



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107445991 A

(43)申请公布日 2017. 12. 08

|  |                      |
|--|----------------------|
| (21)申请号 201610383195.1                             | C07C 15/14(2006.01)  |
| (22)申请日 2016.06.01                                 | C07C 41/30(2006.01)  |
| (71)申请人 香港理工大学深圳研究院                                | C07C 43/205(2006.01) |
| 地址 518000 广东省深圳市南山区高新技术产业园南区粤兴一道18号香港理工大学产学研大楼205室 | C07C 67/343(2006.01) |
| (72)发明人 邝福儿 苏秋铭 周永健 原安莹 蔡珮盈                        | C07C 69/76(2006.01)  |
| (74)专利代理机构 深圳中一专利商标事务所 44237                       | C07C 45/68(2006.01)  |
| 代理人 张全文  | C07C 49/784(2006.01) |
| (51)Int. Cl.                                       | C07C 201/12(2006.01) |
| C07F 9/6506(2006.01)                               | C07C 205/36(2006.01) |
| C07F 9/6558(2006.01)                               | C07C 253/30(2006.01) |
| C07F 15/00(2006.01)                                | C07C 255/54(2006.01) |
| B01J 31/24(2006.01)                                | C07C 47/575(2006.01) |
| C07C 1/32(2006.01)                                 | C07D 213/16(2006.01) |
|  | C07D 307/46(2006.01) |
|  | C07D 333/22(2006.01) |
|  | C07D 409/04(2006.01) |
|  | C07D 405/04(2006.01) |

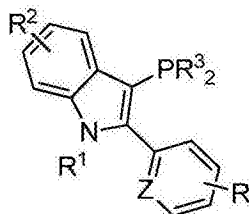
权利要求书4页 说明书26页

(54)发明名称

一种吡啶骨架的膦配体及其制备方法和应用

(57)摘要

本发明提供了一种3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体及其制备方法和应用。所述3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体,其结构如下式I所示:

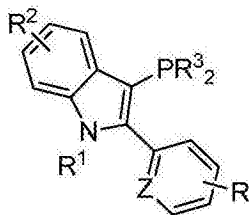


其中,所述Z为碳或氮,所述

式 I

R为烷基、取代烷基、烯烷基、芳基或氟,所述R<sup>1</sup>为烷基、取代烷基或芳基,所述R<sup>2</sup>为烷基、取代烷基或氟,所述R<sup>3</sup>为烷基、取代烷基或芳基。

1. 一种3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体,其结构如下式I所示:



式 I

其中,所述Z为碳或氮,所述R为烷基、取代烷基、烯烃基、芳基或氟,所述R<sup>1</sup>为烷基、取代烷基或芳基,所述R<sup>2</sup>为烷基、取代烷基或氟,所述R<sup>3</sup>为烷基、取代烷基或芳基。

2. 如权利要求1所述的3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体,其特征在于,所述R为氢基、C1-10的烷基、C3-6的环烷基、C1-C10的烷氧基、C3-C10的环烷氧基、1,3-丁二稀、苯基、苯氧基、苄氧基、氟、三氟甲基中的一种;所述R<sup>1</sup>为C1-C10的烷基、C3-10的环烷基、环烷基醚、环氧烷基、烷基烷氧基、烷基环烷基醚、苯基中的一种;所述R<sup>2</sup>为C1-C10的烷基、甲氧基、氟、三氟甲基中的一种;所述R<sup>3</sup>为苯基、乙基、异丙基、叔丁基、环戊基、环己基、邻甲苯基、对甲苯基、对甲氧苯基中的一种。

3. 如权利要求2所述的3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体,其特征在于,所述R中,所述C1-10的烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和C5-10的烷基,所述C3-6的环烷基包括环丙基、环丁基和C5-C6的环烷基,所述C1-C10的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和C4-C10的烷氧基,所述C3-C10的环烷氧基包括环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基和C7-C10的环烷氧基;

所述R<sup>1</sup>中,所述C1-C10的烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和C5-C10的烷基,所述C3-10的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和C7-C10的环烷基,所述环烷基醚包括四氢呋喃,所述环氧烷基包括环氧丙基,所述烷基烷氧基包括甲基甲氧基,所述烷基环烷基醚包括甲基四氢呋喃;所述R<sup>2</sup>中,所述C1-C10的烷基包括甲基、乙基和C3-C10的烷基。

4. 一种3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体的制备方法,包括以下步骤:

将取代苯乙酮和N-烷基苯肼进行混合处理后,加入磷酸作为催化剂,进行搅拌处理后,加入聚磷酸,进行加热反应,制备得到2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体,或所述取代苯乙酮和N-烷基苯肼进行混合处理后,加入醋酸、乙醇反应70-80℃反应0.5-1.5小时,然后减压抽走所有溶剂,再加入聚磷酸,进行加热反应,制备2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体,其中,所述加热反应的加热温度为80-120℃,反应时间为1-2小时;

将所述2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和N-溴代丁二酰亚胺溶于二甲基甲酰胺中,室温搅拌处理,得到3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

将所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,在-75--80℃条件下加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-1小时,随后加入二取代氯化膦,在室温下反应12-24小时,得到3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶膦配体;

或

将取代苯乙酮和苯肼进行混合处理后,加入磷酸作为催化剂,进行搅拌处理后,加入聚磷酸,进行加热反应,制备得到2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体,或所述取代苯乙酮和苯肼进行混合处理后,加入醋酸、乙醇反应70-80℃反应0.5-1.5小时,然后减压抽走所有溶剂,再加入聚磷酸,进行加热反应,制备2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体,其中,所述加热反应的加热温度为80-120℃,反应时间为1-2小时;

将所述2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体和氢化钠、硫酸二烷基酯按摩尔比为1:(1.1-2.0):(1.05-1.5)混合、形成四氢呋喃混合液,室温搅拌1-2小时,得到2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

将所述2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和N-溴代丁二酰亚胺溶于二甲基甲酰胺中,室温搅拌处理,得到3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

将所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,在-75--80℃条件下加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-1小时,随后加入二取代氯化磷,在室温下反应12-24小时,得到3-(二取代磷基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶磷配体。

5.如权利要求4所述的3-(二取代磷基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的磷配体的制备方法,其特征在于,制备所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体的步骤中,所述2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和所述N-溴代丁二酰亚胺的摩尔比为1:(1.05-1.2),搅拌时间为1-2小时;

和/或

制备所述3-(二取代磷基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶磷配体的步骤中,所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和所述正丁基锂的摩尔比为1:(1.1-1.2);所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和所述二取代氯磷比的摩尔比为1:(1.1-1.2)。

6.一种3-(二取代磷基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的磷配体的制备方法,包括以下步骤:

将取代苯乙酮和苯肼以摩尔比为1:(1.1-1.2)混合,加入磷酸作为催化剂,室温搅拌处理后,加入聚磷酸,进行加热反应,制备2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体,其中,所述加热反应的加热温度为80-120℃,反应时间为1-2小时;

将所述2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体和碘以摩尔比为1:(1.05-1.2)混合溶于二甲基甲酰胺中,在0℃下完全搅拌均匀0.5-1小时;然后以摩尔比为1:(2-5):(5-10)向混合液中加入烷基溴化物和氢氧化钾,室温搅拌2-18小时,得到3-碘-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

将所述3-碘-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,在-75--80℃条件下加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-1小时,随后加入二取代氯化磷,在室温下反应12-24小时,得到3-(二取代磷基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶磷配体;

或

将取代苯乙酮和苯肼以摩尔比为1:(1.1-1.2)混合,加入磷酸作为催化剂,室温搅拌处理后,加入聚磷酸,进行加热反应,制备2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体,其中,所述加热反应的加热温度为80-120℃,反应时间为1-2小时;

将所述2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体、烷基溴化物和碳酸钾以摩尔比为1:(3-5):(5-10)的比例混合在无水二甲基甲酰胺中,室温搅拌处理2-18小时,制备2-(2-取代氧基苯

基)-1H-吡啶中间体;

以摩尔比为1:(1.1-2.0)将氢化钠和所述2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,室温搅拌0.25-0.5小时;按混合液和硫酸二烷基酯的摩尔比为1:(1.05-1.5)加入硫酸二烷基酯,室温反应1-2小时,制备2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

将所述2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和N-溴代丁二酰亚胺按摩尔比为1:(1.05-1.2)溶于无水二甲基甲酰胺中,室温搅拌1-2小时,制备3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

将所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,在-75--80℃条件下加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-1小时,随后加入二取代氯化磷,在室温下反应12-24小时,得到3-(二取代磷基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶磷配体。

7.一种3-(二取代磷基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的磷配体的制备方法,包括以下步骤:

将翔吡啶溶于二氯甲烷中,以翔吡啶溶和2-氯吡啶的摩尔比为1:(1.1-1.2)的比例加入2-氯吡啶,在-75--80℃条件下加入以加入三氟磺酸酐,反应5-15分钟后,将反应回暖至0℃,加入2-萘酚,在室温下反应2.5-3.5小时,制备1-(1H-吡啶-2-基)萘-2-醇中间体;

将所述1-(1H-吡啶-2-基)萘-2-醇中间体、烷基溴化物和碳酸钾混合在无水二甲基甲酰胺中,室温下搅拌处理,制备2-(2-取代氧基萘-1-基)-1H-吡啶;

将所述2-(2-取代氧基萘-1-基)-1H-吡啶与氢化钠摩尔比为1:(1.1-2.0)的比例均匀搅拌在四氢呋喃中,室温下搅拌0.25-0.5小时;以所述2-(2-取代氧基萘-1-基)-1H-吡啶与硫酸二烷基酯摩尔比为1:(1.05-1.5)的比例加入硫酸二烷基酯,室温反应1-2小时,制备2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

将所述2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶溶于无水二甲基甲酰胺中,在室温下以所述2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶、N-溴代丁二酰亚胺、无水二甲基甲酰胺摩尔比为1:(1.05-1.2)的比例加入已混合的N-溴代丁二酰亚胺和无水二甲基甲酰胺的溶液,室温下搅拌1-2小时,制备3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

将所述3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,在-75--80℃条件下以所述3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和正丁基锂的摩尔比为1:(1.1-1.2)的比例加入正丁基锂,搅拌处理后,以所述3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和二取代氯化磷的摩尔比为1:1.1-1.2的比例加入二取代氯化磷,室温反应12-24小时,制备3-(二取代磷基)-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶磷配体;

或

将翔吡啶溶于二氯甲烷中,以翔吡啶溶和2-氯吡啶的摩尔比为1:(1.1-1.2)的比例加入2-氯吡啶,在-75--80℃条件下加入以加入三氟磺酸酐,反应5-15分钟后,将反应回暖至0℃,加入2-萘酚,在室温下反应2.5-3.5小时,制备1-(1H-吡啶-2-基)萘-2-醇中间体;

将所述1-(1H-吡啶-2-基)萘-2-醇中间体与氢化钠摩尔比为1:(2.2-4.4)的比例均匀搅拌在四氢呋喃中,室温下搅拌0.25-0.5小时;以所述2-(2-取代氧基萘-1-基)-1H-吡啶与硫酸二烷基酯摩尔比为1:(2.1-4.4)的比例加入硫酸二烷基酯,室温反应1-2小时,制备2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

将所述2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶溶于无水二甲基甲酰胺中,在室温下以所述2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶、N-溴代丁二酰亚胺、无水二甲基甲酰胺摩尔比为1:(1.05-1.2)的比例加入已混合的N-溴代丁二酰亚胺和无水二甲基甲酰胺的溶液,室温下搅拌1-2小时,制备3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

将所述3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,在-75--80℃条件下以所述3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和正丁基锂的摩尔比为1:(1.1-1.2)的比例加入正丁基锂,搅拌处理后,以所述3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和二取代氯化膦的摩尔比为1:(1.1-1.2)的比例加入二取代氯化膦,室温反应12-24小时,制备3-(二取代膦基)-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶膦配体。

8.如权利要求1-3任一所述的3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体作为过渡金属催化剂的协效剂在交叉偶联反应中的应用。

9.如权利要求8所述3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体作为钯催化剂的协效剂在芳基氯化物的交叉偶联反应中的应用,其特征在于,所述交叉偶联反应包括芳基氯化物和有机钛亲核试剂的反应、铃木偶联反应、楡山偶联反应、多氟苯基的芳基化反应、硼基偶联反应、氰化反应和羰基化合物的 $\alpha$ -单芳基化反应。

10.如权利要求8或9所述3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体作为钯催化剂的协效剂在芳基氯化物的铃木偶联反应中的应用,且所述3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体使得催化剂在芳基氯化物的铃木偶联反应体系中的摩尔用量为0.001-0.2%。

## 一种吡啶骨架的膦配体及其制备方法和应用

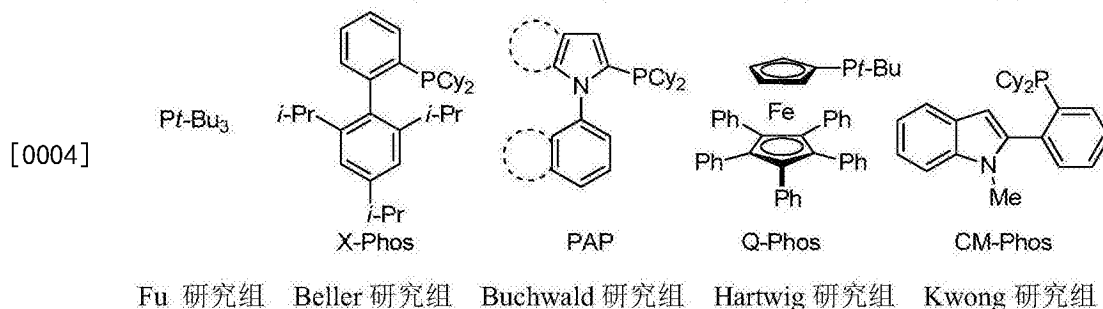
### 技术领域

[0001] 本发明属于有机化合物及合成技术领域,涉及一种吡啶骨架的膦配体及其制备方法和应用,尤其涉及一种3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体及其制备方法和应用。

### 背景技术

[0002] 过渡金属催化的交叉偶联反应是形成碳-碳和碳-杂原子键的重要方法之一。在形成碳-碳键的领域中,铃木(Suzuki)、楡山(Hiyama)、根岸(Negishi)、熊田(Kumada)、施蒂勒(Stille)和羰基化合物的 $\alpha$ -单芳基化反应( $\alpha$ -arylation of carbonyl compounds)等的交叉偶联反应是用来制备联芳基和/或相关化合物的常用方法。在这领域中,过渡金属催化剂促使反应物发生选择性交叉偶联反应仍是一个很大的挑战,特别是在芳基氯化物的铃木偶联反应中,由于芳基氯化物的活性能力低,此类反应到目前为止仍具有很大的挑战性。在过渡金属催化的交叉偶联反应中,配体扮演着相当重要的角色。具体的,配体可以有效地调节催化剂的性能,将偶联反应演绎得更加完美。

[0003] 目前,比较常用的配体一般为有机膦化合物,过去多年膦配体的研究表明,膦配体骨架上取代基的位置、大小、位阻、电性等细微改变均会对偶联反应的结果产生重要的影响。当中,著名的膦配体,例如:Fu研究组的三叔丁基膦、Beller研究组的膦配体、Buchwald研究组的联芳膦配体、Hartwig研究组的膦配体、Kwong研究组的吡啶类膦配体(结构分别见下式所示)均在钯催化的交叉联合反应提供了优秀的催化性能。



[0005] Kwong研究组开发了四款系列的吡啶膦配体,其中的3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶膦配体被广泛应用在过渡金属催化的交叉偶联反应中。虽然多类型的膦配体已广泛地被应用在芳基氯化物的铃木偶联反应中,但由于芳基氯化物的活性能力低,导致仍需要0.5-5.0mol%催活用量,所以此类反应到目前为止仍具有很大的挑战性。因此,设计催化活性高,结构稳定及合成简便的膦配体在此反应中具有重大的影响。

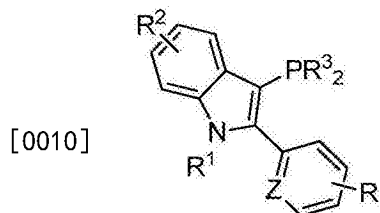
### 发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体,旨在解决现有膦配体用作交叉偶联反应中过渡金属催化剂的协效剂时催化活性较差的问题。

[0007] 本发明的另一目的在于提供一种3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体的制备方法。

[0008] 本发明的在一目的在于提供3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体的应用。

[0009] 本发明是这样实现的,一种3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体,其结构如下式I所示:



式 I

[0011] 其中,所述Z为碳或氮,所述R为烷基、取代烷基、烯烃基、芳基或氟,所述R<sup>1</sup>为烷基、取代烷基或芳基,所述R<sup>2</sup>为烷基、取代烷基或氟,所述R<sup>3</sup>为烷基、取代烷基或芳基。

[0012] 以及,三种3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体的制备方法,其中,

[0013] 一种3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体的制备方法,包括以下步骤:

[0014] 将取代苯乙酮和N-烷基苯肼进行混合处理后,加入磷酸作为催化剂,进行搅拌处理后,加入聚磷酸,进行加热反应,制备得到2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体,或所述取代苯乙酮和N-烷基苯肼进行混合处理后,加入醋酸、乙醇反应70-80℃反应0.5-1.5小时,然后减压抽走所有溶剂,再加入聚磷酸,进行加热反应,制备2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体,其中,所述加热反应的加热温度为80-120℃,反应时间为1-2小时;

[0015] 将所述2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和N-溴代丁二酰亚胺溶于二甲基甲酰胺中,室温搅拌处理,得到3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

[0016] 将所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,在-75--80℃条件下加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-1小时,随后加入二取代氯化膦,在室温下反应12-24小时,得到3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶膦配体;或

[0017] 将取代苯乙酮和苯肼进行混合处理后,加入磷酸作为催化剂,进行搅拌处理后,加入聚磷酸,进行加热反应,制备得到2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体,或所述取代苯乙酮和苯肼进行混合处理后,加入醋酸、乙醇反应70-80℃反应0.5-1.5小时,然后减压抽走所有溶剂,再加入聚磷酸,进行加热反应,制备2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体,其中,所述加热反应的加热温度为80-120℃,反应时间为1-2小时;

[0018] 将所述2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体和氢氧化钠、硫酸二烷基酯按摩尔比为1:(1.1-2.0):(1.05-1.5)混合、形成四氢呋喃混合液,室温搅拌1-2小时,得到2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

[0019] 将所述2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和N-溴代丁二酰亚胺溶于二甲基甲酰胺中,室温搅拌处理,得到3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

[0020] 将所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,在-75--80

℃条件下加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-1小时,随后加入二取代氯化磷,在室温下反应12-24小时,得到3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶膦配体。

[0021] 一种3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体的制备方法,包括以下步骤:

[0022] 一种3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体的制备方法,包括以下步骤:

[0023] 将取代苯乙酮和苯肼以摩尔比为1:(1.1-1.2)混合,加入磷酸作为催化剂,室温搅拌处理后,加入聚磷酸,进行加热反应,制备2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体,其中,所述加热反应的加热温度为80-120℃,反应时间为1-2小时;

[0024] 将所述2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体和碘以摩尔比为1:(1.05-1.2)混合溶于二甲基甲酰胺中,在0℃下完全搅拌均匀0.5-1小时;然后以摩尔比为1:(2-5):(5-10)向混合液中加入烷基溴化物和氢氧化钾,室温搅拌2-18小时,得到3-碘-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

[0025] 将所述3-碘-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,在-75--80℃条件下加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-1小时,随后加入二取代氯化磷,在室温下反应12-24小时,得到3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶膦配体;或

[0026] 将取代苯乙酮和苯肼以摩尔比为1:(1.1-1.2)混合,加入磷酸作为催化剂,室温搅拌处理后,加入聚磷酸,进行加热反应,制备2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体,其中,所述加热反应的加热温度为80-120℃,反应时间为1-2小时;

[0027] 将所述2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体、烷基溴化物和碳酸钾以摩尔比为1:(3-5):(5-10)的比例混合在无水二甲基甲酰胺中,室温搅拌处理2-18小时,制备2-(2-取代氧基苯基)-1H-吡啶中间体;

[0028] 以摩尔比为1:(1.1-2.0)将氢化钠和所述2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,室温搅拌0.25-0.5小时;按混合液和硫酸二烷基酯的摩尔比为1:(1.05-1.5)加入硫酸二烷基酯,室温反应1-2小时,制备2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

[0029] 将所述2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和N-溴代丁二酰亚胺按摩尔比为1:(1.05-1.2)溶于无水二甲基甲酰胺中,室温搅拌1-2小时,制备3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

[0030] 将所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,在-75--80℃条件下加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-1小时,随后加入二取代氯化磷,在室温下反应12-24小时,得到3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶膦配体。

[0031] 一种3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体的制备方法,包括以下步骤:

[0032] 将吡啶溶于二氯甲烷中,以吡啶溶和2-氯吡啶的摩尔比为1:(1.1-1.2)的比例加入2-氯吡啶,在-75--80℃条件下加入以加入三氟磺酸酐,反应5-15分钟后,将反应回暖至0℃,加入2-萘酚,在室温下反应2.5-3.5小时,制备1-(1H-吡啶-2-基)萘-2-醇中间体;

[0033] 将所述1-(1H-吡啶-2-基)萘-2-醇中间体、烷基溴化物和碳酸钾混合在无水二甲基甲酰胺中,室温下搅拌处理,制备2-(2-取代氧基萘-1-基)-1H-吡啶;

[0034] 将所述2-(2-取代氧基萘-1-基)-1H-吡啶与氢化钠摩尔比为1:(1.1-2.0)的比例



均匀搅拌在四氢呋喃中,室温下搅拌0.25-0.5小时;以所述2-(2-取代氧基萘-1-基)-1H-吡啶与硫酸二烷基酯摩尔比为1:(1.05-1.5)的比例加入硫酸二烷基酯,室温反应1-2小时,制备2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

[0035] 将所述2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶溶于无水二甲基甲酰胺中,在室温下以所述2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶、N-溴代丁二酰亚胺、无水二甲基甲酰胺摩尔比为1:(1.05-1.2)的比例加入已混合的N-溴代丁二酰亚胺和无水二甲基甲酰胺的溶液,室温下搅拌1-2小时,制备3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

[0036] 将所述3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,在-75--80℃条件下以所述3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和正丁基锂的摩尔比为1:(1.1-1.2)的比例加入正丁基锂,搅拌处理后,以所述3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和二取代氯化膦的摩尔比为1:(1.1-1.2)的比例加入二取代氯化膦,室温反应12-24小时,制备3-(二取代膦基)-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶膦配体;或

[0037] 将吡啶溶于二氯甲烷中,以吡啶溶和2-氯吡啶的摩尔比为1:(1.1-1.2)的比例加入2-氯吡啶,在-75--80℃条件下加入以加入三氟磺酸酐,反应5-15分钟后,将反应回暖至0℃,加入2-萘酚,在室温下反应2.5-3.5小时,制备1-(1H-吡啶-2-基)萘-2-醇中间体;

[0038] 将所述1-(1H-吡啶-2-基)萘-2-醇中间体与氢化钠摩尔比为1:(2.2-4.4)的比例均匀搅拌在四氢呋喃中,室温下搅拌0.25-0.5小时;以所述2-(2-取代氧基萘-1-基)-1H-吡啶与硫酸二烷基酯摩尔比为1:(2.1-4.4)的比例加入硫酸二烷基酯,室温反应1-2小时,制备2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

[0039] 将所述2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶溶于无水二甲基甲酰胺中,在室温下以所述2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶、N-溴代丁二酰亚胺摩尔比为1:(1.05-1.2)的比例加入已混合的N-溴代丁二酰亚胺和无水二甲基甲酰胺的溶液,室温下搅拌1-2小时,制备3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

[0040] 将所述3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,在-75--80℃条件下以所述3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和正丁基锂的摩尔比为1:(1.1-1.2)的比例加入正丁基锂,搅拌处理后,以所述3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和二取代氯化膦的摩尔比为1:(1.1-1.2)的比例加入二取代氯化膦,室温反应12-24小时,制备3-(二取代膦基)-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶膦配体。

[0041] 以及,一种3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体作为过渡金属催化剂的协效剂在交叉偶联反应中的应用。

[0042] 本发明提供的3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体,能与过渡金属如钯金属构成结构稳定的络合物,从而提高过渡金属如钯催化反应时的催化活性,而且适用范围广,选择性好,反应条件温和。所述3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体与过渡金属如钯金属形成的催化体系,可制备各类合成产物诸如联芳烃类化合物,在天然产物和药物中间体的合成中有很大的应用潜力。本发明提供的所述3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体可广泛用于过渡金属催化的交叉偶联反应,包括芳基氯化物和有机钛亲核试剂的反应(cross-coupling reaction of aryl

chlorides with organotitanium nucleophiles)、铃木偶联反应、松山偶联反应、多氟苯基的芳基化反应(direct arylation of polyfluoroarenes)、硼基偶联反应(borylation)、氰化反应(cyanation)和羰基化合物的 $\alpha$ -单芳基化反应。特别的,本发明提供的3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-咪唑骨架的膦配体与钯金属形成的催化体系,能适用于高难度的在芳基氯化物的铃木偶联反应中,过渡金属催化剂如钯催化剂的催化用量能低至0.001mol%,分离收率高达99%,对交叉偶联反应中具有深远的意义;同时兼容三氟甲基、氰基、硝基、酯、醛、酮、吡啶、吡啶、呋喃、噻吩、甲氧基、苄氧基的官能团及高位阻芳基氯化物。此外,本发明所述3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-咪唑骨架的膦配体,对空气和湿气均具有稳定性,易于保存;且可通过改变咪唑上的取代基团来调节配体的空间结构和电性,从而改变配体的配位性能。

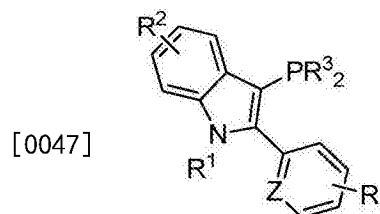
[0043] 本发明提供的3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-咪唑骨架的膦配体的制备方法,不仅原料简单易得,而且方法简单,只需通过费歇尔咪唑合成法、烷化、溴化和膦化反应便可大量制成,总收率高。

[0044] 本发明提供的所述3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-咪唑骨架的膦配体,可广泛用作过渡金属催化剂的协效剂,用于交叉偶联反应中,与过渡金属如钯金属构成结构稳定的络合物,从而提高过渡金属如钯催化反应时的催化活性,特别是能适用于高难度的在芳基氯化物的铃木偶联反应中,过渡金属催化剂如钯催化剂的催化用量能低至0.001mol%,分离收率高达99%。

### 具体实施方式

[0045] 为了使本发明要解决的技术问题、技术方案及有益效果更加清楚明白,以下结合实施例,对本发明进行进一步详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0046] 本发明实施例提供了一种3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-咪唑骨架的膦配体,其结构如下式I所示:



式 I

[0048] 其中,所述Z为碳或氮,所述R为烷基、取代烷基、烯烃基、芳基或氟,所述R<sup>1</sup>为烷基、取代烷基或芳基,所述R<sup>2</sup>为烷基、取代烷基或氟,所述R<sup>3</sup>为烷基、取代烷基或芳基。

[0049] 上述结构式I中,具体优选的,所述R为氢基、C1-10的烷基、C3-6的环烷基、C1-C10的烷氧基、C3-C10的环烷氧基、1,3-丁二稀、苯基、苯氧基、苄氧基、氟、三氟甲基中的一种;所述R<sup>1</sup>为C1-C10的烷基、C3-10的环烷基、环烷基醚、环氧烷基、烷基烷氧基、烷基环烷基醚、苯基中的一种;所述R<sup>2</sup>为C1-C10的烷基、甲氧基、氟、三氟甲基中的一种;所述R<sup>3</sup>为苯基、乙基、异丙基、叔丁基、环戊基、环己基、邻甲苯基、对甲苯基、对甲氧苯基中的一种。

[0050] 更进一步地,所述R中,所述C1-10的烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、

异丁基、仲丁基、叔丁基和C5-10的烷基,所述C3-6的环烷基包括环丙基、环丁基和C5-6的环烷基,所述C1-C10的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和C4-C10的烷氧基,所述C3-C10的环烷氧基包括环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基和C7-C10的环烷氧基;

[0051] 所述R<sup>1</sup>中,所述C1-C10的烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和C5-C10的烷基,所述C3-10的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和C7-C10的环烷基,所述环烷基醚包括四氢呋喃,所述环氧烷基包括环氧丙基,所述烷基烷氧基包括甲基甲氧基,所述烷基环烷基醚包括甲基四氢呋喃;

[0052] 所述R<sup>2</sup>中,所述C1-C10的烷基包括甲基、乙基和C3-C10的烷基。

[0053] 上述优选情形的3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体,能与过渡金属如钯金属结合得到催化效果更好的催化体系,制备各类合成产物诸如联芳烃类化合物。

[0054] 本发明实施例提供的3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体,能与过渡金属如钯金属构成结构稳定的络合物,从而提高过渡金属如钯催化反应时的催化活性,而且适用范围广,选择性好,反应条件温和。所述3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体与过渡金属如钯金属形成的催化体系,可制备各类合成产物诸如联芳烃类化合物,在天然产物和药物中间体的合成中有很大的应用潜力。本发明实施例提供的所述3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体可广泛用于过渡金属催化的交叉偶联反应,包括芳基氯化物和有机钛亲核试剂的反应(cross-coupling reaction of aryl chlorides with organotitanium nucleophiles)、铃木偶联反应、松山偶联反应、多氟苯基的芳基化反应(direct arylation of polyfluoroarenes)、硼基偶联反应(borylation)、氰化反应(cyanation)和羰基化合物的 $\alpha$ -单芳基化反应。特别的,本发明实施例提供的3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体与钯金属形成的催化体系,能适用于高难度的在芳基氯化物的铃木偶联反应中,过渡金属催化剂如钯催化剂的催化用量能低至0.001mol%,分离收率高达99%,对交叉偶联反应中具有深远的意义;同时兼容三氟甲基、氰基、硝基、酯、醛、酮、吡啶、吡啶、呋喃、噻吩、甲氧基、苄氧基的官能团及高位阻芳基氯化物。此外,本发明实施例所述3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体,对空气和湿气均具有稳定性,易于保存;且可通过改变吡啶上的取代基团来调节配体的空间结构和电性,从而改变配体的配位性能。

[0055] 本发明实施例所述3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体可通过下述几种方法制备获得。

[0056] 作为一个具体实施例,提供了一种3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体的制备方法,包括以下步骤:

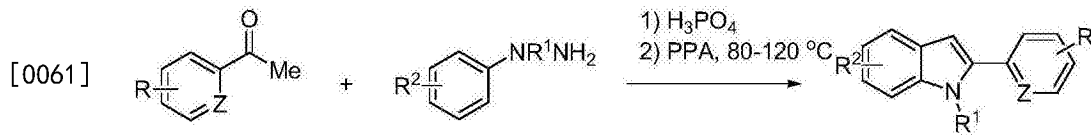
[0057] S01.将取代苯乙酮和N-烷基苯肼进行混合处理后,加入磷酸作为催化剂,进行搅拌处理后,加入聚磷酸,进行加热反应,制备得到2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体,或所述取代苯乙酮和N-烷基苯肼进行混合处理后,加入醋酸、乙醇反应70-80℃反应0.5-1.5小时,然后减压抽走所有溶剂,再加入聚磷酸,进行加热反应,制备2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体,其中,所述加热反应的加热温度为80-120℃,反应时间为1-2小时;

[0058] S02.将所述2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和N-溴代丁二酰亚胺溶于二甲

基甲酰胺中,室温搅拌处理,得到3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

[0059] S03.将所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,在-75--80℃条件下加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-1小时,随后加入二取代氯化磷,在室温下反应12-24小时,得到3-(二取代磷基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶磷配体。

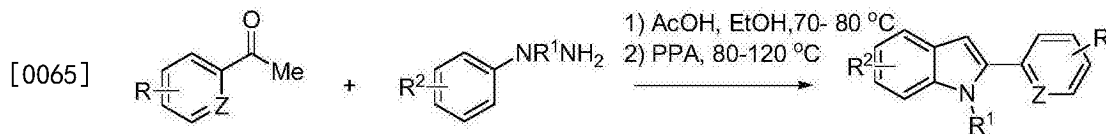
[0060] 具体的,上述步骤S01中,作为一个具体实施例,制备所述2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体的反应式如下所示:



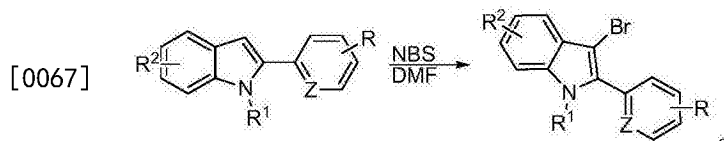
[0062] 为了获得更好的反应效果,优选的,所述取代苯乙酮和N-烷基苯肼的摩尔比为1:(1.1-1.2),搅拌处理为室温搅拌处理,搅拌时间优选为0.5-1小时,更有选为0.5小时。

[0063] 进一步优选的,当反应结束后,把混合物倒进冰水中,并加入乙醚萃取、分离。将有机相合并、浓缩后,经柱层析纯化后得出高纯度的2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体。

[0064] 值得注意的是,本发明实施例制备还可以通过将所述取代苯乙酮和N-烷基苯肼以摩尔比为1:(1.1-1.2)进行混合处理后,加入醋酸、乙醇反应70-80℃优选为80℃下反应0.5-1.5小时,然后减压抽走所有溶剂,再加入聚磷酸,80-120℃反应1-2小时,制备2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体或2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体,其反应式如下所示:



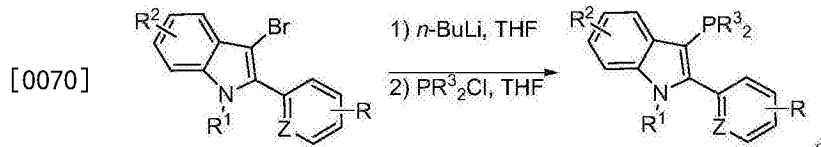
[0066] 上述步骤S02中,作为优选实施例,制备所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体的步骤中,所述2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和所述N-溴代丁二酰亚胺的摩尔比为1:(1.05-1.2),搅拌时间为1-2小时。作为具体实施例,将所述2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和N-溴代丁二酰亚胺按摩尔比为1:(1.05-1.2)溶于二甲基甲酰胺中,室温搅拌处理1-2小时,得到3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体,其反应式如下所示:



[0068] 进一步优选的,当反应结束后,把产物倒进冰水中,并加入二氯甲烷萃取、分离;然后将有机相加入大量水来洗净,将有机相合并、浓缩后,经柱层析纯化后得出高纯度3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体。

[0069] 上述步骤S03中,作为优选实施例,制备所述3-(二取代磷基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶磷配体的步骤中,所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和所述正丁基锂的摩尔比为1:(1.1-1.2);所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和所述二取代氯化磷的摩尔比为1:(1.1-1.2)。作为具体实施例,将所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,在-75--80℃条件下,更优选为-78℃,按所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和所述正丁基锂的摩尔比为1:(1.1-1.2)、所述3-溴-2-

(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和所述二取代氯化磷的摩尔比为1:(1.1-1.2),加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-1小时,随后加入二取代氯化磷,在室温下反应12-24小时,得到3-(二取代磷基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶磷配体,其反应式如下所示:



[0071] 进一步优选的,反应结束后,减压抽走所有溶剂,用冷甲醇洗三次后,得白色粉末状的3-(二取代磷基)-2-(取代苯基)-1-烷基-吡啶磷配体。

[0072] 作为另一个具体实施例,提供了一种3-(二取代磷基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的磷配体的制备方法,包括以下步骤:

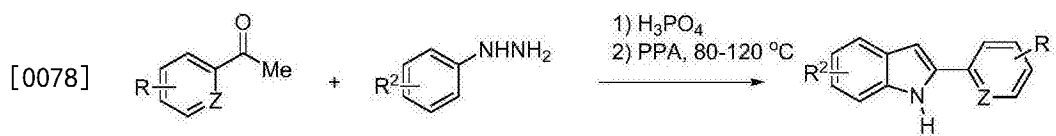
[0073] R01.将取代苯乙酮和苯肼进行混合处理后,加入磷酸作为催化剂,进行搅拌处理后,加入聚磷酸,进行加热反应,制备得到2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体,或所述取代苯乙酮和苯肼进行混合处理后,加入醋酸、乙醇反应70-80℃反应0.5-1.5小时,然后减压抽走所有溶剂,再加入聚磷酸,进行加热反应,制备2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体,其中,所述加热反应的加热温度为80-120℃,反应时间为1-2小时;

[0074] R02.将所述2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体和氢氧化钠、硫酸二烷基酯按摩尔比为1:(1.1-2.0):(1.05-1.5)混合、形成四氢呋喃混合液,室温搅拌1-2小时,得到2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

[0075] R03.将所述2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和N-溴代丁二酰亚胺溶于二甲基甲酰胺中,室温搅拌处理,得到3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

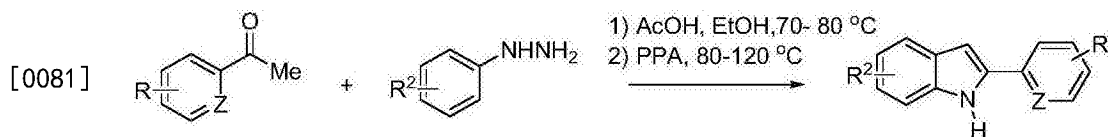
[0076] R04.将所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,在-75--80℃条件下加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-1小时,随后加入二取代氯化磷,在室温下反应12-24小时,得到3-(二取代磷基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶磷配体。

[0077] 具体的,上述步骤R01中,作为一个具体实施例,制备所述2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体的反应式如下所示:

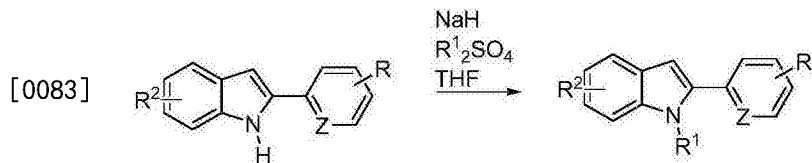


[0079] 为了获得更好的反应效果,优选的,所述取代苯乙酮苯肼的摩尔比为1:(1.1-1.2),搅拌处理为室温搅拌处理,搅拌时间优选为0.5-1小时,更有选为0.5小时。进一步优选的,当反应结束后,把混合物倒进冰水中,并加入乙醚萃取、分离。将有机相合并、浓缩后,经柱层析纯化后得出高纯度的2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体。

[0080] 值得注意的是,本发明实施例制备还可以通过将所述取代苯乙酮和苯肼以摩尔比为1:(1.1-1.2)进行混合处理后,加入醋酸、乙醇反应70-80℃优选为80℃下反应0.5-1.5小时,然后减压抽走所有溶剂,再加入聚磷酸,80-120℃反应1-2小时,制备2-(取代苯基)-1H-吡啶中间体,其反应式如下所示:



[0082] 上述步骤R02中,制备所述2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体反应式如下所示:



[0084] 优选的,将氢化钠以1:(1.1-2.0)的比例均匀搅拌在四氢呋喃中,然后加入已混合2-(取代苯基)-1H-吲哚中间体和四氢呋喃的溶液,在室温下搅拌0.25-0.5小时;接着以1:(1.05-1.5)的比例加入硫酸二烷基酯,在室温下反应1-2小时。

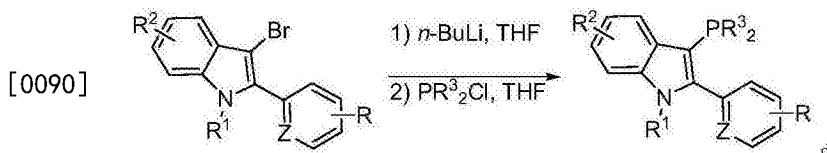
[0085] 进一步优选的,当反应完成后,加入乙醇来停止反应;然后减压抽走所有溶剂,加入乙酸乙酯和水萃取和分离;将有机相合并并浓缩后,经柱层析纯化后得出2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体。

[0086] 上述步骤R03中,作为优选实施例,制备所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体的步骤中,所述2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体和所述N-溴代丁二酰亚胺的摩尔比为1:(1.05-1.2),搅拌时间为1-2小时。作为具体实施例,将所述2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体和N-溴代丁二酰亚胺按摩尔比为1:(1.05-1.2)溶于二甲基甲酰胺中,室温搅拌处理1-2小时,得到3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体,其反应式如下所示:



[0088] 进一步优选的,当反应结束后,把产物倒进冰水中,并加入二氯甲烷萃取、分离;然后将有机相加入大量水来洗净,将有机相合并、浓缩后,经柱层析纯化后得出高纯度3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体。

[0089] 上述步骤R04中,作为优选实施例,制备所述3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吲哚膦配体的步骤中,所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体和所述正丁基锂的摩尔比为1:(1.1-1.2);所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体和所述二取代氯化膦的摩尔比为1:(1.1-1.2)。作为具体实施例,将所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体溶于四氢呋喃中,在-75--80℃条件下,更优选为-78℃,按所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体和所述正丁基锂的摩尔比为1:(1.1-1.2)、所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体和所述二取代氯化膦的摩尔比为1:(1.1-1.2),加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-1小时,随后加入二取代氯化膦,在室温下反应12-24小时,得到3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吲哚膦配体,其反应式如下所示:



[0091] 进一步优选的,反应结束后,减压抽走所有溶剂,用冷甲醇洗三次后,得白色粉末状的3-(二取代膦基)-2-(取代苯基)-1-烷基-吲哚膦配体。

[0092] 本发明实施例还提供了一种3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吲哚骨架的膦配体的制备方法,包括以下步骤:

[0093] D01.将取代苯乙酮和苯肼以摩尔比为1:(1.1-1.2)混合,加入磷酸作为催化剂,室温搅拌处理后,加入聚磷酸,进行加热反应,制备2-(取代苯基)-1H-吲哚中间体,其中,所述加热反应的加热温度为80-120℃,反应时间为1-2小时;

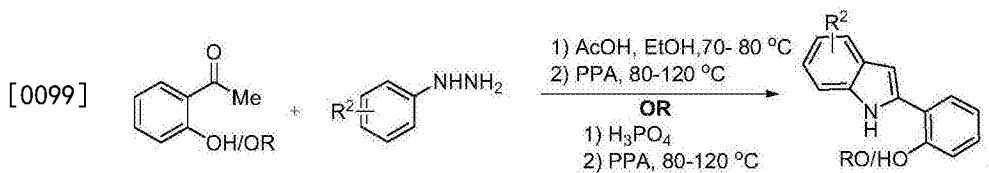
[0094] D02.将所述2-(取代苯基)-1H-吲哚中间体和碘以摩尔比为1:(1.05-1.2)混合溶于二甲基甲酰胺中,在0℃下完全搅拌均匀0.5-1小时;然后以摩尔比为1:(2-5):(5-10)向混合液中加入烷基溴化物和氢氧化钾,室温搅拌2-18小时,得到3-碘-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体;

[0095] D03.将所述3-碘-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体溶于四氢呋喃中,在-75--80℃条件下加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-1小时,随后加入二取代氯化膦,在室温下反应12-24小时,得到3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吲哚膦配体。

[0096] 具体的,上述步骤D01中,加入所述磷酸作为催化剂,室温搅拌反应0.5-1小时,更优选为0.5小时。然后缓慢加入所述聚磷酸,优选加热至120℃进行反应。

[0097] 作为另一个实施例,本发明实施例制备还可以通过将所述取代苯乙酮和苯肼以摩尔比为1:(1.1-1.2)进行混合处理后,加入醋酸、乙醇反应70-80℃优选为80℃下反应0.5-1.5小时,然后减压抽走所有溶剂,再加入聚磷酸,80-120℃反应1-2小时,制备2-(取代苯基)-1H-吲哚中间体。

[0098] 上述步骤D01的反应式如下所示:



[0100] 进一步优选的,当反应结束后,把混合物倒进冰水中,并加入乙醚萃取、分离;将有机相合并、浓缩后,经柱层析纯化后得出2-(取代苯基)-1H-吲哚中间体。

[0101] 上述步骤D02中,反应式如下所示:

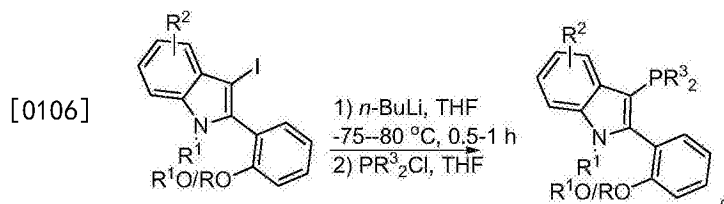


[0103] 其中,所述2-(取代苯基)-1H-吲哚中间体和碘以摩尔比更优选为1:1。

[0104] 进一步优选的,当反应结束后,把混合物倒进冰水中,并加入二氯甲烷萃取和分离;然后将有机相加入大量水来洗净,将有机相合并及浓缩后,经柱层析纯化后得出3-碘-

1-烷基-2-(取代苯基)-1H-吲哚中间体。

[0105] 上述步骤D03中,反应式如下所示:



[0107] 其中,更优选反应温度为 $-78^{\circ}\text{C}$ ,反应时间为0.5小时。

[0108] 进一步优选的,反应结束后,减压抽走所有溶剂,用冷甲醇洗三次后,得白色粉末状的3-(二取代膦基)-2-(取代苯基)-1-烷基-吲哚膦配体。

[0109] 本发明实施例还提供了一种3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吲哚骨架的膦配体的制备方法,包括以下步骤:

[0110] Q01.将取代苯乙酮和苯肼以摩尔比为1:(1.1-1.2)混合,加入磷酸作为催化剂,室温搅拌处理后,加入聚磷酸,进行加热反应,制备2-(取代苯基)-1H-吲哚中间体,其中,所述加热反应的加热温度为 $80-120^{\circ}\text{C}$ ,反应时间为1-2小时;

[0111] Q02.将所述2-(取代苯基)-1H-吲哚中间体、烷基溴化物和碳酸钾以摩尔比为1:(3-5):(5-10)的比例混合在无水二甲基甲酰胺中,室温搅拌处理2-18小时,制备2-(2-取代氧基苯基)-1H-吲哚中间体;

[0112] Q03.以摩尔比为1:(1.1-2.0)将氢化钠和所述2-(取代苯基)-1H-吲哚中间体溶于四氢呋喃中,室温搅拌0.25-0.5小时;按混合液和硫酸二烷基酯的摩尔比为1:(1.05-1.5)加入硫酸二烷基酯,室温反应1-2小时,制备2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体;

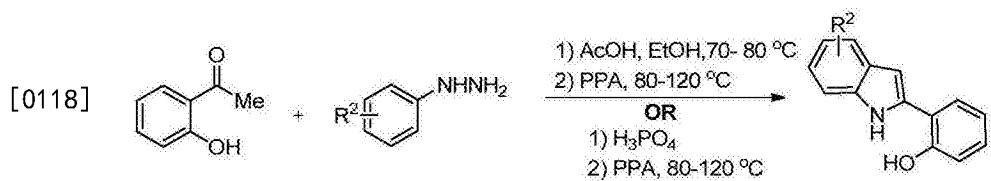
[0113] Q04.将所述2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体和N-溴代丁二酰亚胺按摩尔比为1:(1.05-1.2)溶于无水二甲基甲酰胺中,室温搅拌1-2小时,制备3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体;

[0114] Q05.将所述3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体溶于四氢呋喃中,在 $-75-80^{\circ}\text{C}$ 条件下加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-1小时,随后加入二取代氯化膦,在室温下反应12-24小时,得到3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吲哚膦配体。

[0115] 具体的,上述步骤Q01中,加入所述磷酸作为催化剂,室温搅拌反应0.5-1小时,更优选为0.5小时。然后缓慢加入所述聚磷酸,优选加热至 $120^{\circ}\text{C}$ 进行反应。

[0116] 作为另一个实施例,本发明实施例制备还可以通过将所述取代苯乙酮和苯肼以摩尔比为1:(1.1-1.2)进行混合处理后,加入醋酸、乙醇反应 $70-80^{\circ}\text{C}$ 优选为 $80^{\circ}\text{C}$ 下反应0.5-1.5小时,然后减压抽走所有溶剂,再加入聚磷酸, $80-120^{\circ}\text{C}$ 反应1-2小时,制备2-(取代苯基)-1H-吲哚中间体。

[0117] 上述步骤Q01的反应式如下所示:

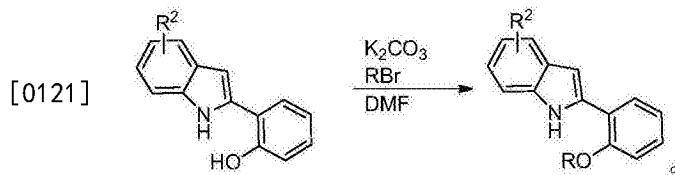


[0119] 进一步优选的,当反应结束后,把混合物倒进冰水中,并加入乙醚萃取、分离;将有



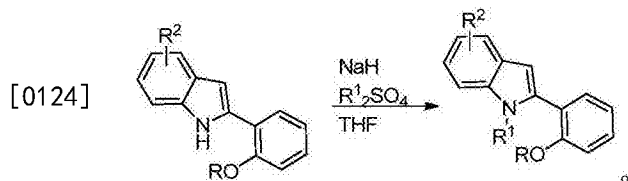
机相合并、浓缩后,经柱层析纯化后得出2-(取代苯基)-1H-吲哚中间体。

[0120] 上述步骤Q02中,反应式如下所示:



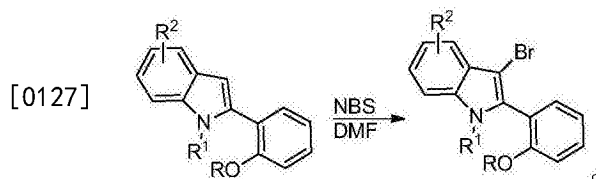
[0122] 优选的,室温搅拌处理2小时。进一步优选的,反应结束后,把混合物倒进冰水中,并加入二氯甲烷萃取和分离;然后将有机相加入大量水来洗净,将有机相合并及浓缩后,经柱层析纯化后得出2-(2-取代氧基苯基)-1H-吲哚中间体。

[0123] 上述步骤Q03中,反应式如下所示:



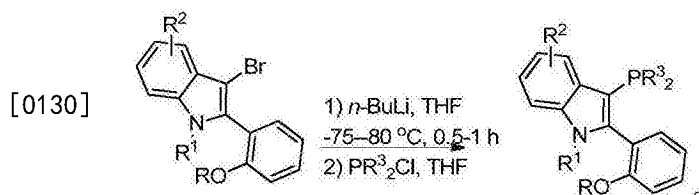
[0125] 进一步优选的,当反应完成后,加入乙醇来停止反应;然后减压抽走所有溶剂,加入乙酸乙酯和水萃取和分离;将有机相合并及浓缩后,经柱层析纯化后得出2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体。

[0126] 上述步骤Q04中,反应式如下所示:



[0128] 优选的,将所述2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体溶于无水二甲基甲酰胺中,在室温下以1:1.05-1.2的比例加入已混合的N-溴代丁二酰亚胺和无水二甲基甲酰胺的溶液,在室温下搅拌1-2小时。进一步优选的,当反应结束后,把混合物倒进冰水中,并加入二氯甲烷萃取和分离;然后将有机相加入大量水来洗净,将有机相合并及浓缩后,经柱层析纯化后得出3-溴-2-(取代苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体。

[0129] 上述步骤Q05中,反应式如下所示:



[0131] 其中,更优选反应温度为-78°C,反应时间为0.5小时。

[0132] 进一步优选的,反应结束后,减压抽走所有溶剂,用冷甲醇洗三次后,得白色粉末状的3-(二取代磷基)-2-(取代苯基)-1-烷基-吲哚磷配体。

[0133] 以及,本发明实施了还提供了一种3-(二取代磷基)-1-烷基-2-取代苯基-吲哚骨架的磷配体的制备方法,包括以下步骤:

[0134] Z01.将翔吲哚溶于二氯甲烷中,以翔吲哚溶和2-氯吡啶的摩尔比为1:(1.1-1.2)

的比例加入2-氯吡啶,在-75--80℃条件下加入以加入三氟磺酸酐,反应5-15分钟后,将反应回暖至0℃,加入2-萘酚,在室温下反应2.5-3.5小时,制备1-(1H-吡咯-2-基)萘-2-醇中间体;

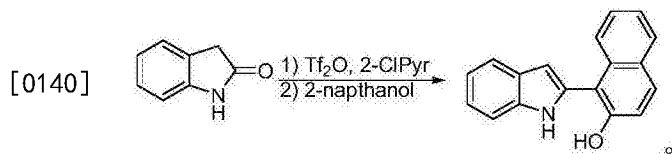
[0135] Z02.将所述1-(1H-吡咯-2-基)萘-2-醇中间体、烷基溴化物和碳酸钾混合在无水二甲基甲酰胺中,室温下搅拌处理,制备2-(2-取代氧基萘-1-基)-1H-吡咯;

[0136] Z03.将所述2-(2-取代氧基萘-1-基)-1H-吡咯与氢化钠摩尔比为1:(1.1-2.0)的比例均匀搅拌在四氢呋喃中,室温下搅拌0.25-0.5小时;以所述2-(2-取代氧基萘-1-基)-1H-吡咯与硫酸二烷基酯摩尔比为1:(1.05-1.5)的比例加入硫酸二烷基酯,室温反应1-2小时,制备2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡咯中间体;

[0137] Z04.将所述2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡咯溶于无水二甲基甲酰胺中,在室温下以所述2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡咯、N-溴代丁二酰亚胺摩尔比为1:(1.05-1.2)的比例加入已混合的N-溴代丁二酰亚胺和无水二甲基甲酰胺的溶液,室温下搅拌1-2小时,制备3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡咯中间体;

[0138] Z05.将所述3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡咯中间体溶于四氢呋喃中,在-75--80℃条件下以所述3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡咯中间体和正丁基锂的摩尔比为1:(1.1-1.2)的比例加入正丁基锂,搅拌处理后,以所述3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡咯中间体和二取代氯化磷的摩尔比为1:(1.1-1.2)的比例加入二取代氯化磷,室温反应12-24小时,制备3-(二取代磷基)-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡咯磷配体。

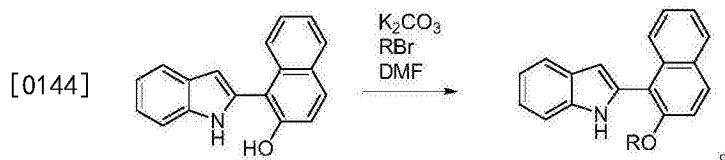
[0139] 具体的,上述步骤Z01中,制备1-(1H-吡咯-2-基)萘-2-醇中间体的反应时如下所示:



[0141] 优选的,吡咯和2-氯吡啶的摩尔比为1:1.2,吡咯和三氟磺酸酐的摩尔比为1:1.1,吡咯和2-萘酚的摩尔比为1:1.1,且室温反应3小时。

[0142] 进一步优选的,当完成反应后,加入氢氧化钠和碳酸氢钠饱和溶液;有机相分离出来后,然后把它浓缩,经柱层析纯化后得出1-(1H-吡咯-2-基)萘-2-醇中间体。

[0143] 上述步骤Z02中,制备2-(2-取代氧基萘-1-基)-1H-吡咯的反应时如下所示:

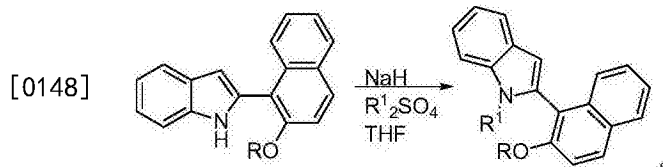


[0145] 优选的,所述1-(1H-吡咯-2-基)萘-2-醇中间体、烷基溴化物和碳酸钾的摩尔比为1:3:3,室温下搅拌2小时。

[0146] 进一步优选的,当反应结束后,把混合物倒进冰水中,并加入二氯甲烷萃取和分离;然后将有机相加入大量水来洗净,将有机相合并及浓缩后,经柱层析纯化后得出2-(2-取代氧基萘-1-基)-1H-吡咯中间体。

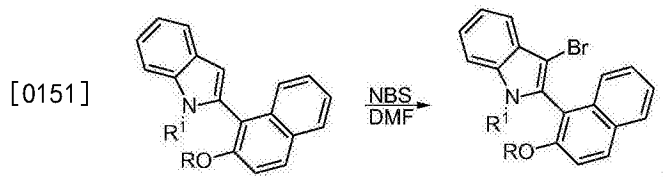
[0147] 上述步骤Z03中,制备2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡咯中间体的反应式

如下所示：



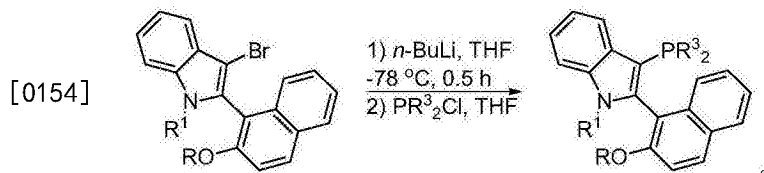
[0149] 优选的,当反应完成后,加入乙醇来停止反应;然后减压抽走所有溶剂,加入乙酸乙酯和水萃取和分离;将有机相合并及浓缩后,经柱层析纯化后得出2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吲哚中间体。

[0150] 上述步骤Z04中,制备3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吲哚中间体的反应式如下所示:



[0152] 进一步优选的,当反应结束后,把混合物倒进冰水中,并加入二氯甲烷萃取和分离;然后将有机相加入大量水来洗净,将有机相合并及浓缩后,经柱层析纯化后得出3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吲哚中间体。

[0153] 上述步骤Z05中,制备3-(二取代膦基)-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吲哚膦配体的反应式如下所示:



[0155] 进一步优选的,将产物减压抽走所有溶剂,用冷甲醇洗三次后,得白色粉末状的3-(二取代膦基)-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吲哚膦配体。

[0156] 以及,本发明实施了还提供了一种3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吲哚骨架的膦配体的制备方法,包括以下步骤:

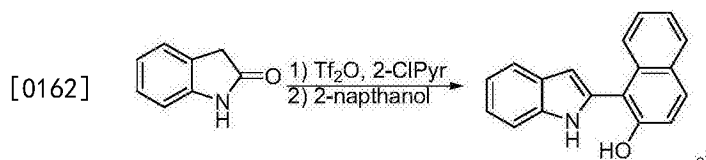
[0157] X 01. 将翔吲哚溶于二氯甲烷中,以翔吲哚溶和2-氯吡啶的摩尔比为1:(1.1-1.2)的比例加入2-氯吡啶,在-75--80℃条件下加入以加入三氟磺酸酐,反应5-15分钟后,将反应回暖至0℃,加入2-萘酚,在室温下反应2.5-3.5小时,制备1-(1H-吲哚-2-基)萘-2-醇中间体;

[0158] X 02. 将所述1-(1H-吲哚-2-基)萘-2-醇中间体与氢化钠摩尔比为1:(2.2-4.4)的比例均匀搅拌在四氢呋喃中,室温下搅拌0.25-0.5小时;以所述2-(2-取代氧基萘-1-基)-1H-吲哚与硫酸二烷基酯摩尔比为1:(2.1-4.4)的比例加入硫酸二烷基酯,室温反应1-2小时,制备2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吲哚中间体;

[0159] X 03. 将所述2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吲哚溶于无水二甲基甲酰胺中,在室温下以所述2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吲哚、N-溴代丁二酰亚胺摩尔比为1:(1.05-1.2)的比例加入已混合的N-溴代丁二酰亚胺和无水二甲基甲酰胺的溶液,室温下搅拌1-2小时,制备3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吲哚中间体;

[0160] X 04.将所述3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,在-75--80℃条件下以所述3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和正丁基锂的摩尔比为1:(1.1-1.2)的比例加入正丁基锂,搅拌处理后,以所述3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和二取代氯化磷的摩尔比为1:(1.1-1.2)的比例加入二取代氯化磷,室温反应12-24小时,制备3-(二取代磷基)-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶磷配体。

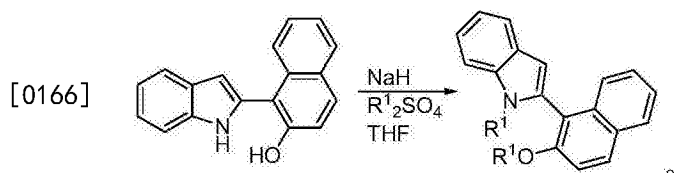
[0161] 具体的,上述步骤X01中,制备1-(1H-吡啶-2-基)萘-2-醇中间体的反应时如下所示:



[0163] 优选的,翔吡啶溶和2-氯吡啶的摩尔比为1:1.2,翔吡啶溶和三氟磺酸酐的摩尔比为1:1.1,翔吡啶溶和2-萘酚的摩尔比为1:1.1,且室温反应3小时。

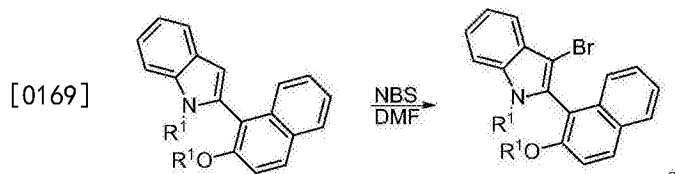
[0164] 进一步优选的,当完成反应后,加入氢氧化钠和碳酸氢钠饱和溶液;有机相分离出来后,然后把它浓缩,经柱层析纯化后得出1-(1H-吡啶-2-基)萘-2-醇中间体。

[0165] 上述步骤X02中,制备2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体的反应式如下所示:



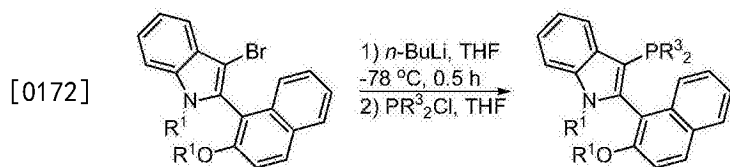
[0167] 优选的,当反应完成后,加入乙醇来停止反应;然后减压抽走所有溶剂,加入乙酸乙酯和水萃取和分离;将有机相合并及浓缩后,经柱层析纯化后得出2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体。

[0168] 上述步骤X03中,制备3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体的反应式如下所示:



[0170] 进一步优选的,当反应结束后,把混合物倒进冰水中,并加入二氯甲烷萃取和分离;然后将有机相加入大量水来洗净,将有机相合并及浓缩后,经柱层析纯化后得出3-溴-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶中间体。

[0171] 上述步骤X04中,制备3-(二取代磷基)-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶磷配体的反应式如下所示:



[0173] 进一步优选的,将产物减压抽走所有溶剂,用冷甲醇洗三次后,得白色粉末状的3-(二取代膦基)-2-(2-取代氧基萘-1-基)-1-烷基-1H-吡啶膦配体。本发明实施例提供的3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体的制备方法,不仅原料简单易得,而且方法简单,只需通过费歇尔吡啶合成法、烷化、溴化和膦化反应便可大量制成,总收率高。

[0174] 以及,本发明实施例还提供了上述的3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体作为过渡金属催化剂的协效剂在交叉偶联反应中的应用。

[0175] 其中,所述交叉偶联反应包括但不限于芳基氯化物和有机钛亲核试剂的反应、铃木偶联反应、松山偶联反应、多氟苯基的芳基化反应、硼基偶联反应、氰化反应和羰基化合物的 $\alpha$ -单芳基化反应。

[0176] 进一步的,作为优选实施例,所述3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体作为钯催化剂的协效剂在芳基氯化物的铃木偶联反应中的应用,且所述3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体使得催化剂在芳基氯化物的铃木偶联反应体系中的摩尔用量为0.001-0.2%。

[0177] 本发明实施例提供的所述3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体,可广泛用作过渡金属催化剂的协效剂,用于交叉偶联反应中,与过渡金属如钯金属构成结构稳定的络合物,从而提高过渡金属如钯催化反应时的催化活性,特别是能适用于高难度的在芳基氯化物的铃木偶联反应中,过渡金属催化剂如钯催化剂的催化用量能低至0.001mol%,分离收率高达99%。

[0178] 本发明实施例中,所述室温是指10-30 $^\circ\text{C}$ 的室内温度,所述N-烷基苯胺包括但不限于N-甲基苯胺,所述硫酸二烷基酯包括但不限于硫酸二甲酯。

[0179] 下面结合具体实施例进行说明。

[0180] 实施例1:3-(二环己基膦基)-1-甲基-2-苯基-1H-吡啶的合成

[0181] 在250毫升圆底烧瓶中,加入10.4克N-甲基-2-苯基吡啶(50mmol),然后加入80毫升无水二甲基甲酰胺并均匀搅拌。接着加入已混合的10.6克N-溴代丁二酰亚胺(60mmol)和60毫升无水二甲基甲酰胺的溶液,在室温下反应2小时。当完成反应后,把反应混合物倒入冰水中,然后加入100毫升二氯甲烷和50毫升水。然后将有机相再分五次各加入150毫升水来洗净,合并有机相。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到白色粉末状纯产物3-溴-1-甲基-2-苯基-1H-吡啶中间体12.3克,产率86%。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )3.76(s, 3H), 7.50-7.56(m, 3H), 7.65-7.72(m, 5H), 7.96(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H)。

[0182] 在50毫升两口瓶中,称入0.855克3-溴-1-甲基-2-苯基-1H-吡啶(3.0mmol)。在真空氮气来回3次循环交换后,在通氮气情况下加入20毫升新蒸馏的四氢呋喃,均分搅拌。在混合物降温至-78 $^\circ\text{C}$ 后,然后慢慢加入正丁基锂(3.3mmol),反应0.5小时。接着再慢慢加入已混合的0.66毫升二环己基氯化膦(3.3mmol)和5毫升新蒸馏的四氢呋喃溶液。把反应放在室温下进行18-24小时。所有溶液在减压的情况下被抽走后,用冷甲醇洗三次,得白色粉末状纯产物3-(二环己基膦基)-1-甲基-2-苯基-1H-吡啶0.85克,产率71%。 $^1\text{H NMR}$

(400MHz, C6D6) 1.19–2.55(m, 22H), 3.08(s, 3H), 7.19–7.39(m, 6H), 7.51(d, J=7.3Hz, 2H), 8.16–8.18(m, 1H)。

[0183] 实施例2:3-(二环己基膦基)-2-(2-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶的合成

[0184] 在100毫升圆底烧瓶中,加入6.9毫升2'-甲氧基苯乙酮(50mmol)和7.1毫升N-甲基苯肼(60mmol),然后缓慢加入10毫升磷酸,并均匀在室温下搅拌0.5小时。接着缓慢加入50克聚磷酸。随着反应的进行,体系放热明显。然后把混合物慢慢加热至120℃,并保持在120℃反应1小时。把混合物倒进冰水里终止反应,然后向体系中加入200毫升乙醚,再分三次各加入200毫升乙醚萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到浅黄色粉末状产物。然后分三次各加15毫升正己烷来洗净及过滤,得到浅黄色粉末状纯产物2-(2-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶中间体8.0克,产率68%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ3.72(s, 3H), 3.92(s, 3H), 6.62(bs, 1H), 7.13(d, J=8.2Hz, 1H), 7.20(t, J=7.4Hz, 1H), 7.28(t, J=8.2Hz, 1H), 7.40(t, J=7.8Hz, 1H), 7.50–7.58(m, 3H), 7.81(d, J=7.8, 1H)。

[0185] 在100毫升圆底烧瓶中,加入1.35克2-(2-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶(5.7mmol),然后加入15毫升无水二甲基甲酰胺并均匀搅拌。接着加入已混合的1.05克N-溴代丁二酰亚胺(6.0mmol)和10毫升无水二甲基甲酰胺的溶液,在室温下反应两小时。当完成反应后,把反应混合物倒入冰水中,然后加入100毫升二氯甲烷和50毫升水。然后将有机相再分五次各加入100毫升水来洗净,合并有机相。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到白色粉末状纯产物3-溴-2-(2-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶中间体1.46克,产率81%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ3.61(s, 3H), 3.82(s, 3H), 7.08(d, J=8.3Hz, 1H), 7.15(dt, J=8.2Hz, J=0.8Hz, 1H), 7.25–7.28(m, 1H), 7.34(dt, J=8.2Hz, J=1.0Hz, 1H), 7.39(d, J=8.0Hz, 1H), 7.44(dd, J=7.5Hz, J=1.7Hz, 3H), 7.52(m, 1H), 7.67(d, J=7.7Hz, 1H)。

[0186] 在50毫升两口瓶中,称入3.15克3-溴-2-(2-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶(10.0mmol)。在真空氮气来回3次循环交换后,在通氮气情况下加入20毫升新蒸馏的四氢呋喃,均匀搅拌。在混合物降温至-78℃后,然后慢慢加入正丁基锂(11.0mmol),反应0.5小时。接着再慢慢加入已混合的2.65毫升二环己基氯化膦(12.0mmol)和5毫升新蒸馏的四氢呋喃溶液。把反应放在室温下进行18–24小时。所有溶液在减压的情况下被抽走后,用冷甲醇洗三次,得白色粉末状纯产物3-(二环己基膦基)-2-(2-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶3.1克,产率71%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, C6D6) δ1.02–1.39(m, 10H), 1.50–2.01(m, 10H), 2.31–2.37(m, 1H), 2.47–2.54(m, 1H), 3.09(s, 3H), 3.23(s, 3H), 7.09–7.13(m, 1H), 7.14–7.16(m, 1H), 7.22–7.26(m, 2H), 7.44(d, J=7.4Hz, 1H), 8.07(d, J=8.0Hz, 1H)。

[0187] 实施例3:3-(二环己基膦基)-2-(2,6-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶的合成

[0188] 在100毫升圆底烧瓶中,加入9.0克2',6'-二甲氧基苯乙酮(50mmol)和7.1毫升苯肼(60mmol),然后缓慢加入10毫升磷酸,并均匀在室温下搅拌0.5小时。接着缓慢加入50克聚磷酸。随着反应的进行,体系放热明显。然后把混合物加热至80℃反应0.75小时,然后再加热至110℃,并保持在110℃反应1.5小时。把混合物倒进冰水里终止反应,然后向体系中加入200毫升二氯甲烷,再分三次各加入200毫升二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到浅黄色粉末状产物。

然后把产物用热乙醇和水进行重新结晶及过滤,便会得到白色晶状纯产物2-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡啶中间体5.5克,产率43%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 3.99(s,6H),6.77(d,J=8.4Hz,2H),7.16-7.20(m,1H),7.24-7.33(m,3H),7.68(d,J=8.2Hz,1H),7.75(d,J=8.0Hz,1H)。

[0189] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,在通氮气情况下称入1.40克氢化钠(22.5mmol),加入10毫升新蒸馏的四氢呋喃,并均匀搅拌。接着再慢慢加入已混合的3.8克2-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡啶(15mmol)和25毫升新蒸馏的四氢呋喃溶液。然后加入25毫升新蒸馏的四氢呋喃,把反应放在室温下进行1小时。接着再加入1.56毫升硫酸二甲酯(16.5mmol),在室温下反应1小时。当反应完成反后,向体系加入5毫升乙醇,然后把所有溶液在减压的情况下抽走。向体系加入50毫升乙酸乙酯和50毫升水。再分三次各加入50毫升乙酸乙酯萃取,合并有机相。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到白色粉末状产物。然后用50毫升9:1的比例乙醇和水的混合物洗一次及过滤,便可得到白色粉末状纯产物2-(2,6-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶中间体3.42克,产率85%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 3.56(s,3H),3.78(s,6H),6.53(s,1H),6.71(d,J=8.4Hz,2H),7.11-7.15(m,1H),7.22-7.25(m,1H),7.48-7.44(m,2H),7.67(d,J=7.8,1H)。

[0190] 在100毫升圆底烧瓶中,加入4.02克2-(2,6-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶(15.0mmol),然后加入30毫升无水二甲基甲酰胺并均匀搅拌。接着加入已混合的2.94克N-溴代丁二酰亚胺(16.5mmol)和20毫升无水二甲基甲酰胺的溶液,在室温下反应两小时。当完成反应后,把反应混合物倒入冰水中,然后加入100毫升二氯甲烷和50毫升水。然后将有机相再分五次各加入100毫升水来洗净,合并有机相。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到白色粉末状纯产物3-溴-2-(2,6-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶中间体3.8克,产率74%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 3.57(s,3H),7.80(s,6H),6.72(d,J=8.4Hz,2H),7.19-7.21(m,1H),7.23-7.28(m,1H),7.30-7.38(m,1H),7.46(t,J=8.4Hz,1H),7.63(d,J=6.4Hz,1H)。

[0191] 在50毫升两口瓶中,称入1.73克3-溴-2-(2,6-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶(5.0mmol)。在真空氮气来回3次循环交换后,在通氮气情况下加入20毫升新蒸馏的四氢呋喃,均匀搅拌。在混合物降温至-78℃后,然后慢慢加入正丁基锂(5.5mmol),反应0.5小时。接着再慢慢加入已混合的1.32毫升二环己基氯化膦(6.0mmol)和5毫升新蒸馏的四氢呋喃溶液。把反应放在室温下进行18-24小时。所有溶液在减压的情况下被抽走后,用冷甲醇洗三次,得白色粉末状纯产物3-(二环己基膦基)-2-(2,6-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶1.72克,产率74%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 1.13-1.34(m,10H),1.62-1.80(m,10H),2.23-2.3(m,2H),3.49(s,3H),3.72(s,6H),6.66(d,J=8.4Hz,2H),7.13-7.17(m,1H),7.22-7.26(m,1H),7.39-7.44(m,2H),7.87(d,J=8.0Hz,1H)。

[0192] 实施例4:3-(二环己基膦基)-2-(2-异丙氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶的合成

[0193] 在500毫升圆底烧瓶中,加入12.0毫升2'-羟基苯乙酮(100mmol),10.83毫升苯肼(110mmol)和50毫升乙醇,均匀搅拌。接着加入0.5毫升乙酸,然后把混合物放至80℃反应1小时。当所有溶液在减压的情况下被抽走后,可得到苯胺中间体,然后缓慢加入110克聚磷酸。随着反应的进行,体系放热明显。然后把混合物慢慢加热至120℃,并保持在120℃反应1小时。把混合物倒进冰水里终止反应,然后向体系中加入500毫升二氯甲烷,再分三次各加

入500毫升二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到啡色粉末状产物。然后把产物用二氯甲烷和正己烷进行重新结晶及过滤,便会得到浅啡色粉末状纯产物2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)苯酚中间体15克,产率72%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 5.70(s, 1H), 6.89(s, 1H), 6.95(d, J=8.0Hz, 1H), 7.06(t, J=8.0Hz, 1H), 7.16(t, J=8.0Hz, 1H), 7.21-7.28(m, 2H), 7.44(d, J=8.0Hz, 1H), 7.67-7.73(m, 2H), 9.26(s, 1H)。

[0194] 在100毫升圆底烧瓶中,加入2.09克2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)苯酚(10mmol)和20毫升无水二甲基甲酰胺,均匀搅拌。然后加入4.14克碳酸钾(30mmol),在室温下反应0.5小时。接着慢慢加入1.86毫升2-溴丙烷(20mmol),反应16-24小时。当完成反应后,把反应混合物倒入冰水中,然后加入100毫升二氯甲烷和50毫升水。然后将有机相再分五次各加入100毫升水来洗净,合并有机相。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到浅黄色粉末状纯产物2-(2-异丙氧基苯基)-1H-吡啶中间体2.3克,产率87%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 1.51(d, J=6.0Hz, 6H), 4.73-4.79(m, 1H), 6.94(s, 1H), 7.06-7.10(m, 2H), 7.13-7.17(m, 1H), 7.20-7.25(m, 1H), 7.27-7.31(m, 1H), 7.44(d, J=8.0Hz, 1H), 7.68(d, J=8.0Hz, 1H), 7.89(d, J=7.6Hz, 1H)。

[0195] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,在通氮气情况下称入0.64克氢化钠(16.0mmol),加入10毫升新蒸馏的四氢呋喃,并均匀搅拌。接着再慢慢加入已混合的2.18克2-(2-异丙氧基苯基)-1H-吡啶(8.7mmol)和20毫升新蒸馏的四氢呋喃溶液。然后加入5毫升新蒸馏的四氢呋喃,把反应放在室温下进行0.25小时。接着再加入0.94毫升硫酸二甲酯(10.0mmol),在室温下反应2小时。当反应完成反后,向体系加入5毫升乙醇,然后把所有溶液在减压的情况下抽走。向体系加入50毫升乙酸乙酯和50毫升水。再分三次各加入50毫升乙酸乙酯萃取,合并有机相。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到白色粉末状纯产物2-(2-异丙氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶中间体2.1克,产率91%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 1.25(d, J=6.0Hz, 6H), 3.66(s, 3H), 4.80-4.54(m, 1H), 6.51(s, 1H), 7.04-7.10(m, 2H), 7.16-7.19(m, 1H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.40-7.45(m, 3H), 7.68(d, J=7.6Hz, 1H)。

[0196] 在100毫升圆底烧瓶中,加入2.12克2-(2-异丙氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶(8.0mmol),然后加入20毫升无水二甲基甲酰胺并均匀搅拌。接着加入已混合的1.77克N-溴代丁二酰亚胺(10mmol)和15毫升无水二甲基甲酰胺的溶液,在室温下反应两小时。当完成反应后,把反应混合物倒入冰水中,然后加入100毫升二氯甲烷和50毫升水。然后将有机相再分五次各加入100毫升水来洗净,合并有机相。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到白色粉末状纯产物3-溴-2-(2-异丙氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶中间体2.6克,产率97%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 1.13(d, J=6.0Hz, 3H), 1.28(d, J=6.0Hz, 3H), 3.63(s, 3H), 4.43-4.50(m, 1H), 7.08-7.15(m, 2H), 7.24-7.35(m, 2H), 7.38-7.50(m, 2H), 7.65(d, J=7.6Hz, 1H)。

[0197] 在50毫升两口瓶中,称入1.71克3-溴-2-(2-异丙氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶(5.0mmol)。在真空氮气来回3次循环交换后,在通氮气情况下加入20毫升新蒸馏的四氢呋喃,均匀搅拌。在混合物降温至-78℃后,然后慢慢加入正丁基锂(5.5mmol),反应0.5小时。接着再慢慢加入已混合的1.32毫升二环己基氯化磷(6.0mmol)和5毫升新蒸馏的的四氢呋



喃溶液。把反应放在室温下进行18小时。当所有溶液在减压的情况下被抽走后,用冷甲醇洗三次,得白色晶状物3-(二环己基膦基)-2-(2-异丙氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶1.15克,产率50%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 1.30-1.55(m, 17H), 1.63-1.77(m, 11H), 1.91-1.94(m, 1H), 2.15-2.20(m, 1H), 2.40(m, 1H), 3.50(s, 3H), 4.51-4.57(m, 1H), 6.97, (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05(t, J=7.6Hz, 1H), 7.18(t, J=7.6Hz, 1H), 7.24-7.39(m, 2H), 7.41-7.43(m, 2H), 7.89(d, J=8.0Hz, 1H)。

[0198] 实施例5:3-(二环己基膦基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶的合成

[0199] 在100毫升圆底烧瓶中,加入1.38毫升2'-甲氧基苯乙酮(10.0mmol),0.99毫升苯肼(10mmol)和5毫升乙醇,均匀搅拌。接着加入0.2毫升乙酸,然后把混合物放至80℃反应1小时。当所有溶液在减压的情况下被抽走后,可得到苯胺中间体,然后缓慢加入20克聚磷酸。随着反应的进行,体系放热明显。然后把混合物慢慢加热至120℃,并保持在120℃反应1小时。把混合物倒进冰水里终止反应,然后向体系中加入200毫升乙醚,再分三次各加入200毫升乙醚萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到浅黄粉末状产物。然后分三次各加5毫升正己烷来洁净及过滤,便可得到白色粉末状产物2-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶中间体1.58克,产率71%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 4.00(s, 3H), 7.00(d, J=1.5Hz), 7.05(d, J=8.2Hz), 7.10-7.34(m, 4H), 7.50(d, J=8.0Hz), 7.74(d, J=7.7Hz), 7.91(dd, J=1.6Hz and 7.7Hz), 9.72(bs, NH, 1H)。

[0200] 在100毫升圆底烧瓶中,加入2.23克2-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶(10mmol)和10毫升无水二甲基甲酰胺并放置在0℃的冰水中均匀搅拌。接着慢慢加入已混合的2.772克碘(11.0mmol)和10毫升无水二甲基甲酰胺的溶液,反应1小时。然后加入5.61克氢氧化钾(100mmol)和1.88毫升2-溴丙烷(20mmol),反应2小时。当完成反应后,把反应混合物倒入冰水中,然后加入100毫升二氯甲烷和50毫升水。然后将有机相再分五次各加入100毫升水来洗净,合并有机相,无水硫酸钠干燥。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到浅黄色粉末状纯产物3-碘-1-异丙基-2-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶中间体1.7克,产率43%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 1.49(d, J=7.2Hz, 3H), 1.66(d, J=6.8Hz, 3H), 3.81(s, 3H), 4.35-4.42(m, 1H), 7.06-7.11(m, 1H), 7.13-7.15(m, 1H), 7.20-7.28(m, 2H), 7.32-7.34(m, 1H), 7.49-7.50(m, 1H), 7.52-7.60(m, 3H)。

[0201] 在50毫升两口瓶中,称入1.17克3-碘-1-异丙基-2-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶(3.0mmol)。在真空氮气来回3次循环交换后,在通氮气情况下加入15毫升新蒸馏的四氢呋喃,均匀搅拌。在混合物降温至-78℃后,然后慢慢加入正丁基锂(3.3mmol),反应0.5小时。接着再慢慢加入已混合的0.73毫升二环己基氯化膦(3.3mmol)和5毫升新蒸馏的四氢呋喃溶液。把反应放在室温下进行18-24小时。所有溶液在减压的情况下被抽走后,用冷甲醇洗三次,得白色粉末状纯产物3-(二环己基膦基)-1-异丙基-2-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶0.55克,产率40%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 1.00-1.33(m, 11H), 1.47(d, J=6.8Hz, 3H), 1.61-1.86(m, 13H), 3.72(s, 3H), 4.22-4.29(m, 1H), 6.99(d, J=8.4Hz, 1H), 7.07(t, J=7.2Hz, 1H), 7.13-7.16(m, 1H), 7.19-7.24(m, 2H), 7.47(t, J=8.0Hz, 1H), 7.65(d, J=8.0Hz, 1H), 7.89(d, J=7.6Hz, 1H)。

[0202] 实施例6:3-(二环己基膦基)-2-(2-甲氧基萘-1-基)-1-甲基-1H-吡啶的合成

[0203] 在250毫升三口瓶中,加入0.67克翔吡啶(5mmol)。在真空氮气来回3次循环交换

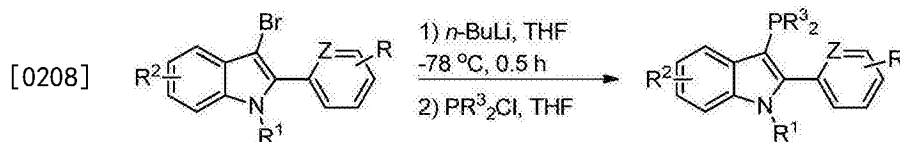
后,在通氮气情况下加入35毫升二氯甲烷和0.57毫升2-氯吡啶(6mmol),均匀搅拌。在混合物降温至-78℃后,然后慢慢加入0.93毫升三氟磺酸酐(5.5mmol)。当反应5分钟后,将反应回暖至0℃,然后加入0.721克2-萘酚(5mmol)。把反应放在室温下进行3小时。当完成反应后,加入氢氧化钠和碳酸氢钠饱和溶液。有机相分离出来后,加入20毫升盥水洗净和无水硫酸钠干燥。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到白色粉末状纯产物1-(1H-吡啶-2-基)萘-2-醇中间体0.67克,产率52%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ6.80(s, 1H),7.23-7.49(m,6H),7.71(d,J=8.0Hz,1H),7.75(d,J=7.6Hz,1H),7.86(t,J=8.4Hz, 2H),8.28(bs,1H)。

[0204] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,在通氮气情况下称入0.96克氢化钠(24.0mmol),加入10毫升新蒸馏的四氢呋喃,并均匀搅拌。接着再慢慢加入已混合的2.59克1-(1H-吡啶-2-基)萘-2-醇(10mmol)和15毫升新蒸馏的四氢呋喃溶液。然后加入5毫升新蒸馏的四氢呋喃,把反应放在室温下进行0.25小时。接着再加入1.99毫升硫酸二甲酯(21.0mmol),在室温下反应2小时。当反应完成后,向体系加入5毫升乙醇,然后把所有溶液在减压的情况下抽走。向体系加入50毫升乙酸乙酯和50毫升水。再分三次各加入50毫升乙酸乙酯萃取,合并有机相。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到白色粉末状纯产物2-(2-甲氧基萘-1-基)-1-甲基-1H-吡啶中间体2.98克,产率97%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ3.51(s,3H),3.91(s,3H),6.62(s,1H),7.21(t,J=7.2Hz,1H),7.31(t,J=8Hz,1H),7.37-7.46(m,4H),7.64(t,J=4.4Hz,1H),7.65(d,J=7.6Hz,1H),7.88(t,J=4Hz,1H),8.02(d,J=8.8Hz,1H)。

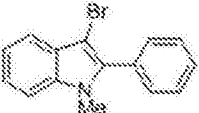

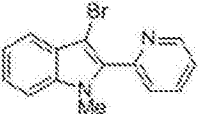
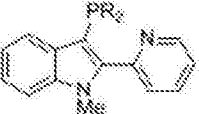


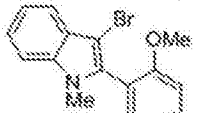





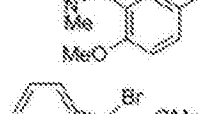
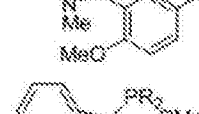
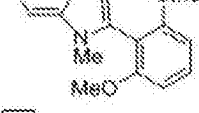
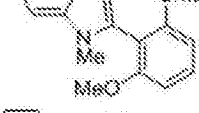








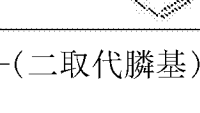
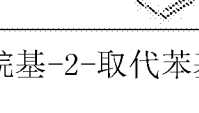

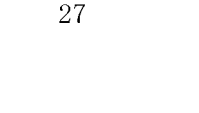


[0205] 在100毫升圆底烧瓶中,加入2.58克2-(2-甲氧基萘-1-基)-1-甲基-1H-吡啶(9.0mmol),然后加入25毫升无水二甲基甲酰胺并均匀搅拌。接着加入已混合的1.69克N-溴代丁二酰亚胺(9.5mmol)和20毫升无水二甲基甲酰胺的溶液,在室温下反应两小时。当完成反应后,把反应混合物倒入冰水中,然后加入100毫升二氯甲烷和50毫升水。然后将有机相再分五次各加入100毫升水来洗净,合并有机相。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到白色粉末状纯产物3-溴-2-(2-甲氧基萘-1-基)-1-甲基-1H-吡啶中间体3.1克,产率96%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ3.54(s,3H),3.93(s,3H),7.31-7.48(m, 7H),7.63(d,J=7.7Hz,1H),7.93-7.95(m,1H),8.05(d,J=9.1Hz,1H)。

[0206] 在50毫升两口瓶中,称入0.37克3-溴-2-(2-甲氧基萘-1-基)-1-甲基-1H-吡啶(1.0mmol)。在真空氮气来回3次循环交换后,在通氮气情况下加入5毫升新蒸馏的四氢呋喃,均匀搅拌。在混合物降温至-78℃后,然后慢慢加入正丁基锂(1.1mmol),反应0.5小时。接着再慢慢加入已混合的0.25毫升二环己基氯化膦(1.1mmol)和2毫升新蒸馏的四氢呋喃溶液。把反应放在室温下进行18-24小时。所有溶液在减压的情况下被抽走后,用冷甲醇洗三次,得白色晶状纯产物3-(二环己基膦基)-2-(2-甲氧基萘-1-基)-1-甲基-1H-吡啶0.25克,产率58%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ3.52(s,3H),3.92(s,3H),7.29-7.46(m,7H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.90-7.92(m,1H),8.07(d,J=9.2Hz,1H)。

[0207] 此外,可参考下述反应式所述方法,制备下表1所示3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代萘基-吡啶。



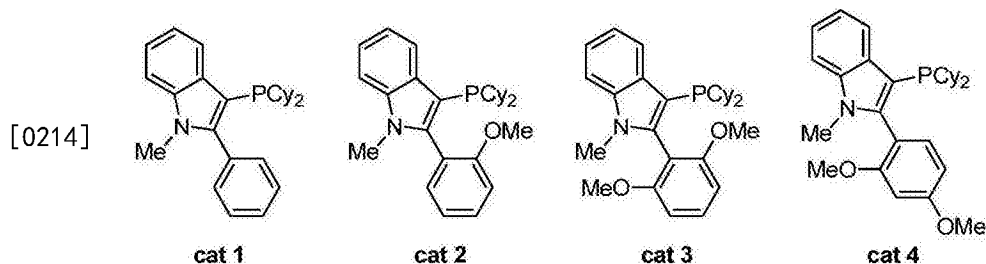
[0209] 表1

| 序号 | 原料 (吡唑中间体)  | 产物 (吡唑膦配体)  | 分离产率(%)                 |
|----|---|---|-------------------------|
| 1  |    |    | R = <i>t</i> -Bu, 33%   |
| 2  |    |    | R = Ph, 76 %            |
| 3  |    |    | R = Cy, 40%             |
| 4  |    |    | R = Cy, 75%             |
| 5  |   |   | R = <i>t</i> -Bu, 47%   |
| 6  |  |  | R = Et, 82%             |
| 7  |  |  | R = <i>o</i> -toly, 44% |
| 8  |  |  | R = Ph, 68%             |
| 9  |  |  | R = Ph, 70%             |
| 10 |  |  | R = Cy, 58%             |
| 11 |  |  | R = Cy, 74%             |
| 12 |  |  | R = Cy, 66%             |
| 13 |  |  | R = Cy, 60%             |
| 14 |  |  | R = Cy, 40%             |
| 15 |  |  | R = Ph, 64%             |
| 16 |  |  | R = Cy, 72%             |

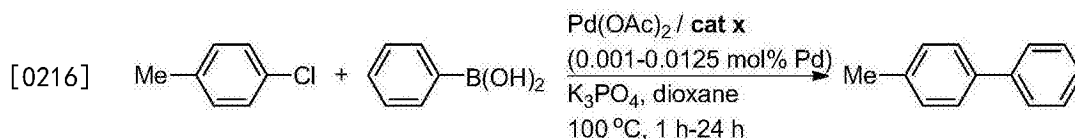
[0212] 实施例7:3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡唑膦配体在钯催化芳基氯化物

的铃木(Suzuki)交叉偶联反应中的应用。

[0213] 7-1. 本发明实施例3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡咯磷配体的几种催化剂, 结构如下式cat1-4所示, 催化铃木(Suzuki)交叉偶联反应:



[0215] 将醋酸钯(0.0022克, 0.01mmol), 膦配体(钯:膦配体比例为1.0mol%:4mol%)和配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒放入20mL Schlenk管中, 体系置换为氮气保护, 然后加入10mL新蒸馏的二恶烷, 并将它们搅拌均匀10分钟以形成钯络合物。同时, 将4-氯甲苯(1.0mmol), 苯硼酸(1.5mmol), 磷酸钾(3.0mmol)和配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒放入另一支20mL Schlenk管中。在真空氮气来回3次循环交换后, 利用气密针管在储备钯络合物溶液中抽出相应量(如0.1mL, 0.01mol%)至已载有4-氯甲苯(1.0mmol), 苯硼酸(1.5mmol), 磷酸钾(3.0mmol)和配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒及受氮气保护的Schlenk管里。最后加入相应量的新蒸馏二恶烷(最后的溶剂量是3.0mL)。然后将Schlenk管置于预热100℃的油浴中反应1-24小时, 反应式如下所示。在反应完成后, 将反应管冷却至室温, 停止反应, 向体系加入乙酸乙酯(6.0mL)和水(2.0mL), 然后将有机层进行气相色谱分析, 并检测确定偶联产物的产率。



[0217] 其中, 上述催化铃木交叉偶联反应中, 钯用量、催化剂膦配体及产率情况如下表2所示。

[0218] 表2

[0219]

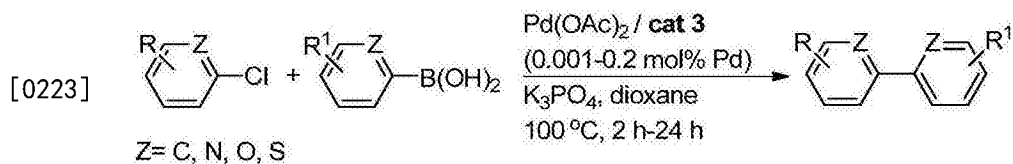
| 序号 | 钯用量 (mol%) | 催化剂膦配体 | 时间(h) | 产率(%) |
|----|------------|--------|-------|-------|
| 1  | 0.0125     | cat 1  | 1     | 39    |
| 2  | 0.0125     | cat 2  | 1     | 38    |
| 3  | 0.0125     | cat 3  | 1     | 50    |
| 4  | 0.0125     | cat 4  | 1     | 40    |
| 5  | 0.001      | cat 3  | 24    | >99   |

[0220] 从表2可以看出, 上述各3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡咯磷配体能在上述铃木偶联反应中表现出很好的催化性能。

[0221] 7-2.3-(二环己基膦基)-2-(2,6-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯催化的芳基氯化物与芳基硼酸的铃木交叉偶联反应

[0222] 将醋酸钯(0.0022克, 0.01mmol), 膦配体(钯:膦配体比例为1.0mol%:4mol%)和配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒放入20mL Schlenk管中, 体系置换为氮气保护, 然后加

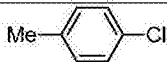
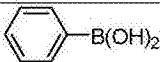
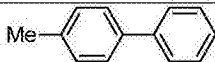
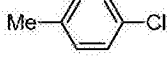
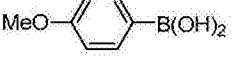
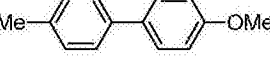
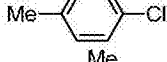
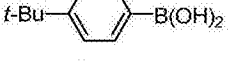
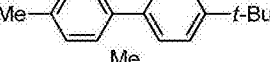
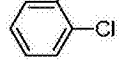
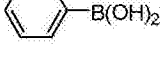


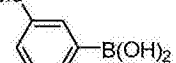
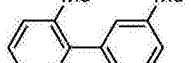
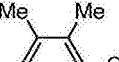
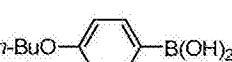
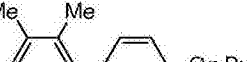
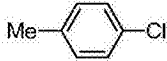
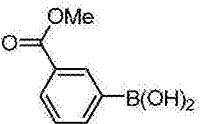
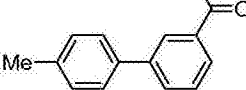
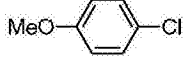
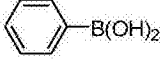
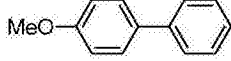
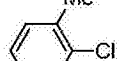
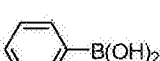
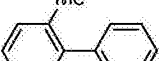
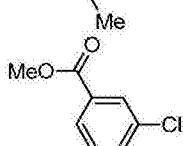
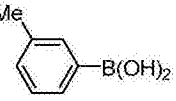
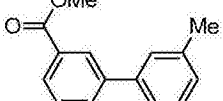
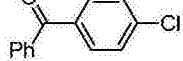
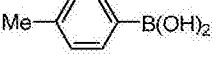
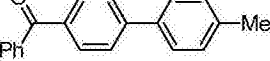
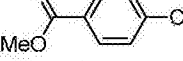
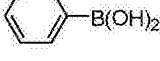
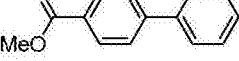
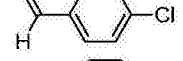
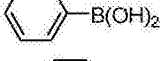
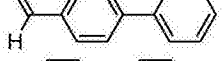
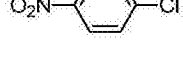
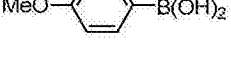
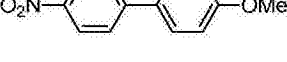
入10mL新蒸馏的二恶烷,并将它们搅拌均匀10分钟以形成钯络合物。同时,将氯代芳烃(1.0mmol),取代苯硼酸(1.5mmol),磷酸钾(3.0mmol)和配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒放入另一支20mL Schlenk管中。在真空氮气来回3次循环交换后,利用气密针管在储备钯络合物溶液中抽出相应量(如0.1mL,0.01mol%)至已载有氯代芳烃(1.0mmol),取代苯硼酸(1.5mmol),磷酸钾(3.0mmol)和配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒及受氮气保护的Schlenk管里。最后加入相应量的新蒸馏二恶烷(最后的溶剂量是3.0mL)。然后将Schlenk管置于预热100℃的油浴中反应2-24小时,反应式如下所示。在反应完成后,将反应管冷却至室温,停止反应,向体系加入乙酸乙酯(6.0mL)和水(2.0mL),然后将有机层进行气相色谱分析。其后再分三至四次各加入约10mL乙酸乙酯进行萃取,再合并有机相。有机相在减压下浓缩后,把浓缩物用硅胶柱层析来净化,便可得到交叉偶联产物。



[0224] 其中,上述催化铃木交叉偶联反应中,钯用量、催化剂膦配体及产率情况如下表3所示。

[0225] 表3

[0226]

| 序号 | 原料  | 芳基硼酸  | 产物   | 钯用量<br>(mol%) | 时间<br>(h) | 分离产率(%) |
|----|---|---|--|---------------|-----------|---------|
| 1  |    |    |     | 0.001         | 24        | 99      |
| 2  |    |    |    | 0.001         | 24        | 96      |
| 3  |    |    |    | 0.002         | 24        | 80      |
| 4  |    |    |     | 0.002         | 24        | 84      |
| 5  |    |    |     | 0.002         | 24        | 91      |
| 6  |    |    |     | 0.002         | 24        | 90      |
| 7  |    |    |     | 0.003         | 24        | 84      |
| 8  |   |   |    | 0.008         | 24        | 89      |
| 9  |  |  |   | 0.01          | 24        | 94      |
| 10 |  |  |   | 0.001         | 2         | 94      |
| 11 |  |  |  | 0.001         | 2         | 93      |
| 12 |  |  |   | 0.002         | 2         | 87      |
| 13 |  |  |   | 0.002         | 2         | 85      |
| 14 |  |  |  | 0.002         | 6         | 70      |

[0227]

|    |  |  |       |    |    |
|----|--|--|-------|----|----|
| 15 |  |  | 0.004 | 2  | 89 |
| 16 |  |  | 0.005 | 2  | 91 |
| 17 |  |  | 0.005 | 2  | 80 |
| 18 |  |  | 0.05  | 24 | 95 |
| 19 |  |  | 0.01  | 24 | 93 |
| 20 |  |  | 0.1   | 2  | 85 |
| 21 |  |  | 0.1   | 24 | 98 |
| 22 |  |  | 0.15  | 24 | 99 |
| 23 |  |  | 0.15  | 24 | 88 |
| 24 |  |  | 0.2   | 24 | 98 |
| 25 |  |  | 0.2   | 24 | 70 |
| 26 |  |  | 0.02  | 6  | 97 |
| 27 |  |  | 0.02  | 6  | 99 |
| 28 |  |  | 0.02  | 24 | 98 |

[0228] 由上表3可知,使用本发明实施例3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶骨架的膦配体用于芳基氯化物与芳基硼酸的铃木交叉偶联反应,可以在保证分离产率的情况下,使得钯用量(mol%)大幅下降,在0.001-0.2之间,甚至在分离产率为99%的情况下,其钯用量(mol%)低至0.001mol%。

[0229] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。