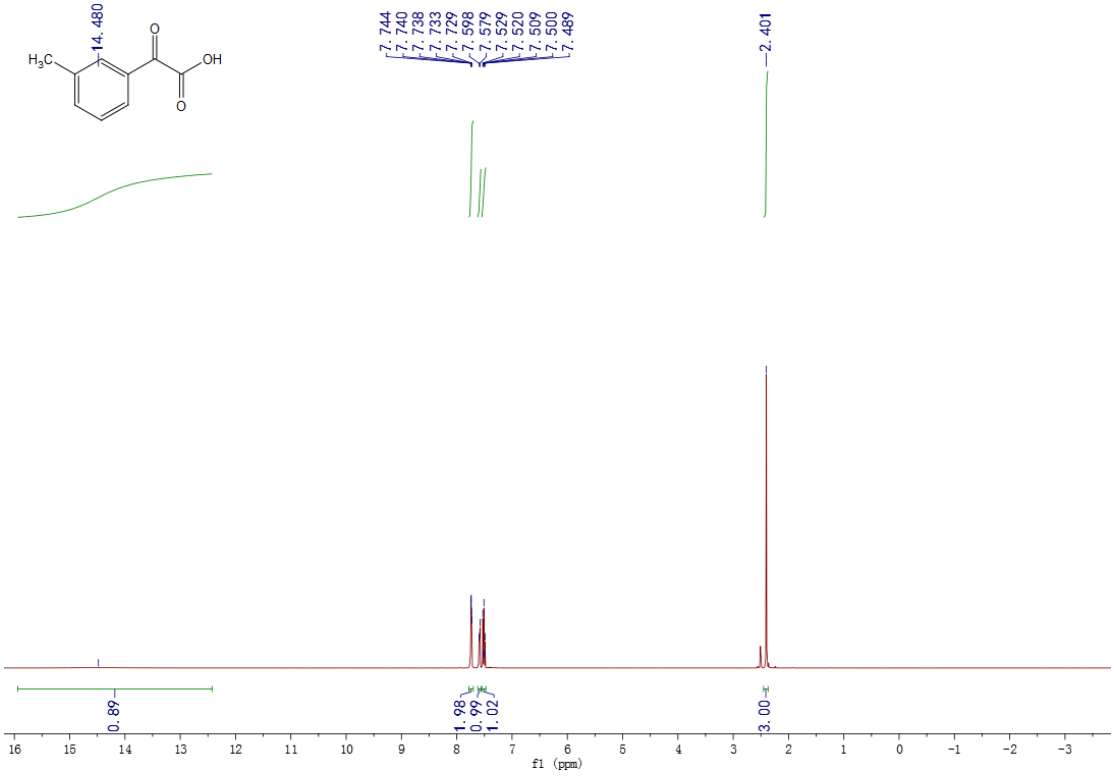
2-(4-trifluoromethylphenyl)-2-oxoacetic Acid (3-2h)



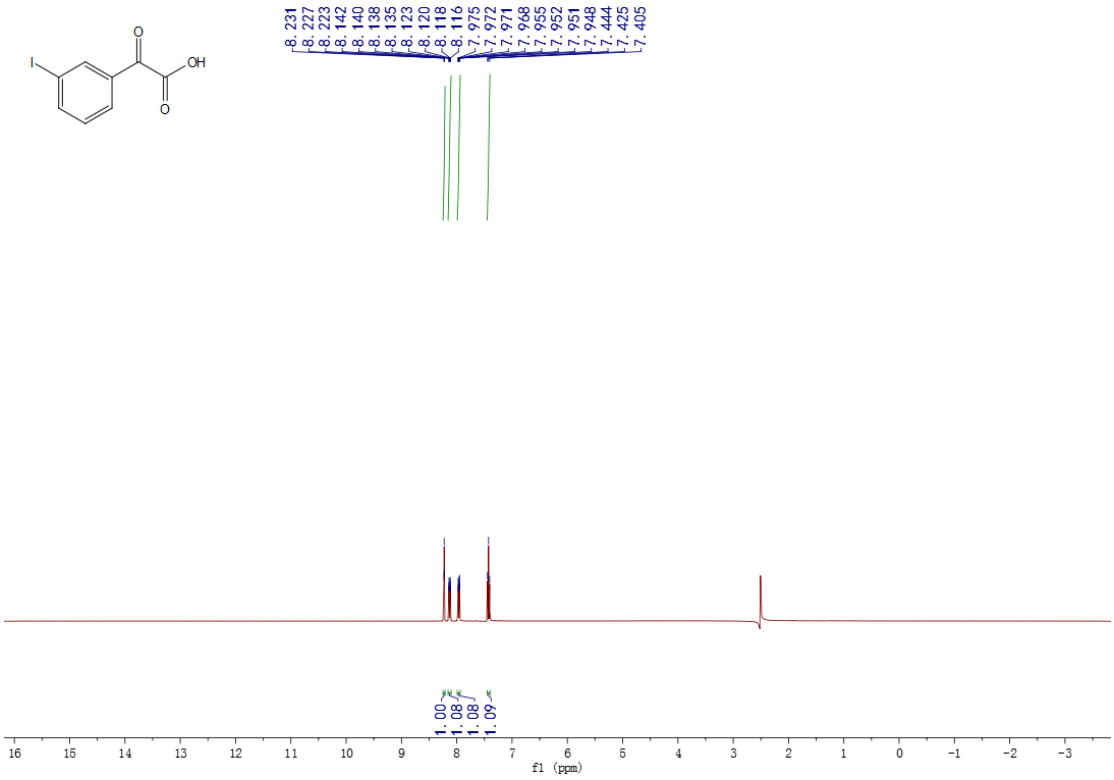
2-(4-nitrophenyl)-2-oxoacetic Acid (3-2i)



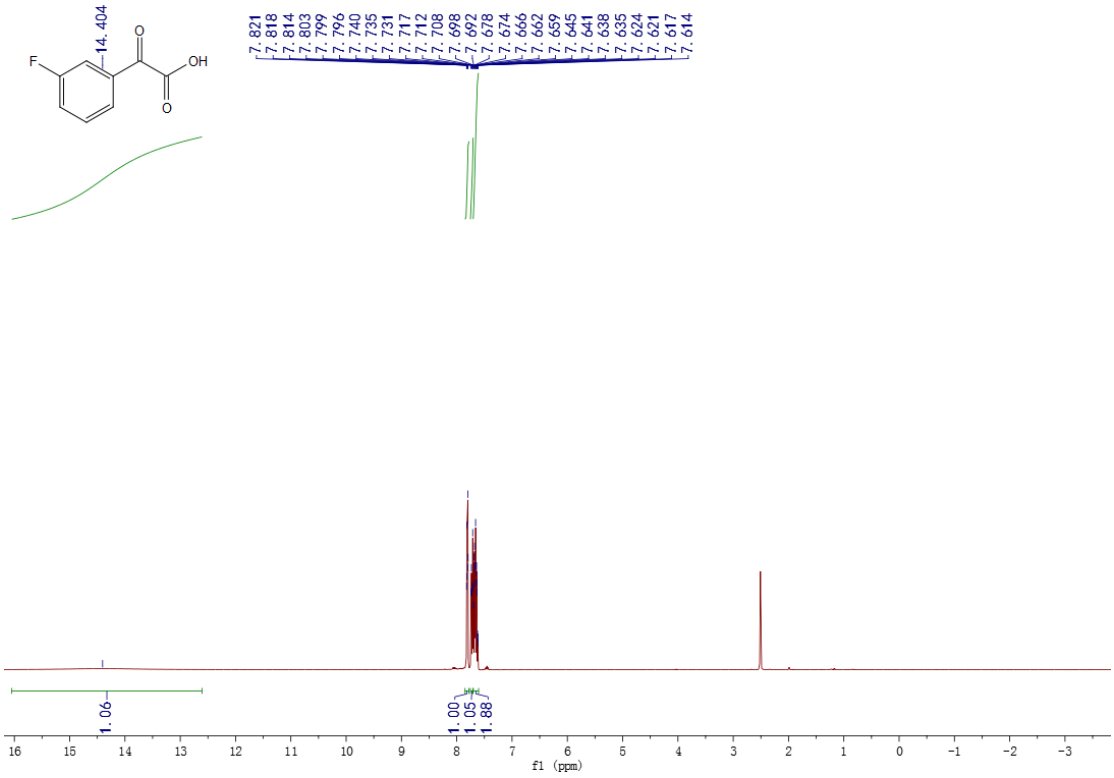
2-(3-methylphenyl)-2-oxoacetic Acid (3-2j)



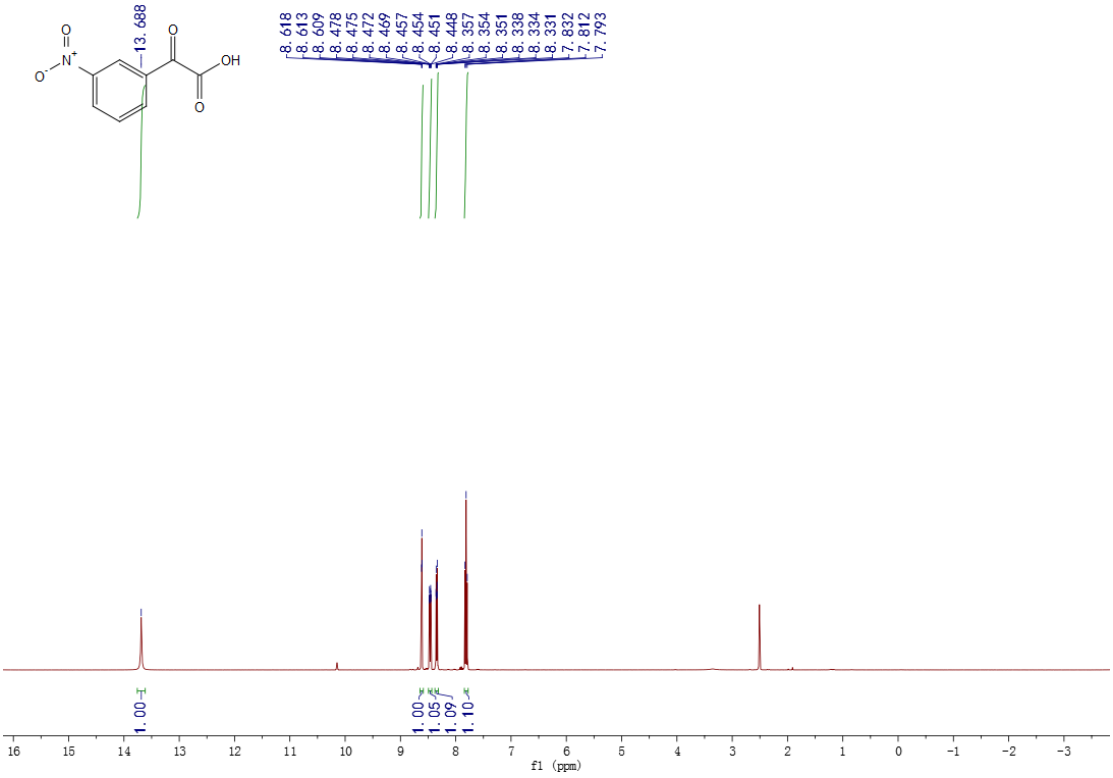
2-(3-iodophenyl)-2-oxoacetic Acid (3-2k)



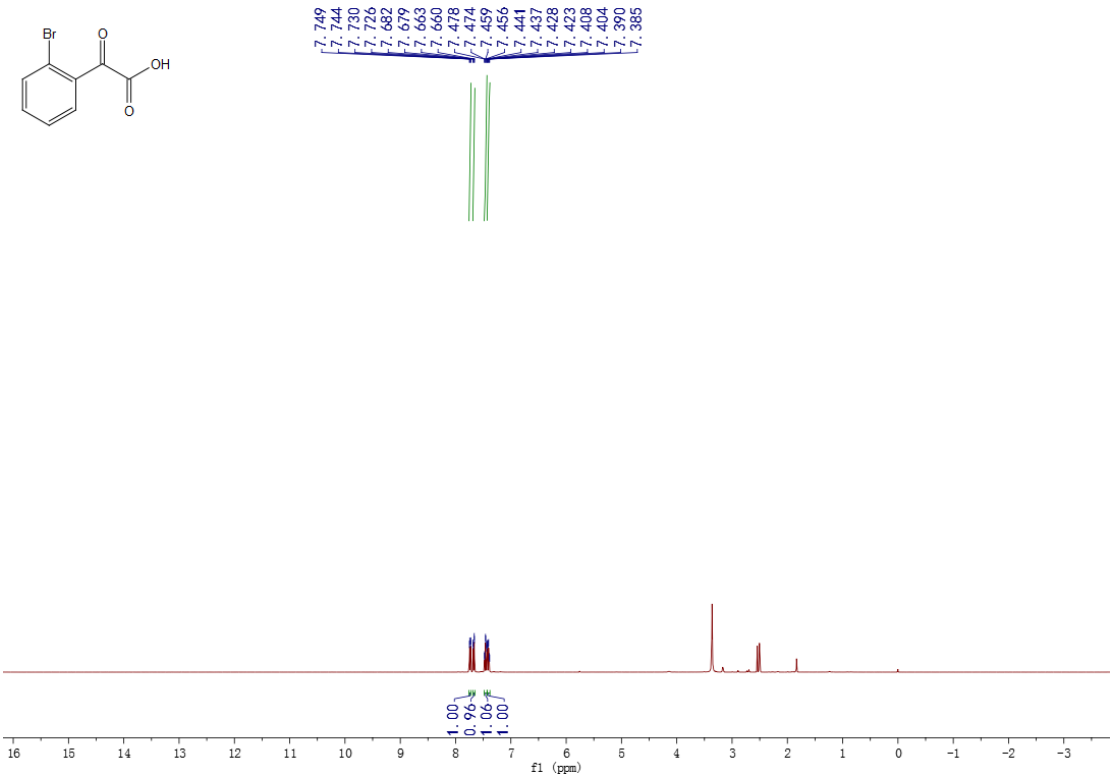
2-(3-fluorophenyl)-2-oxoacetic Acid (3-2l)



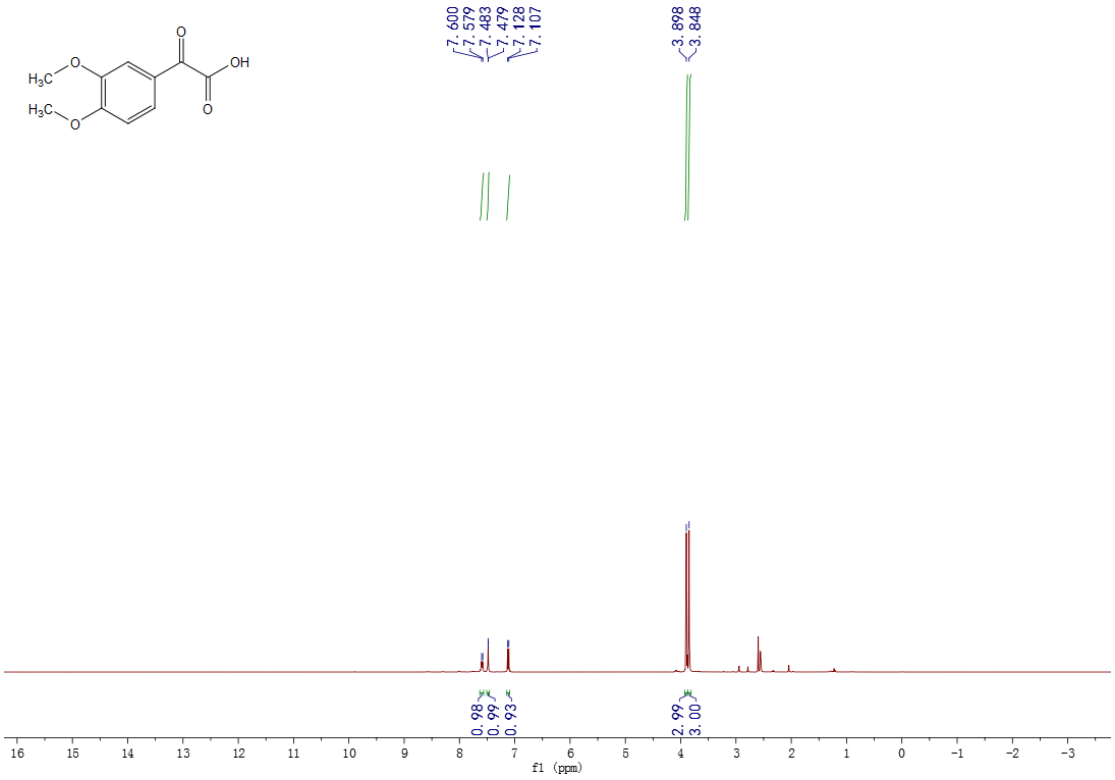
2-(3-nitrophenyl)-2-oxoacetic Acid (3-2m)



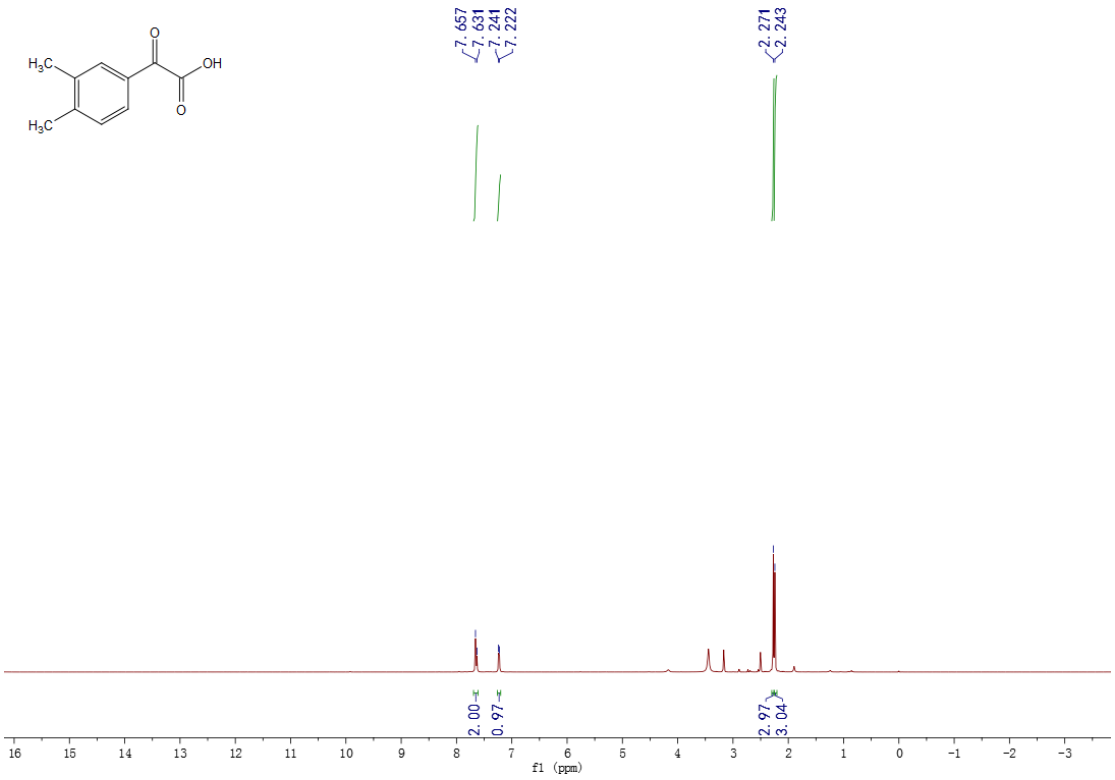
2-(2-Bromophenyl)-2-oxoacetic Acid (3-2n)



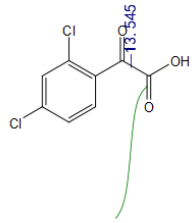
2-(3, 4-Dimethoxyphenyl)-2-oxoacetic Acid (3-2o)

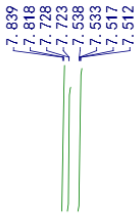


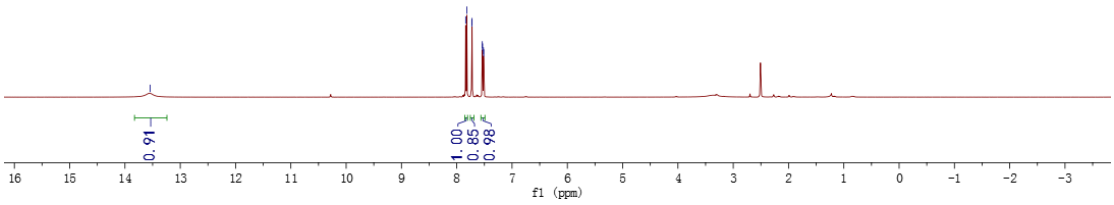
2-(3, 4-Dimethylphenyl)-2-oxoacetic Acid (3-2p)



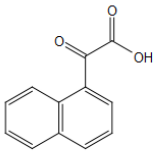
2-(2, 4-Dichlorophenyl)-2-oxoacetic Acid (3-2q)

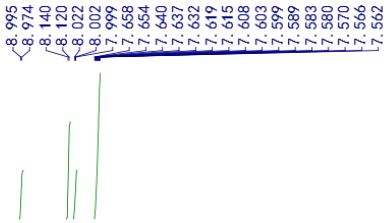


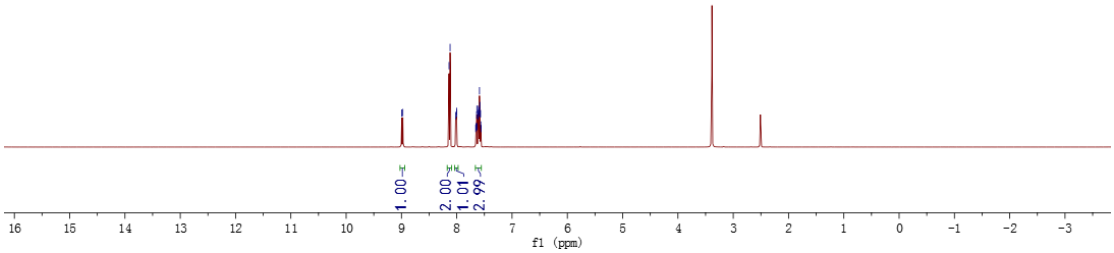




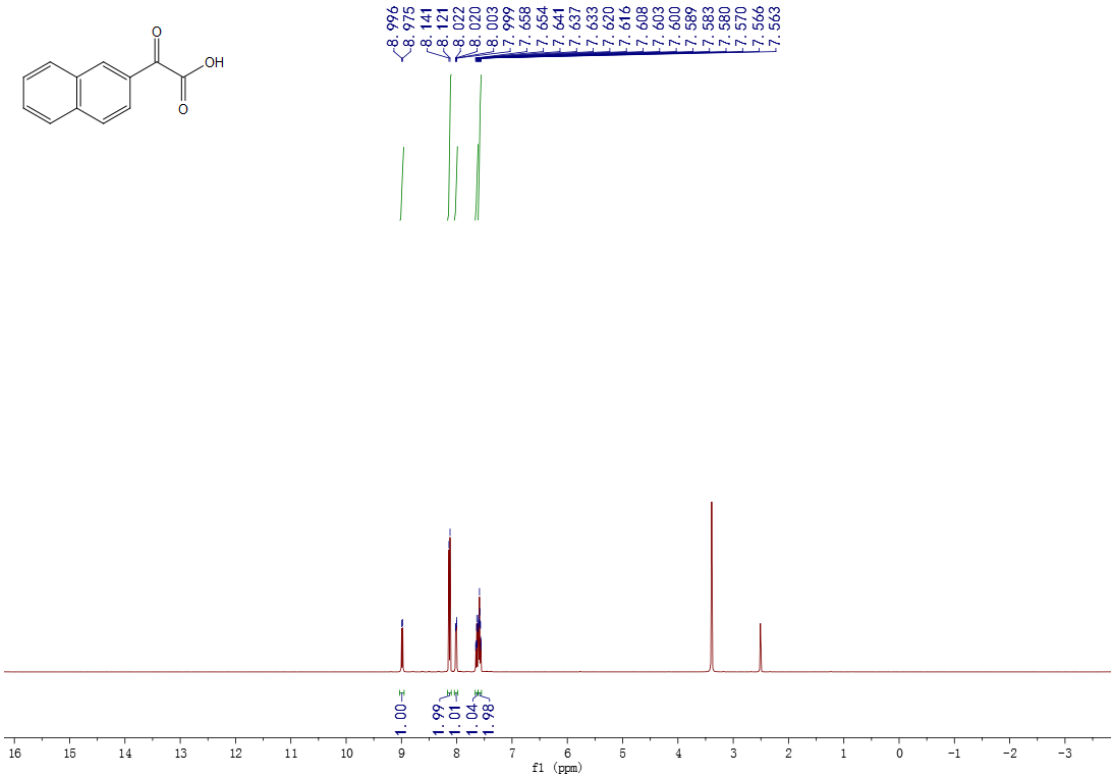
1-naphthal-2-oxoacetic Acid (3-2r)



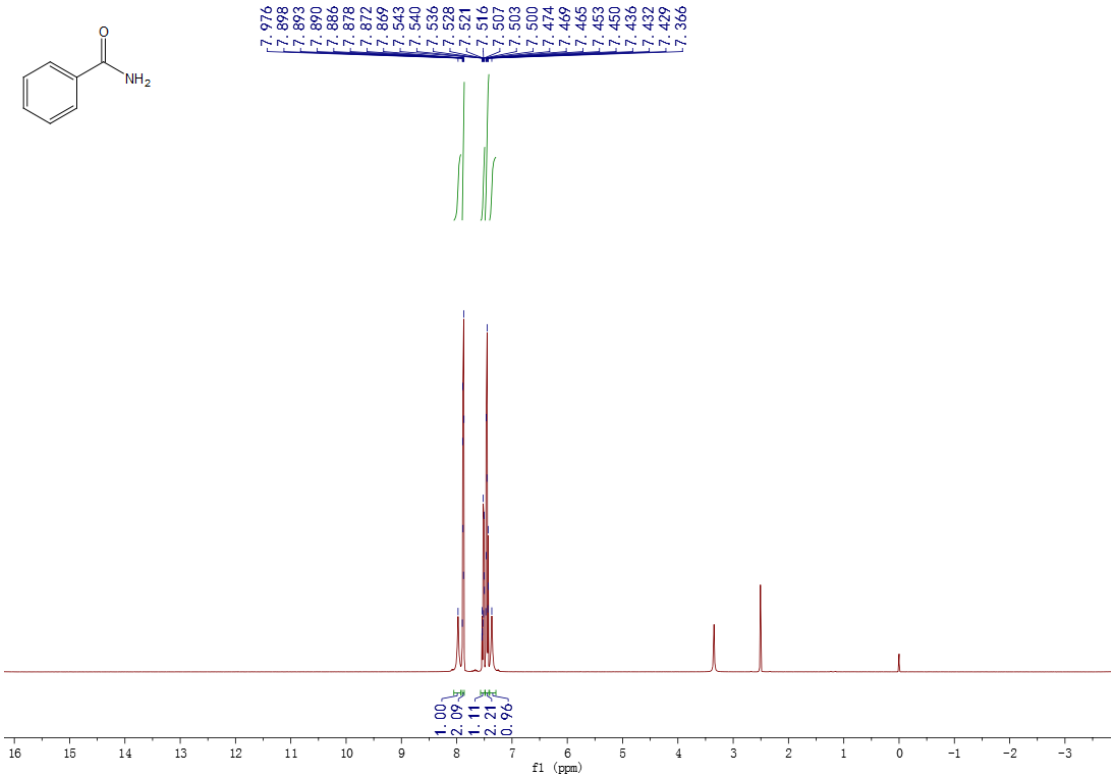


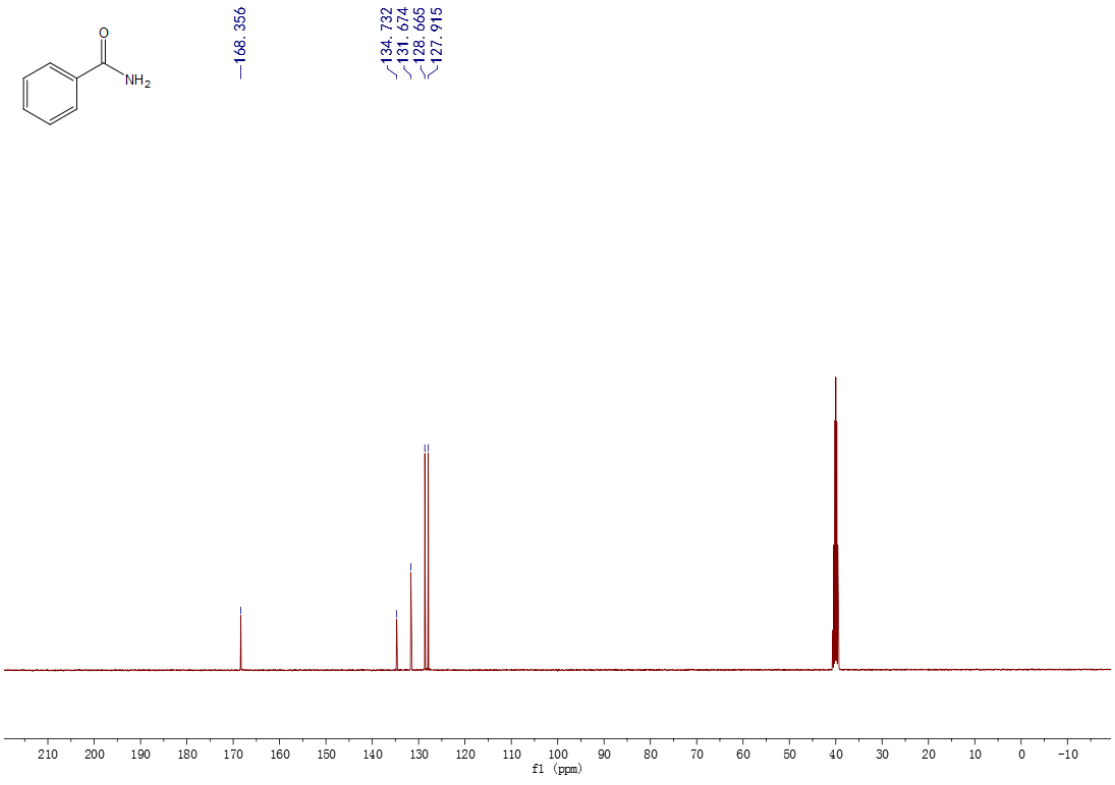


2-naphthal-2-oxoacetic Acid (3-2s)

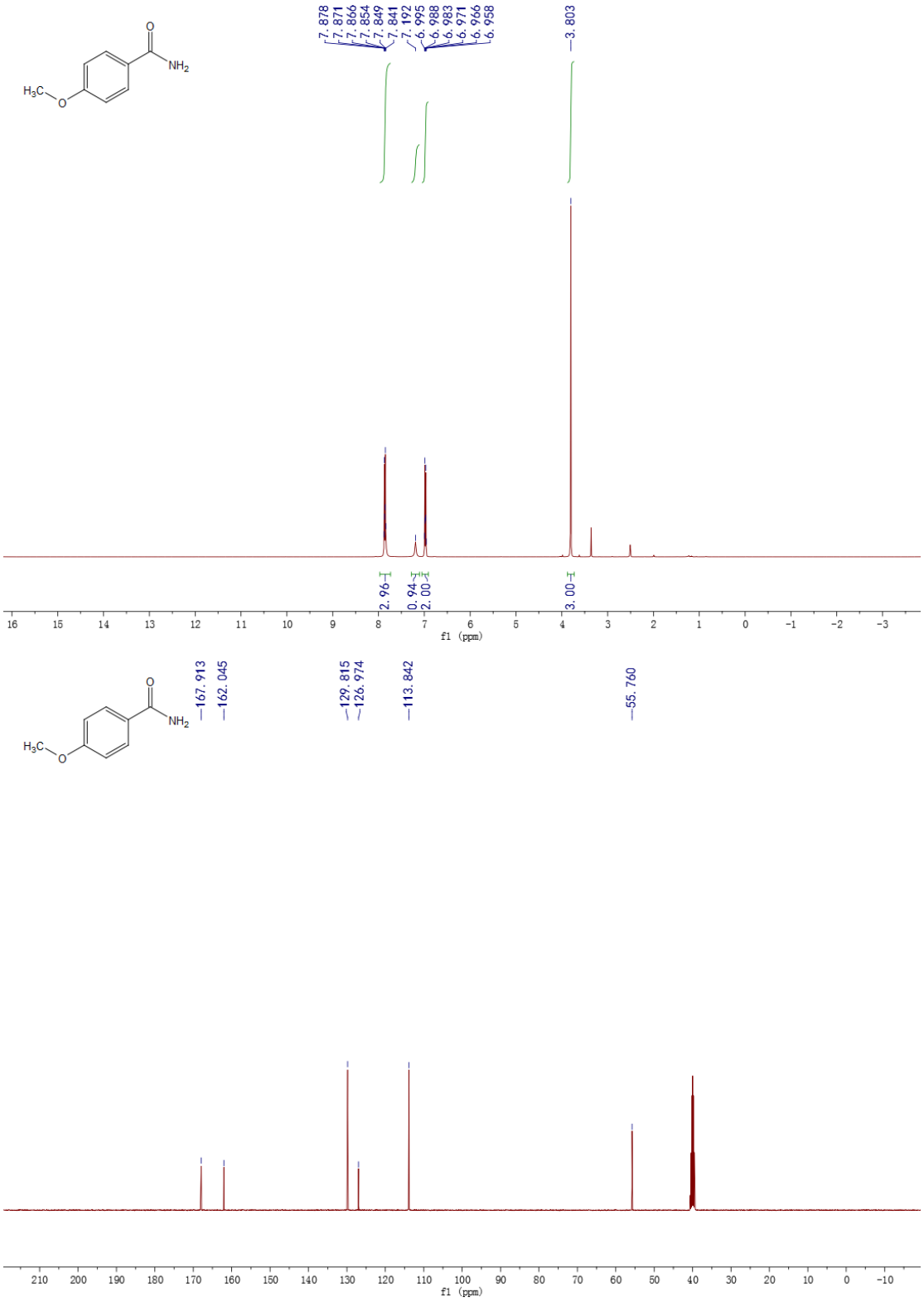


Benzamide (3-3a)

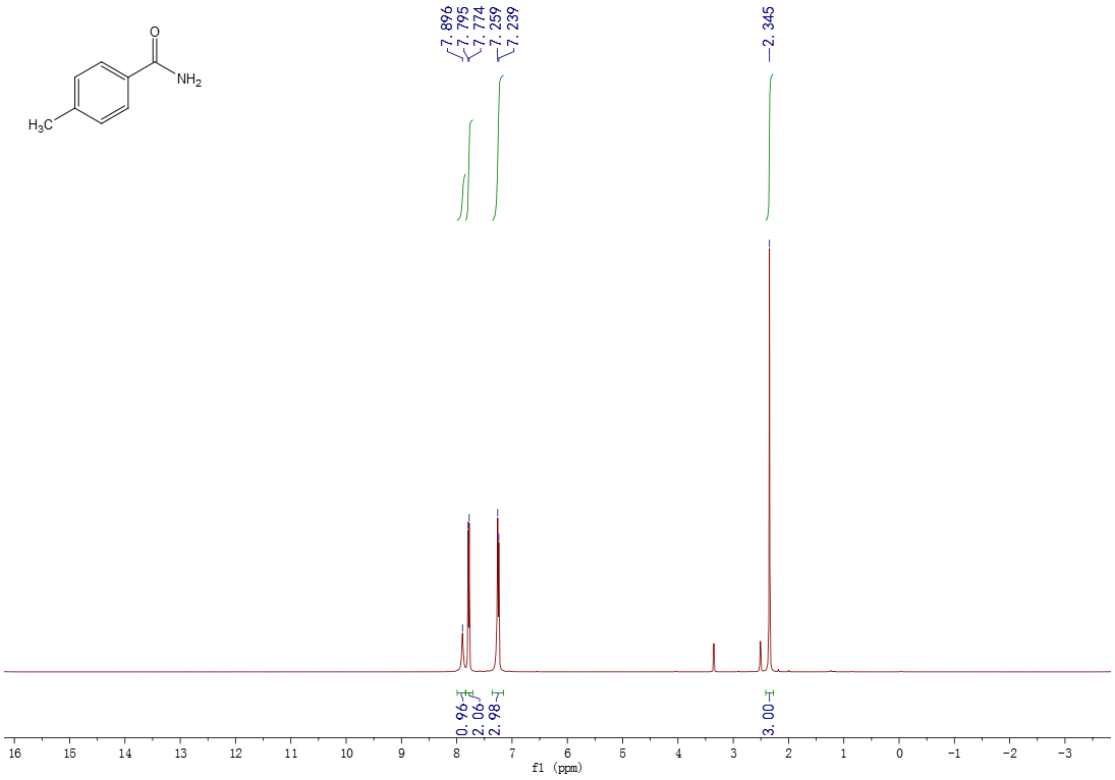


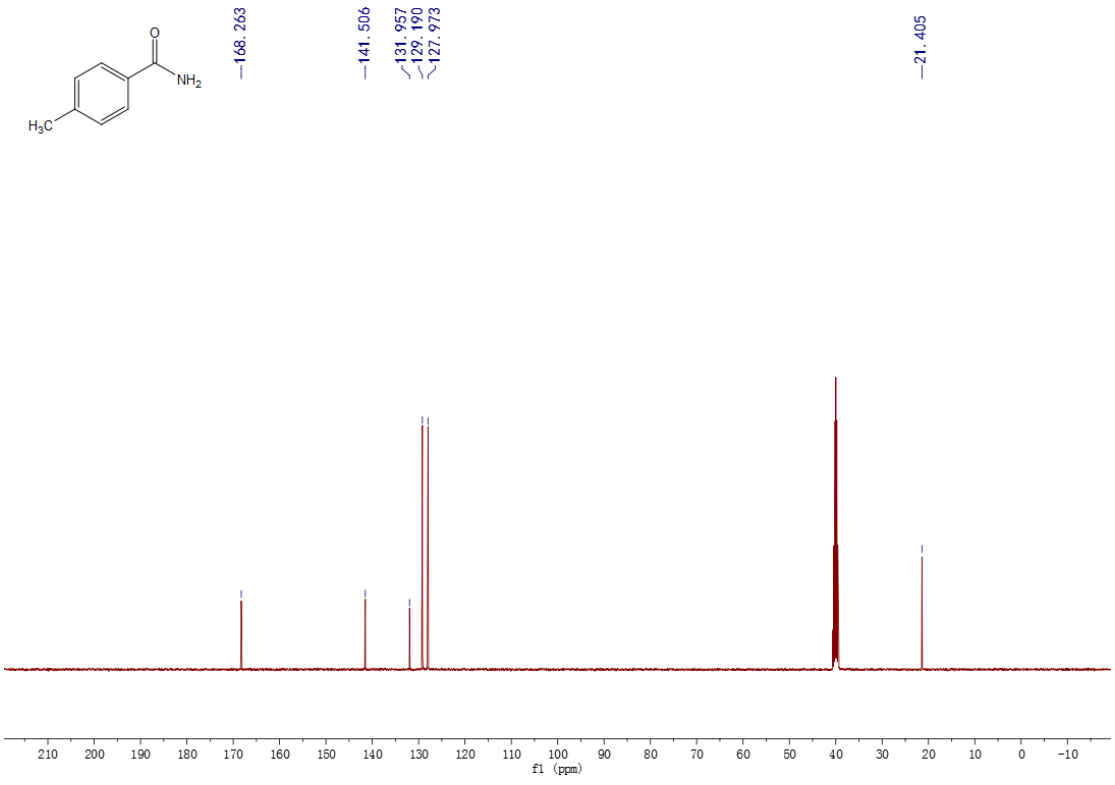


4-Methoxybenzamide (3-3b)

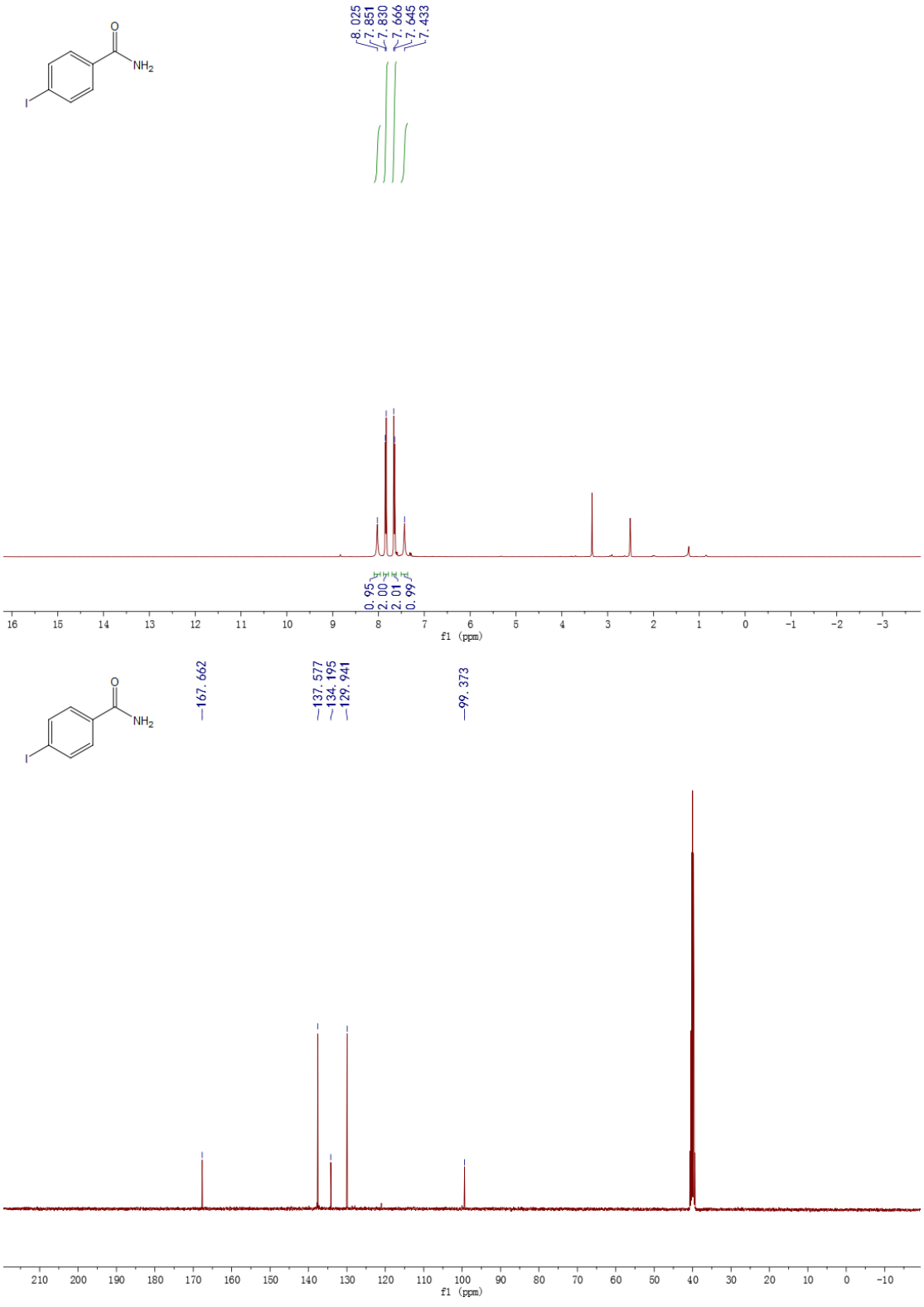


4-Methylbenzamide (3-3c)

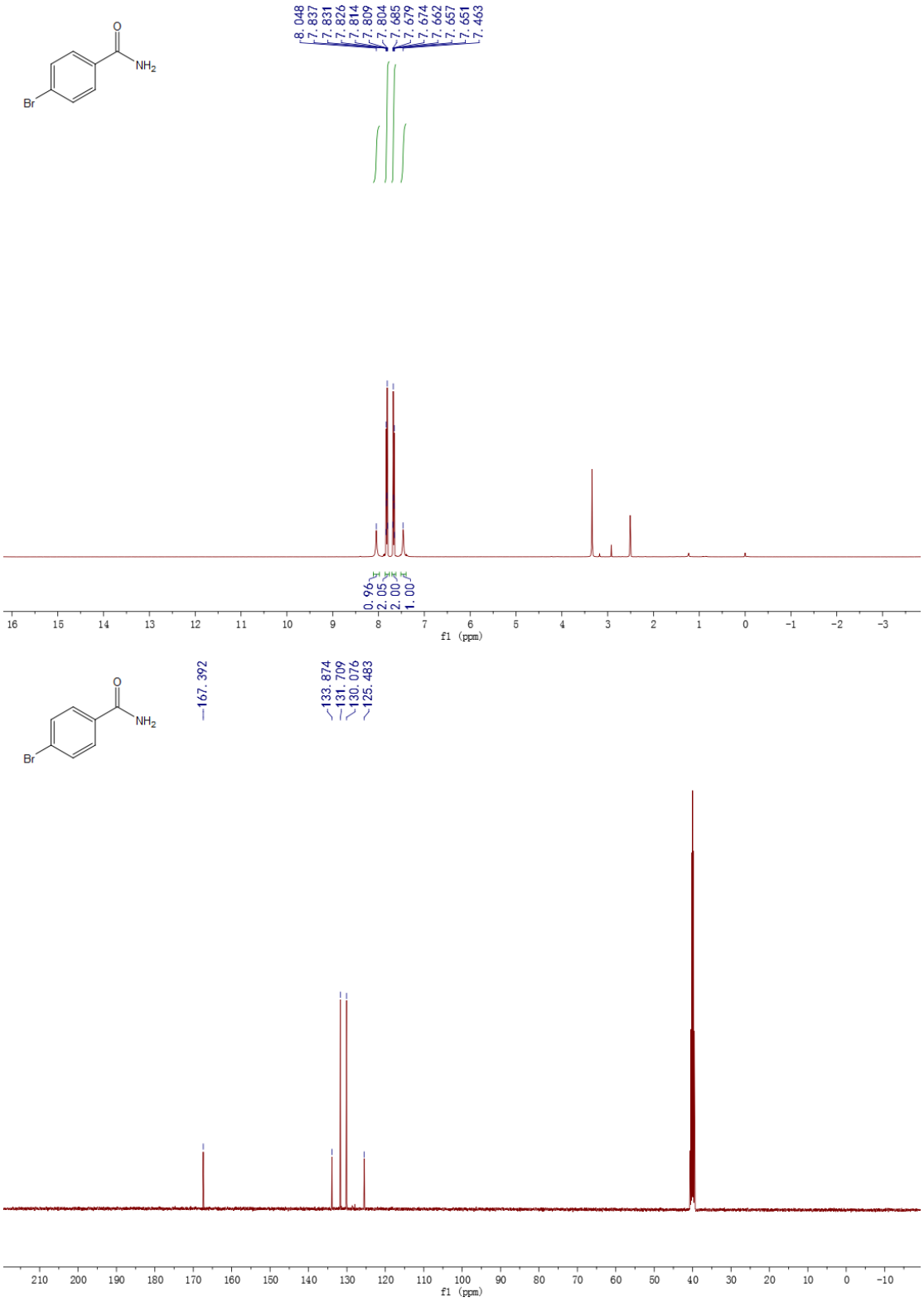




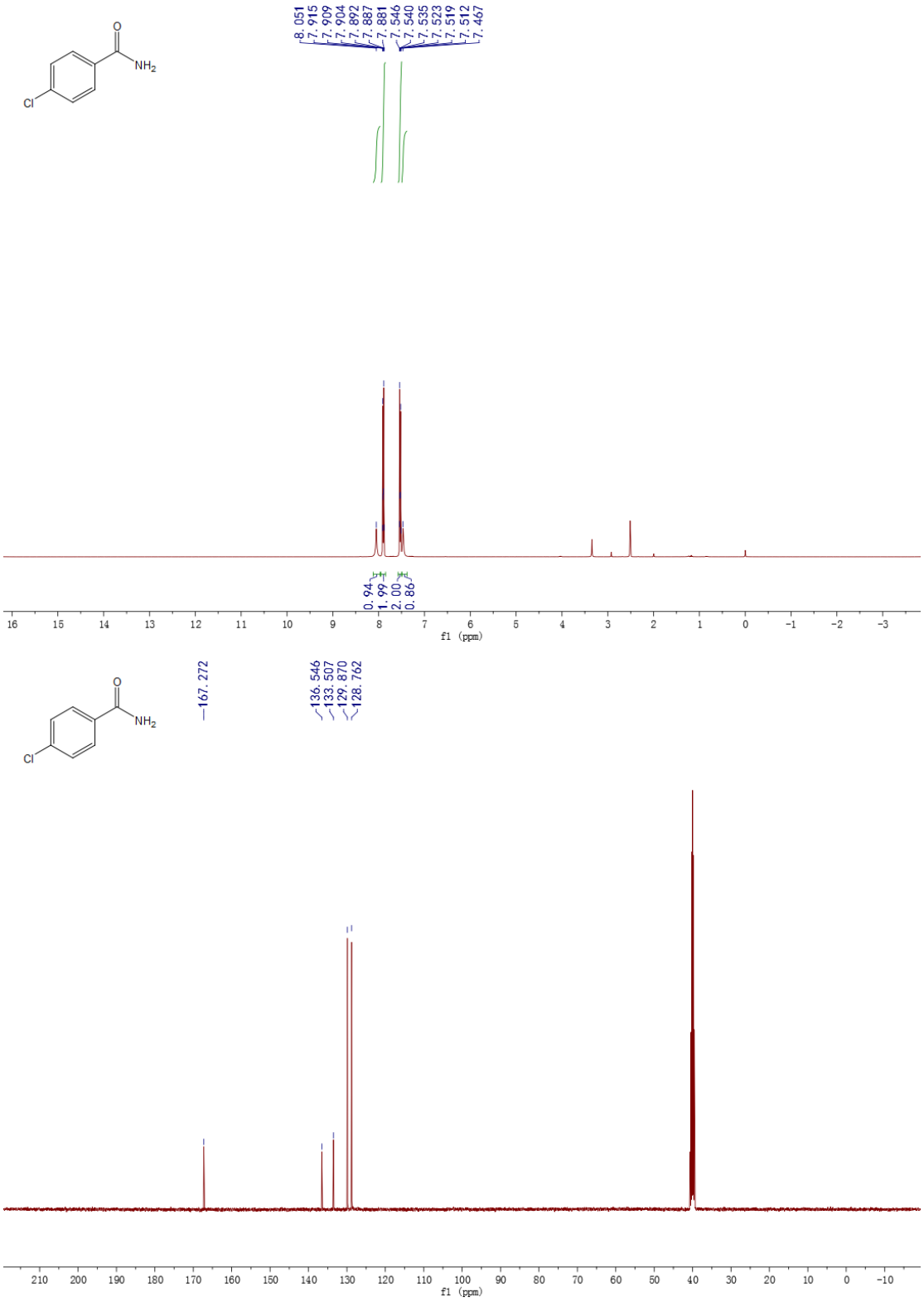
4-Iodobenzamide (3-3d)



4-Bromobenzamide (3-3e)



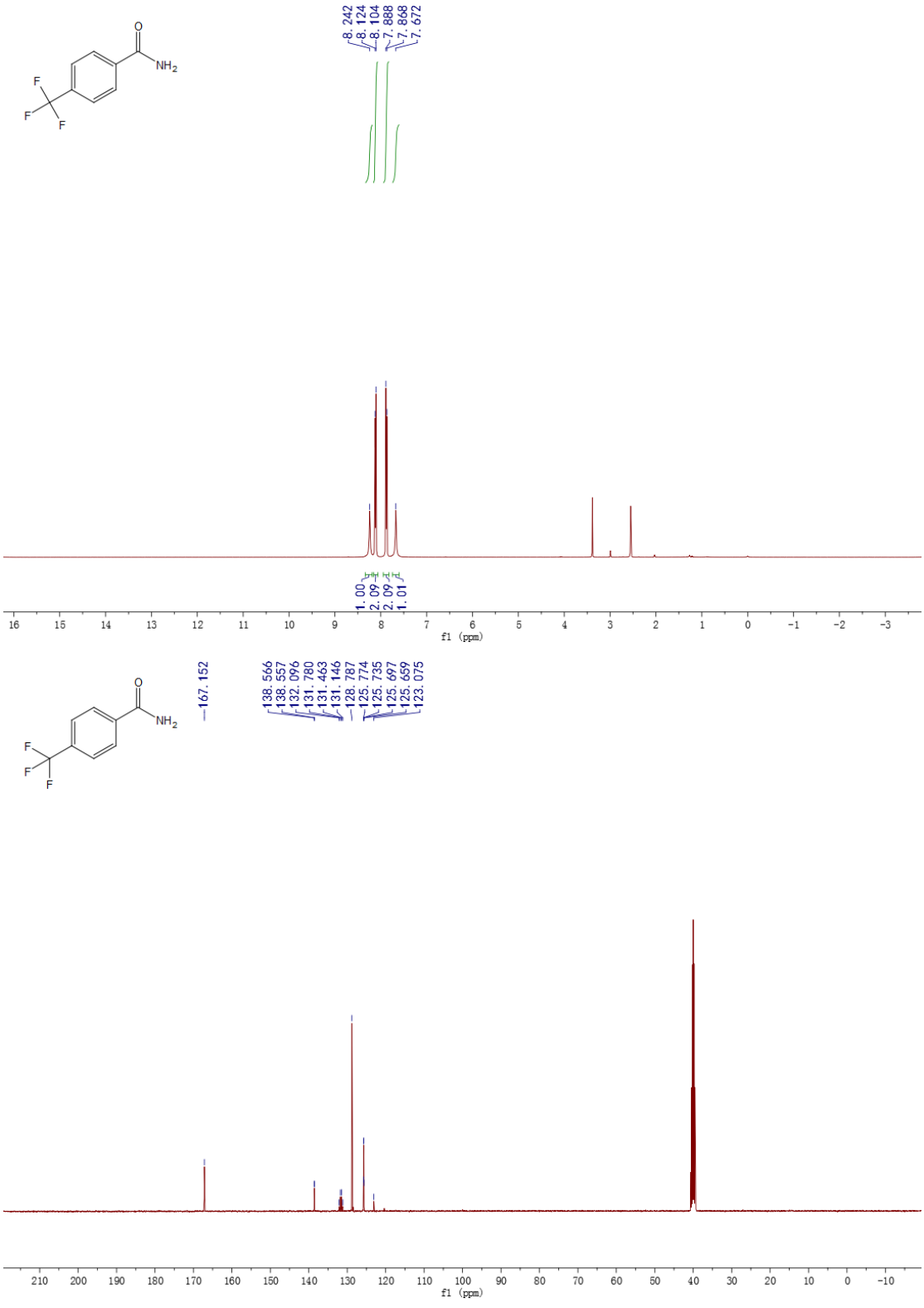
4-Chlorobenzamide (3-3f)



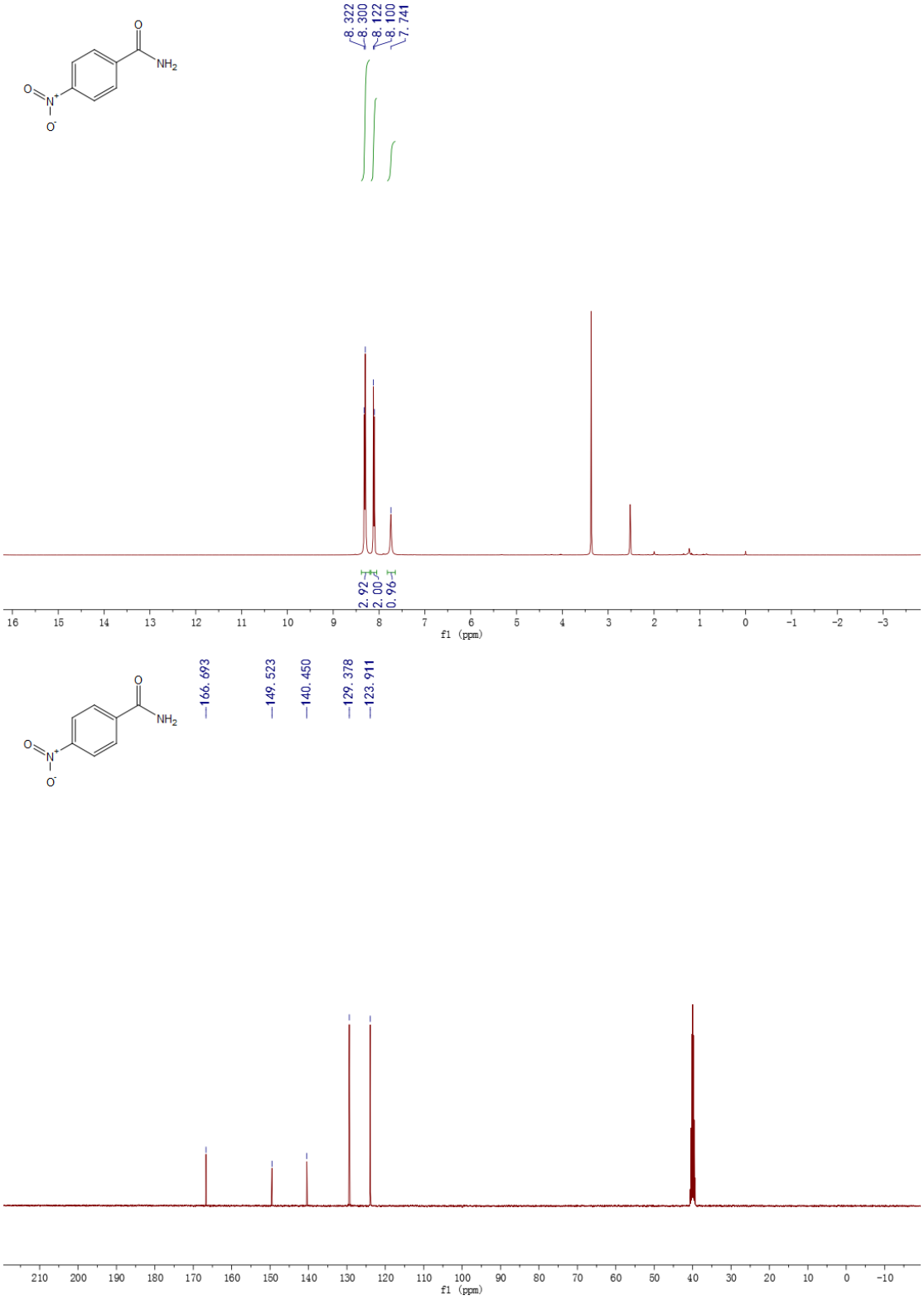
4-Fluorobenzamide (3-3g)



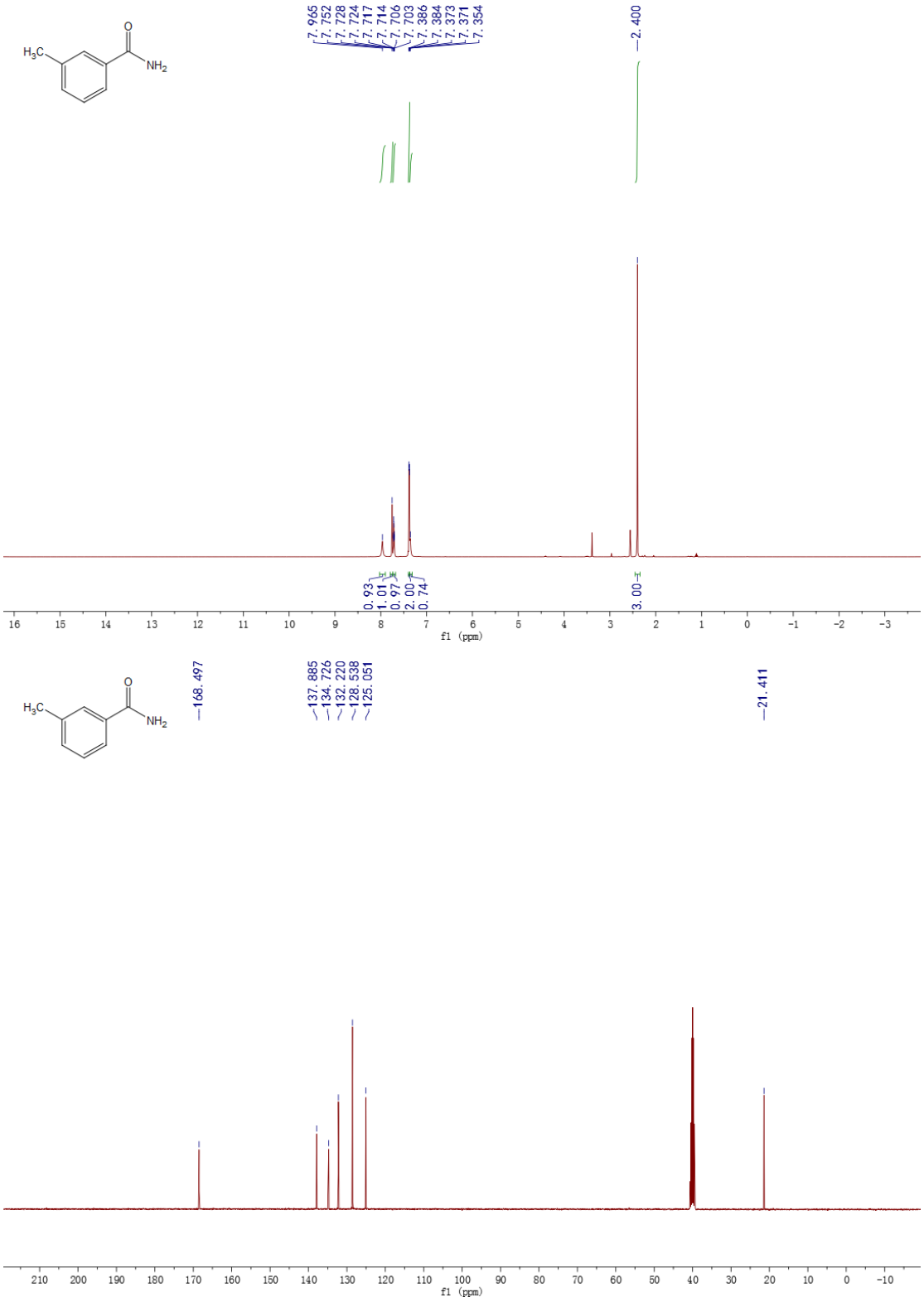
4-Trifluoromethylbenzamide (3-3h)



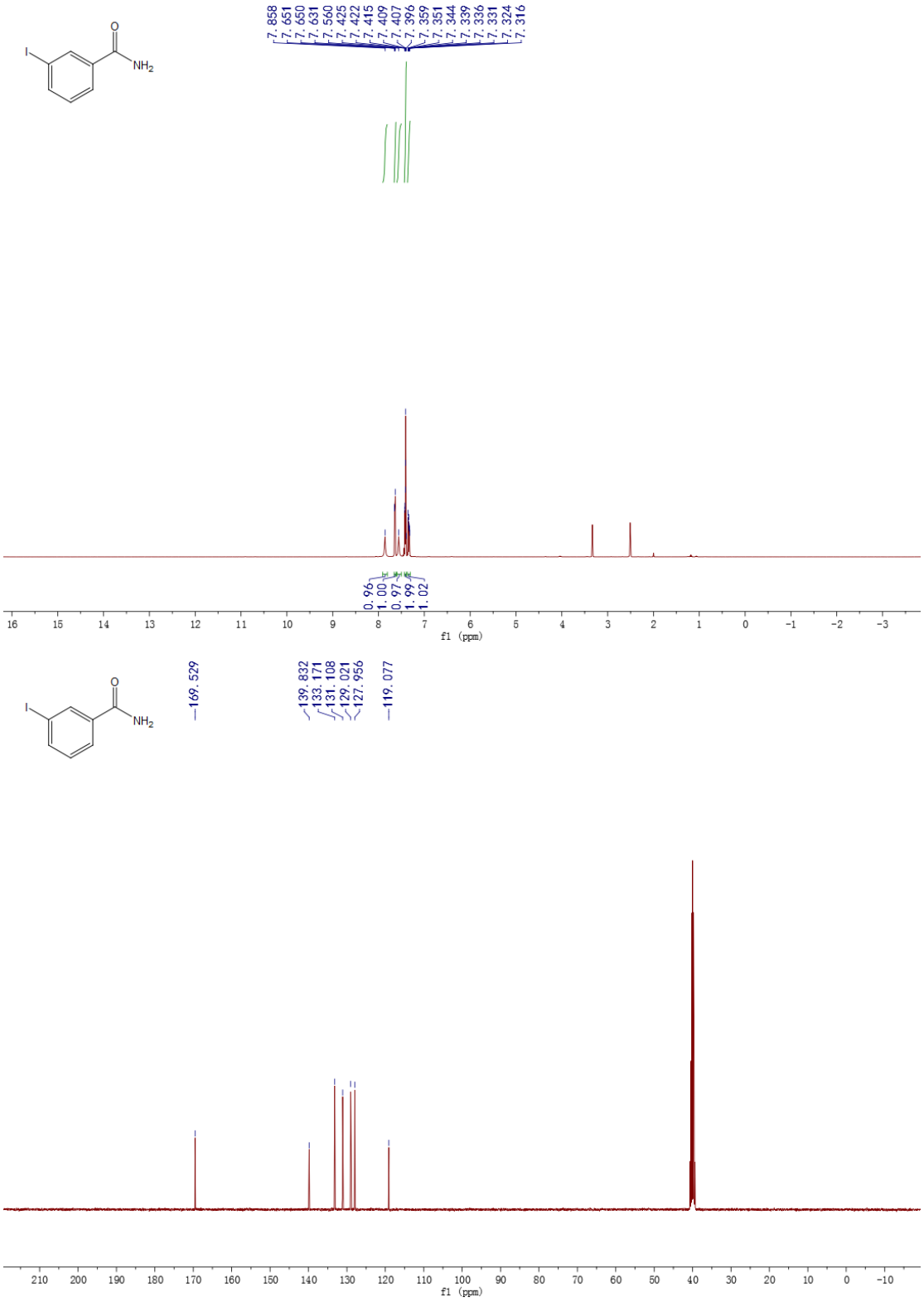
4-Nitrobenzamide (3-3i)



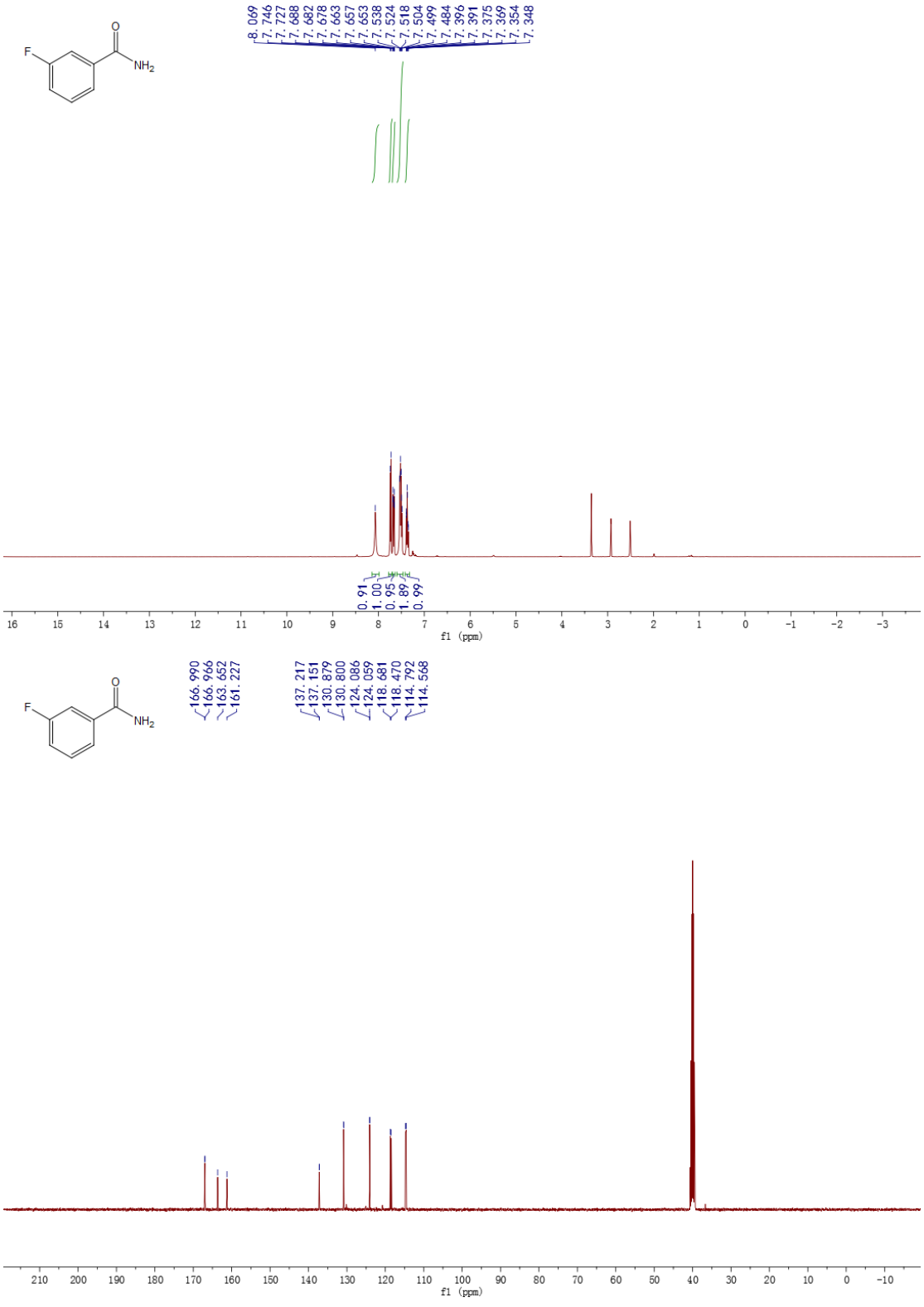
3-Methylbenzamide (3-3j)



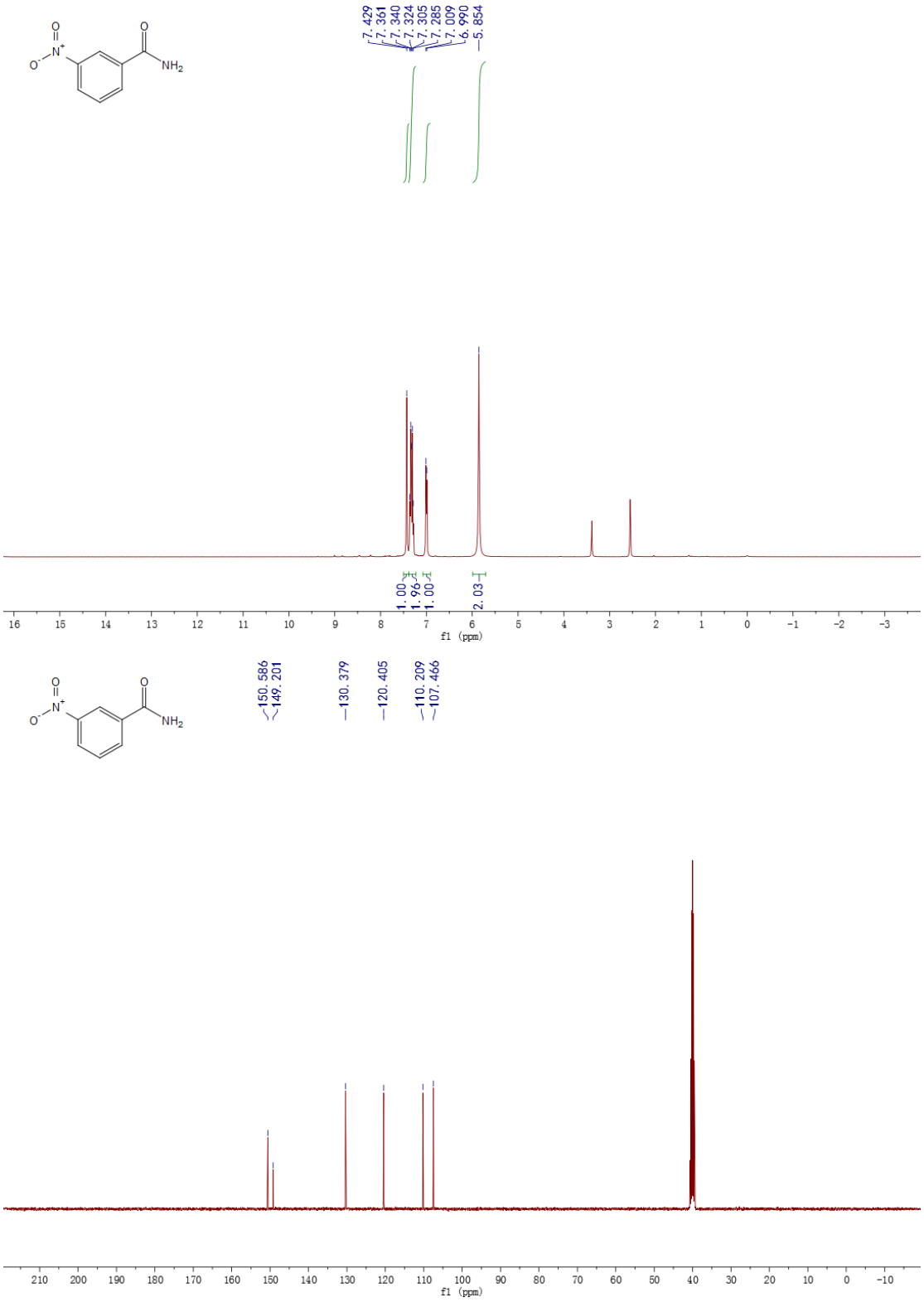
3-Iodobenzamide (3-3k)



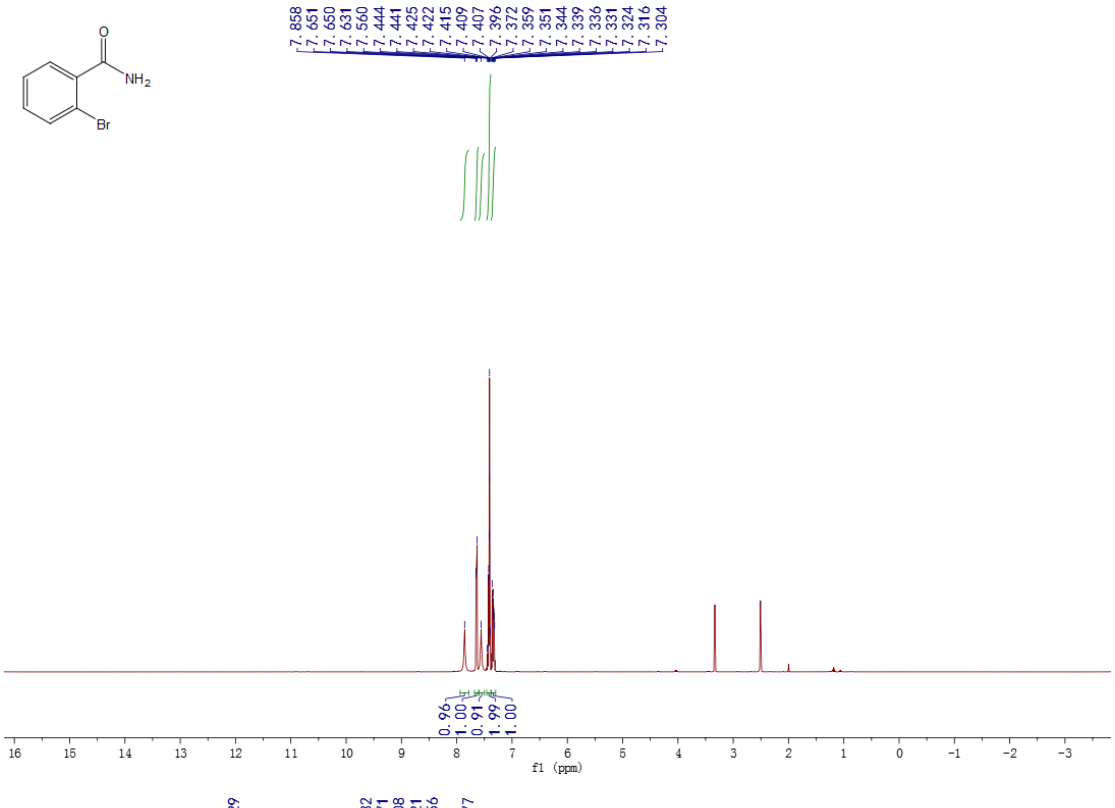
3-Fluorobenzamide (3-3l)

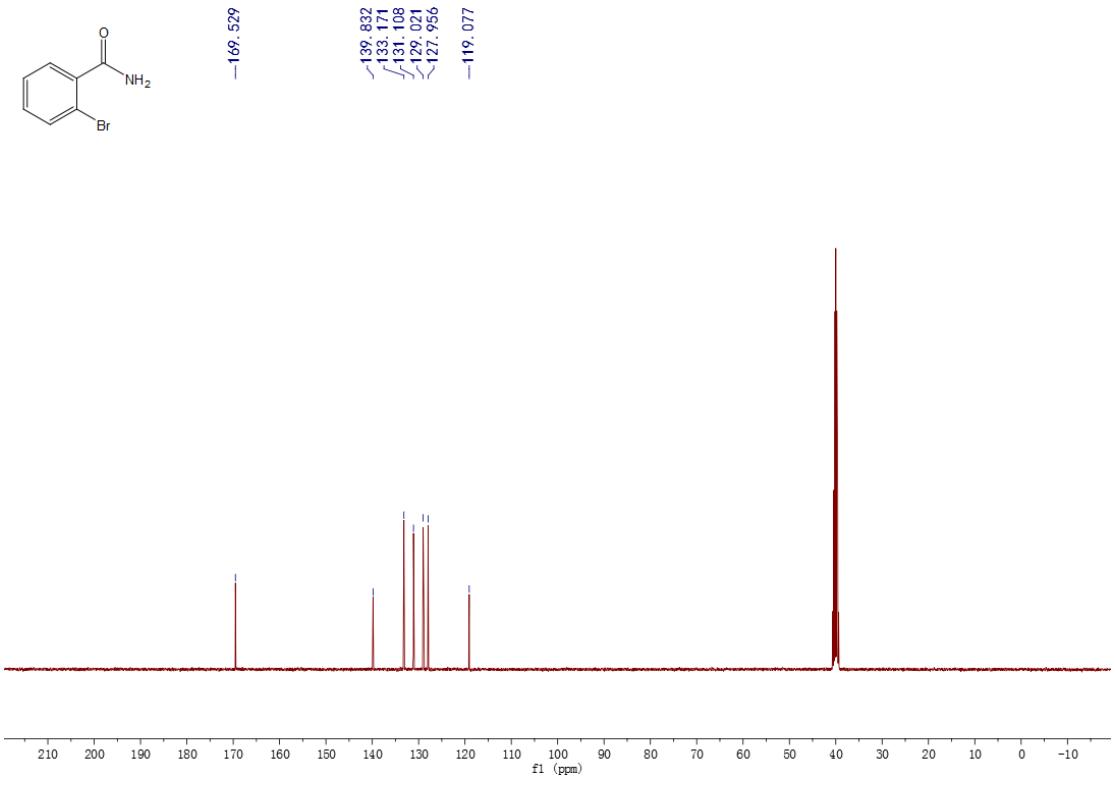


3-Nitrobenzamide (3-3m)

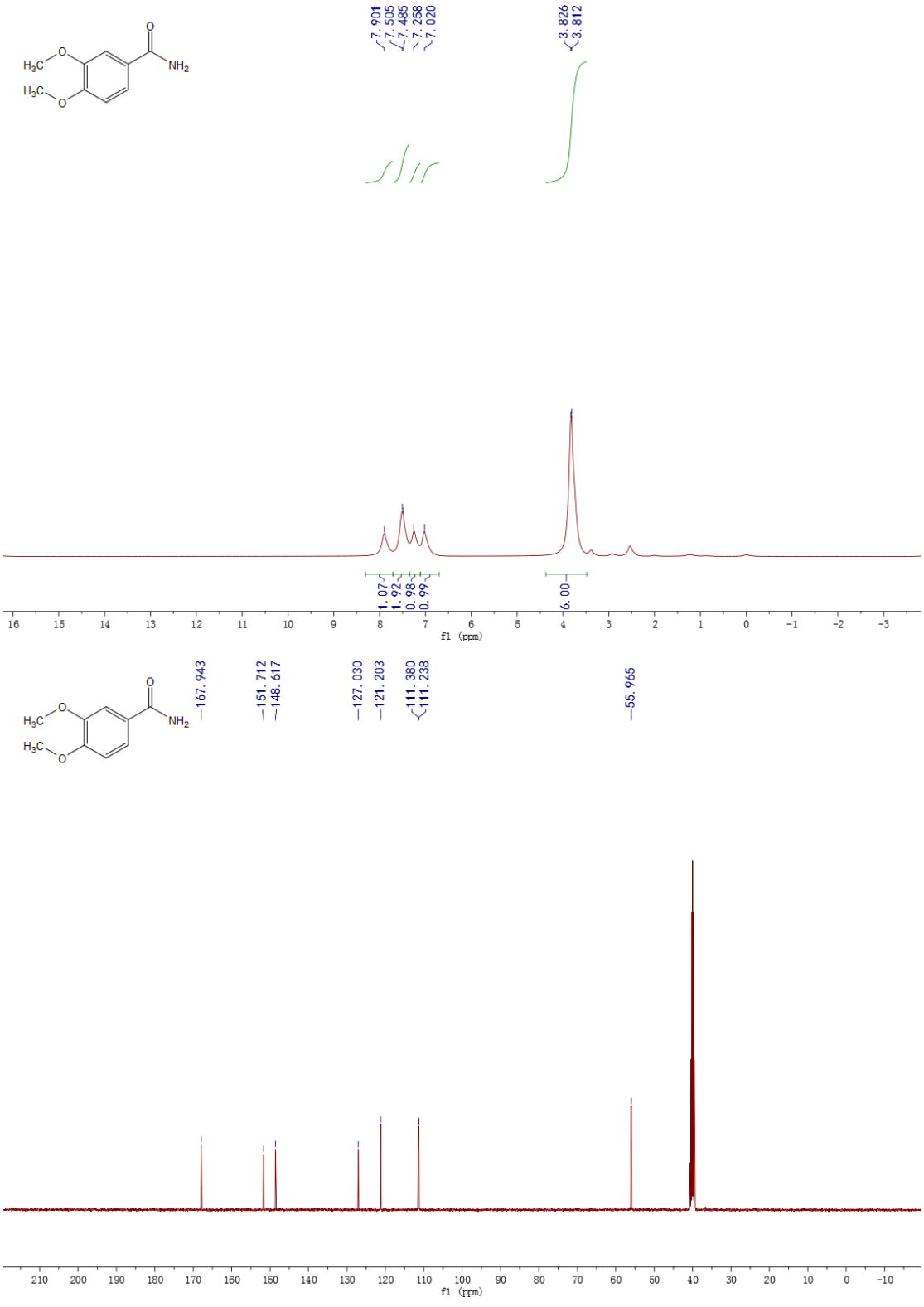


2-Bromobenzamide (3-3n)

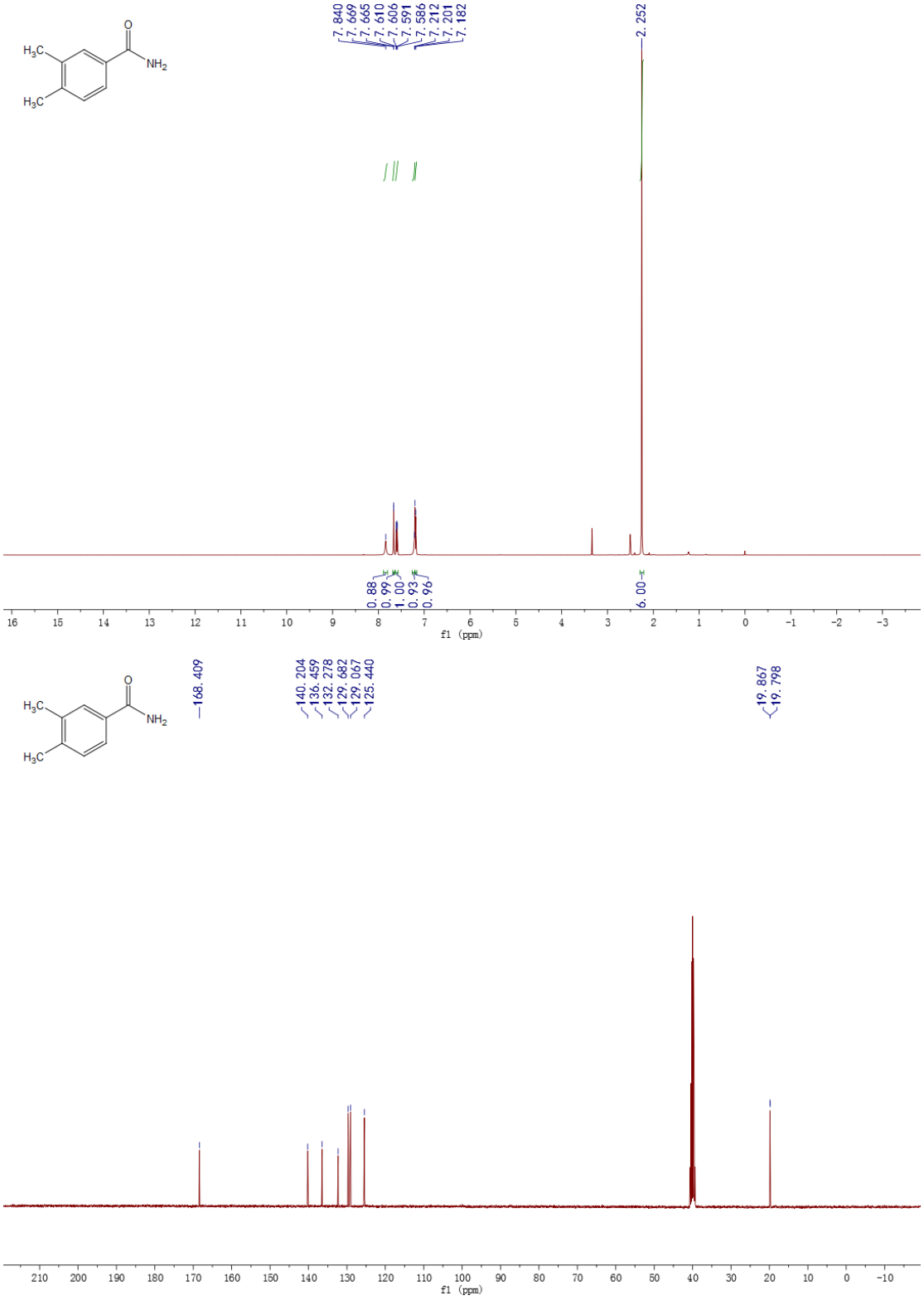




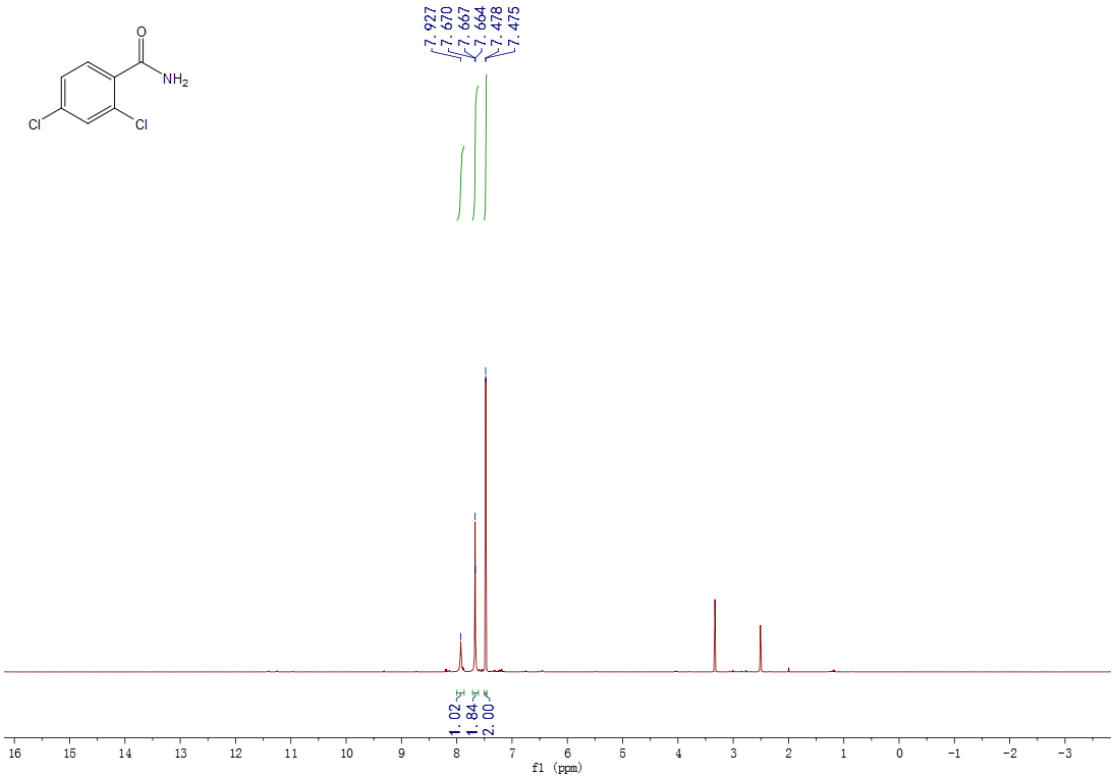
3, 4-Dimethoxybenzamide (3-3o)

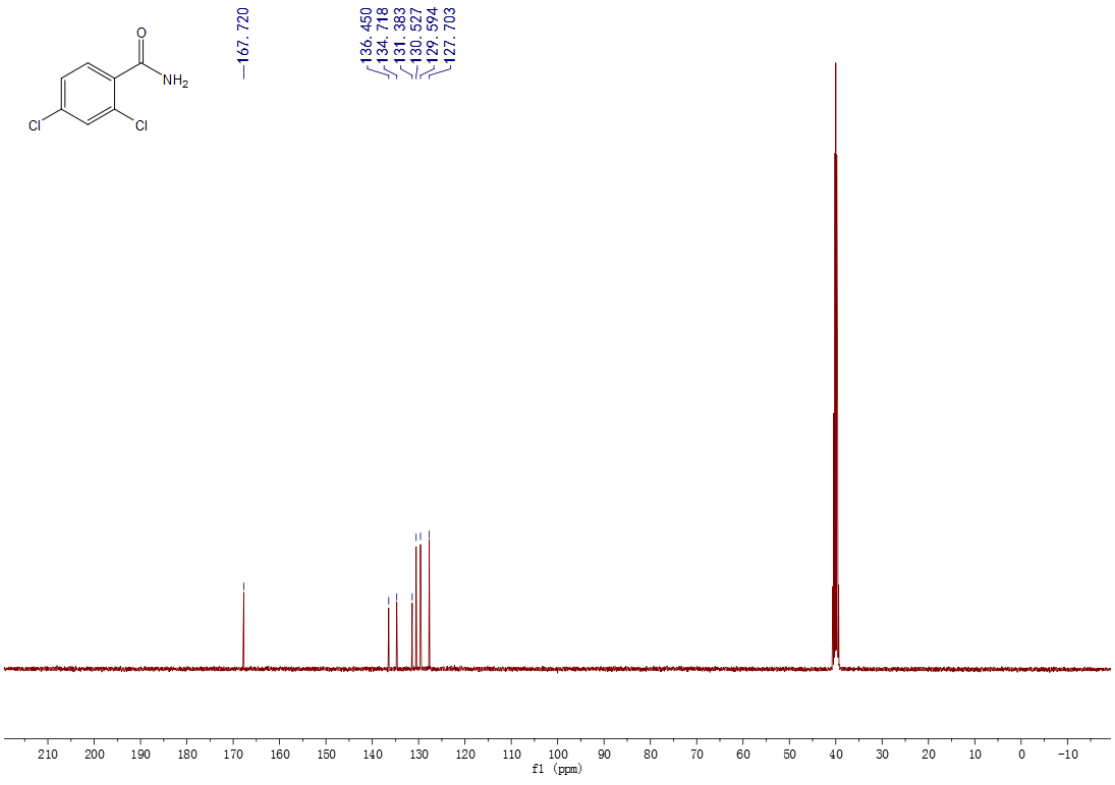


3, 4-Dimethylbenzamide (3-3p)

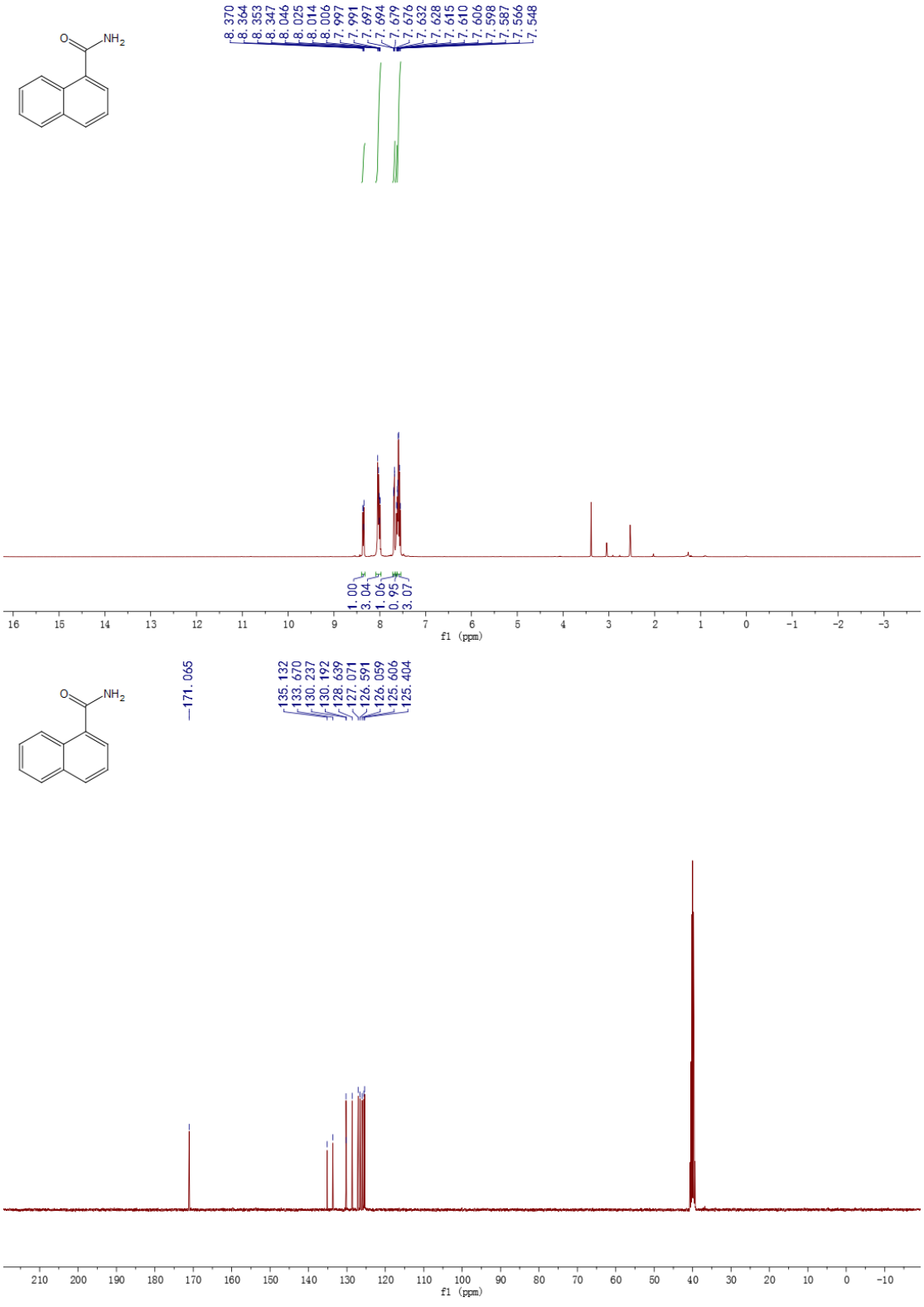


2, 4-Dichlorobenzamide (3-3q)

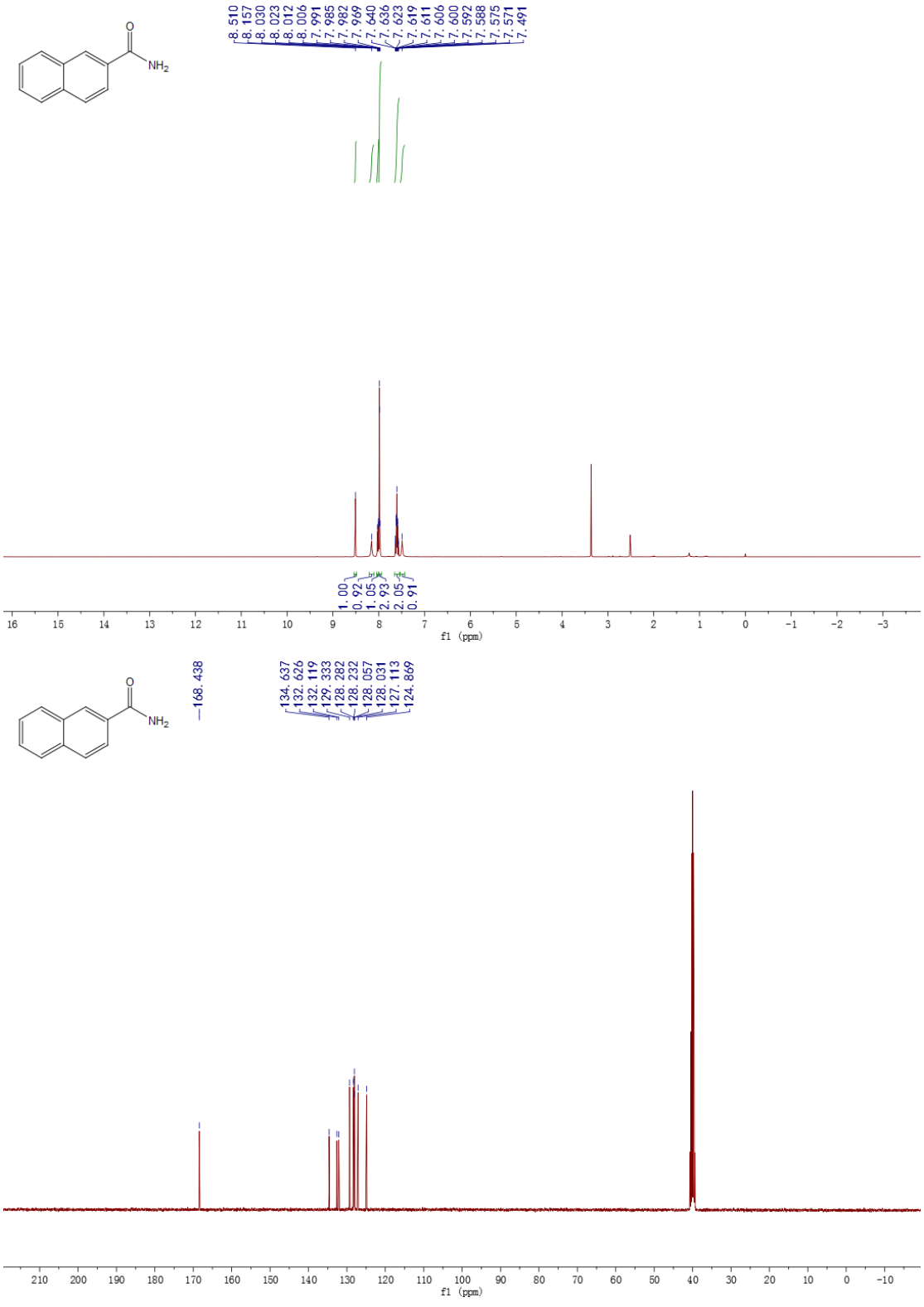




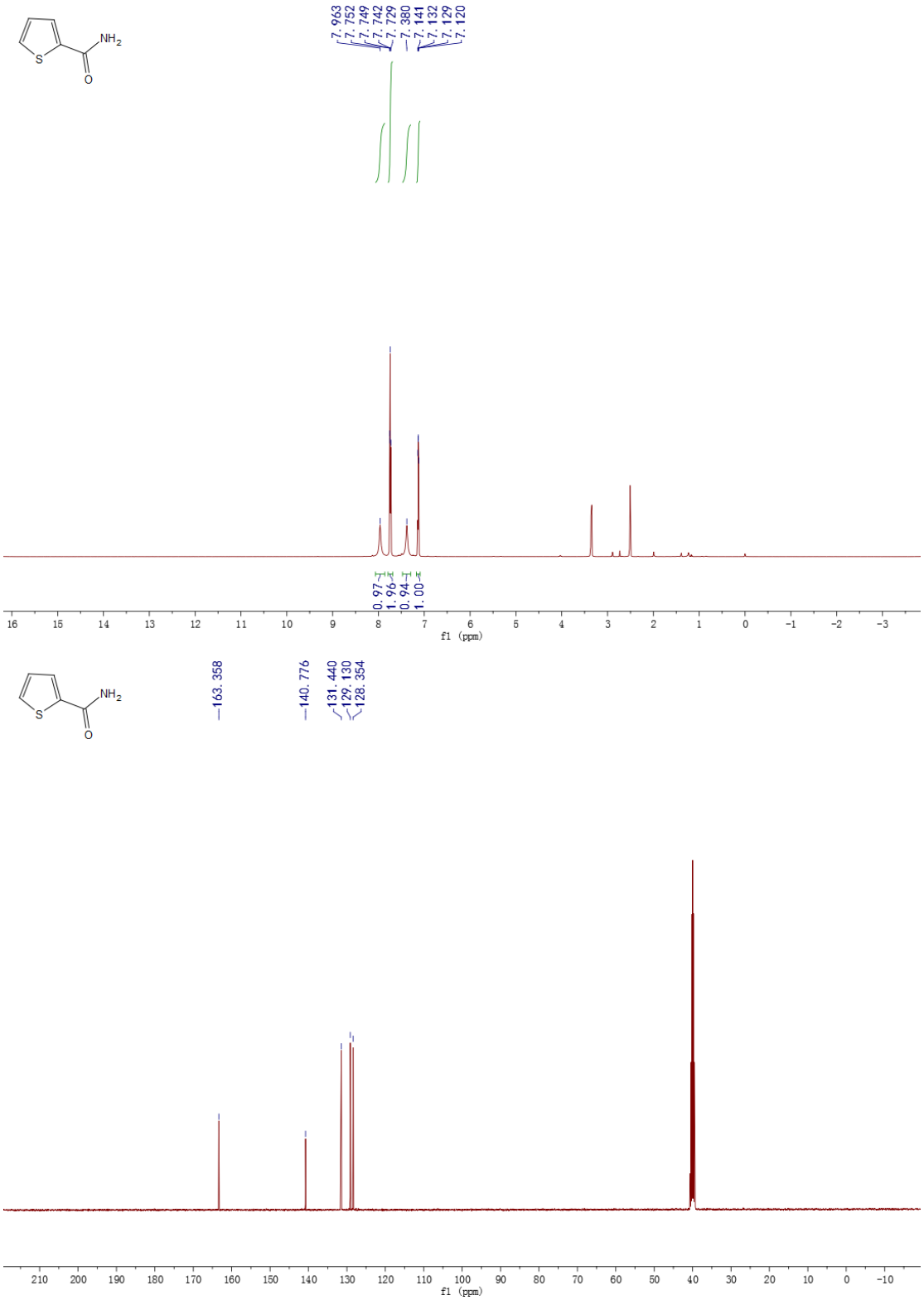
α-Naphthalamide (3-3r)



β-Naphthalamide (3-3s)



Thiophene-2-carboxamide (3-3t)



石河子大学硕士研究生学位论文

导师评阅表

研究生姓名	沈丽	学制	3年
专业	药学	研究方向	天然产物的资源化利用

学术评语：

该生在攻读硕士期间，学习态度端正，勤奋好学，严格要求自己，学习成绩优秀。论文的选题新颖，符合专业培养目标，工作量大，为有机合成提供了新的方法并且具有广泛的应用前景。

该生能够查阅文献全面了解相关领域，对相关领域的中外文献进行了综合分析和归纳整理，文献综述丰富而规范。在实验部分，设计了两种脱羧C-N键构建的方法。该论文首先研究了Cu(II)/Ag(I)共催化的芳香羧酸与邻氨基苯甲酰胺的选择性脱羧胺化反应，以中等产率合成了17个二芳基胺类化合物，所建立的催化体系具有较好的化学选择性；其次，研究了无金属催化下α-酮酸与叠氮试剂的脱羧酰胺化反应，以苯甲酰甲酸与叠氮磷酸二苯酯(DPPA)的酰胺化作为模型反应，优化了各种反应条件及影响因素，以较高产率合成了20种芳香酰胺类化合物。该体系不用外加金属、反应条件温和、底物适应性广。上述两种催化体系发展和完善了芳香羧酸脱羧构建C-N键的方法。

文章篇幅完全符合学校的规定，内容完整，语言表达流畅，格式符合规范要求，该论文思路清晰，论据充分，分析严谨，结论正确。总之，本论文已经达到硕士研究生毕业论文要求。

指导教师签字：

2019 年 5 月 29 日