

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 6 月 11 日 (11.06.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/113835 A1

(51) 国际专利分类号:
C07F 5/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/077387

(22) 国际申请日: 2019 年 3 月 7 日 (07.03.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201811490360.9 2018 年 12 月 6 日 (06.12.2018) CN
201811489596.0 2018 年 12 月 6 日 (06.12.2018) CN

(71) 申请人: 苏州大学(SOOCHOW UNIVERSITY) [CN/
CN]; 中国江苏省苏州市相城区济学路
8 号, Jiangsu 215137 (CN)。

(72) 发明人: 薛明强(XUE, Mingqiang); 中国江苏省苏
州市相城区济学路 8 号, Jiangsu 215137 (CN)。
徐晓娟(XU, Xiaojuan); 中国江苏省苏州市相
城区济学路 8 号, Jiangsu 215137 (CN)。 颜丹丹
(YAN, Dandan); 中国江苏省苏州市相城区济

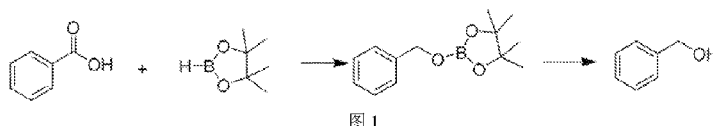
学路 8 号, Jiangsu 215137 (CN)。 康子晗(KANG,
Zihan); 中国江苏省苏州市相城区济学路 8 号,
Jiangsu 215137 (CN)。 郑煜(ZHENG, Yu); 中国
江苏省苏州市相城区济学路 8 号, Jiangsu 215137
(CN)。 沈琪(SHEN, Qi); 中国江苏省苏州市相
城区济学路 8 号, Jiangsu 215137 (CN)。

(74) 代理人: 苏州创元专利商标事务所有限公司
(SUZHOU CREATOR PATENT AND TRADEMARK
AGENCY, LTD); 中国江苏省苏州市姑苏区干将
西路 93 号 5 楼陶海峰, Jiangsu 215002 (CN)。

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

(54) **Title:** METHOD FOR PREPARING BORIC ACID ESTER USING UNCATALYZED HYDROBORATION OF CARBOXYLIC ACID

(54) 发明名称: 一种由羧酸无催化硼氢化反应制备硼酸酯的方法



(57) **Abstract:** Disclosed is a method for preparing a boric acid ester using uncatalyzed hydroboration of a carboxylic acid. The method comprises: in an inert gas atmosphere, mixing pinacolborane and a carboxylic acid and stirring same until uniform in a reaction flask that has been subjected to dehydration and deoxygenation treatments, reacting same for 6-12 hours to obtain the boric acid ester, then adding silica gel and methanol, and subjecting same to a hydrolysis reaction so as to prepare an alcohol compound, wherein the carboxylic acid is acetic acid, caproic acid, pentanoic acid, heptanoic acid, trimethylacetic acid, adipic acid, benzoic acid, 4-bromobenzoic acid, 4-fluorobenzoic acid, 1-naphthoic acid, 2-methoxybenzoic acid, 4-tert-butylbenzoic acid, 4-ethoxybenzoic acid, 2-bromobenzoic acid, 4-iodobenzoic acid, 3-phenylpropionic acid, diphenyl acetic acid, 2-phenylbutyric acid, indole-3-acetic acid, o-carboxyl phenylacetic acid or 2-methyl-5-bromobenzoic acid. The present invention utilizes a carboxylic acid to efficiently undergo hydroboration with borane without a catalyst for the first time, thus providing a new solution for preparing a boric acid ester using the hydroboration of a carbonyl compound and borane.

(57) **摘要:** 本发明公开了一种由羧酸无催化硼氢化反应制备硼酸酯的方法。惰性气体氛围中, 在经过脱水脱氧处理的反应瓶中将频哪醇硼烷和羧酸搅拌混合均匀, 反应 6-12 小时后得到硼酸酯, 然后加入硅胶、甲醇, 水解反应制备醇化合物; 所述羧酸为乙酸、己酸、戊酸、庚酸、三甲基乙酸、己二酸、苯甲酸、4-溴苯甲酸、4-氟苯甲酸、1-萘甲酸、2-甲氧基苯甲酸、4-叔丁基苯甲酸、4-乙氧基苯甲酸、2-溴苯甲酸、4-碘苯甲酸、3-苯丙酸、二苯基乙酸、2-苯基丁酸、吲哚-3-乙酸、邻羧基苯乙酸或者 2-甲基-5-溴苯甲酸。本发明首次在无催化剂条件下利用羧酸高效地与硼烷发生硼氢化反应, 为羰基化合物与硼烷发生硼氢化反应制备硼酸酯提供了新的方案。

SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

- (84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种由羧酸无催化硼氢化反应制备硼酸酯的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及绿色化学的应用领域，具体涉及无溶剂无催化剂下羧酸的硼氢化反应。

背景技术

[0002] 有机硼酸酯可看作是正硼酸 $B(OH)_3$ 中的氢被有机基团取代后的衍生物，此外还有偏硼酸酯 $(ROBO)_3$ 。由于硼酸酯的稳定性和低毒性，被广泛应用于各个领域，它是合成含硼化合物的一种主要原料。硼酸酯类化合物不仅可以作为清洗剂中的防锈剂、防腐剂、聚合物添加剂、抗磨添加剂、汽车制动液、汽油添加剂、阻燃剂使用，而且可以用作润滑油添加剂等。

[0003] 目前文献上报道的关于合成硼酸酯的还原催化体系主要是利用 $LiAlH_4$ 和 $NaBH_4$ ， $SmI_2 \cdot H_2O \cdot Et_3N$ 以及各种过渡金属配合物催化剂催化的羧酸硼氢化。但是，这些方法都有明显的缺点： $LiAlH_4$ 和 $NaBH_4$ 体系安全风险很大， $SmI_2 \cdot H_2O \cdot Et_3N$ 体系需要过量很多的试剂， Ru 、 Rh 、 Ir 、 Co 过渡金属配合物体系需要高温及高压下进行。羧酸和醛酮亲核加成反应活性区别：（1）羧酸的活泼氢易离去，因此它的两个O实际上是等价的，所以从空间结构来看，羧基的位阻较大，并且羧基氢键的存在，使整个羧基的电子云密度较大，亲核试剂进攻活性中心比较难；（2）亲核试剂先进攻羰基碳，这个与碳上的电子云密度有关，密度小的先进攻，比如醛酮比酯、酰胺的电子云密度更小，所以活性高，会优先反应，空间效应大的不易反应；（3）形成过渡态的时候要看离去基团，醛酮的离去基团是烷基及氢，二者都不易离去，所以醛酮只发生加成，不发生消除，不同于羧酸及其衍生物。现有方法一方面要利用较难合成的催化剂，成本高；另一方面，催化反应需要 $60^\circ C$ 的反应温度以及24小时的反应时间。

发明概述

技术问题

[0004] 本发明的发明目的是提供一种符合绿色化学原则的方法，在无溶剂无催化剂中

，利用羧酸的硼氢化还原频哪醇硼烷生成硼酸酯，进而生成醇。该方法绿色环保，有很好的底物适用范围。

问题的解决方案

技术解决方案

[0005] 为达到上述目的，本发明采用的技术方案是：

[0006] 一种由羧酸的硼氢化反应制备硼酸酯的方法，包括以下步骤，无溶剂、无催化剂下，羧酸与硼烷进行硼氢化反应制备硼酸酯。

[0007] 一种由羧酸制备醇化物的方法，包括以下步骤，无溶剂、无催化剂下，羧酸与硼烷进行硼氢化反应；硼氢化反应结束后加入硅胶、甲醇，水解反应制备醇化合物。

[0008] 羧酸与硼烷作为原料在制备硼酸酯或者醇化合物中的应用，所述应用在无催化剂下进行。

[0009] 上述技术方案中，所述的硼烷为频哪醇硼烷；所述羧酸为苯甲酸、4-溴苯甲酸、4-氟苯甲酸、1-萘甲酸、2-甲氧基苯甲酸、4-叔丁基苯甲酸、4-乙氧基苯甲酸、2-溴苯甲酸、4-碘苯甲酸、3-苯丙酸、二苯基乙酸、2-苯基丁酸、吡啶-3-乙酸、邻羧基苯乙酸、2-甲基-5-溴苯甲酸、乙酸、己酸、戊酸、庚酸、三甲基乙酸、己二酸等。

[0010] 上述技术方案中，所述羧酸和硼烷的摩尔比为 1:3~1:7。

[0011] 上述技术方案中，所述硼氢化反应的温度为室温，时间为6~12小时；优选的，当羧酸为乙酸、己酸、戊酸、庚酸、三甲基乙酸或者己二酸时，硼氢化反应的时间为8~10小时。

[0012] 本发明中，水解反应的条件为50°C下反应3h；羧酸与硅胶、甲醇的用量比为1mmol:2g: 5mL~6mL；优选的，当羧酸为乙酸、己酸、戊酸、庚酸、三甲基乙酸或者己二酸时，羧酸与硅胶、甲醇的用量比为1mmol:2g: 5mL，当羧酸为苯甲酸、4-溴苯甲酸、4-氟苯甲酸、1-萘甲酸、2-甲氧基苯甲酸、4-叔丁基苯甲酸、4-乙氧基苯甲酸、2-溴苯甲酸、4-碘苯甲酸、3-苯丙酸、二苯基乙酸、2-苯基丁酸、吡啶-3-乙酸、邻羧基苯乙酸或者2-甲基-5-溴苯甲酸时，羧酸与硅胶、甲醇的用量比为1mmol:2g: 6mL。

[0013] 上述技术方案中，由羧酸的硼氢化反应制备硼酸酯的方法具体步骤为：

[0014] 惰性气体氛围下，将硼烷和羧酸搅拌混合均匀；反应6~12小时；反应结束后接触空气中止反应，得到硼酸酯。

[0015] 由羧酸制备醇化化合物的方法具体步骤为：

[0016] 惰性气体氛围下，将硼烷和羧酸搅拌混合均匀；反应6~12小时；反应结束后接触空气中止反应，然加入硅胶、甲醇，50℃下水解反应3h，水解反应结束后，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂，通过硅胶（100-200目）柱色谱法纯化，用乙酸乙酯/己烷（1：5体积比）混合物作为洗脱剂，得到醇化合物。

发明的有益效果

有益效果

[0017] 由于上述技术方案运用，本发明与现有技术相比具有下列优点：

[0018] 1.本发明首次在无溶剂和无催化剂下就可进行羧酸与频哪醇硼烷的硼氢化反应，从而开发出一种高效绿色的制备烷基硼酸酯的方法。

[0019] 2.本发明可以在室温条件下高活性的进行羧酸和硼烷的硼氢化反应，反应进行6~12小时，可达到90%以上的转化率，与已有的催化体系相比，未使用溶剂和催化剂就可以达到很高的转化率。

[0020] 3.本发明公开的无溶剂无催化剂羧酸的硼氢化对底物的适用范围宽，适用于不同取代基位置、不同电子效应的羧酸，为硼酸酯的工业化合成提供了更多选择；并且反应过程简单可控，收率高，产物后处理容易，适合工业化生产。

对附图的简要说明

附图说明

[0021] 图1为实施例一反应示意图

[0022] 图2为实施例十八反应示意图。

发明实施例

本发明的实施方式

[0023] 下面结合实施例对本发明作进一步描述：

[0024] 实施例一: 频哪醇硼烷和苯甲酸3:1摩尔比生成硼酸酯

[0025] 在惰性气体N₂氛围下, 向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入苯甲酸 (61.1 mg, 0.5 mmol), 用移液枪加入频哪醇硼烷(218 μ L, 1.5 mmol), 在室温下反应12小时, 将反应移出手套箱, 中止反应, 得到硼酸酯, 以均三甲氧基苯 (84.15 mg, 0.5 mmol) 为内标, 用CDCl₃溶解, 搅拌10分钟, 取样, 配核磁。经计算¹H产率为99%, 反应示意图参见附图1。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22– 7.32 (m, 5H, ArH), 4.92 (s, 2H, CH₂), 1.26 (s, 36H, CH₃)。将硼酸酯进一步水解为醇, 加入1g硅胶, 以3mL甲醇为溶剂, 50°C下反应3h, 反应结束后, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 通过硅胶 (100-200目) 柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (1: 5) 混合物作为洗脱剂, 得到纯的伯醇, 分离产率为92%, 反应示意图参见附图1。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22– 7.29 (m, 5H, ArH), 4.61 (s, 2H, CH₂), 1.87 (br s, 1H, OH)。

[0026] 实施例二: 频哪醇硼烷和苯甲酸4:1摩尔比生成硼酸酯

[0027] 在惰性气体N₂氛围下, 向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入苯甲酸 (60.3 mg, 0.5 mmol), 用移液枪加入频哪醇硼烷(289 μ L, 2 mmol), 在室温下反应6小时, 将反应移出手套箱, 以均三甲氧基苯 (83.05 mg, 0.5 mmol) 为内标, 用CDCl₃溶解, 搅拌10分钟, 取样, 配核磁。经计算¹H产率为93%。继续水解得到纯的伯醇, 分离产率为85%。

[0028] 实施例三: 频哪醇硼烷和苯甲酸4:1摩尔比生成硼酸酯

[0029] 在惰性气体N₂氛围下, 向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入苯甲酸 (59.9 mg, 0.5 mmol), 用移液枪加入频哪醇硼烷(289 μ L, 2 mmol), 在室温下反应12小时, 将反应移出手套箱, 以均三甲氧基苯 (82.50 mg, 0.5 mmol) 为内标, 用CDCl₃溶解, 搅拌10分钟, 取样, 配核磁。经计算¹H产率为99%; 继续水解得到纯的伯醇, 分离产率为92%。

[0030] 实施例四: 频哪醇硼烷和苯甲酸5:1摩尔比生成硼酸酯

[0031] 在惰性气体N₂氛围下, 向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入苯甲酸 (60.8 mg, 0.5 mmol), 用移液枪加入频哪醇硼烷(362 μ L, 2.5 mmol), 在室温下反应9

小时，将反应移出手套箱，以均三甲氧基苯（83.74 mg，0.5 mmol）为内标，用CDCl₃溶解，搅拌10分钟，取样，配核磁。经计算¹H产率为99%；继续水解得到纯的伯醇，分离产率为92%。反应体系加入0.5mL无水1,4-二氧六环，产物收率18%。

[0032] 实施例五：频哪醇硼烷和4-氟苯甲酸4:1摩尔比生成硼酸酯

[0033] 在惰性气体N₂氛围下，向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入4-氟苯甲酸（70.8 mg，0.5 mmol），用移液枪加入频哪醇硼烷（290 μL，2 mmol），在室温下反应12小时，将反应移出手套箱，以均三甲氧基苯（84.99 mg，0.5 mmol）为内标，用CDCl₃溶解，搅拌10分钟，取样，配核磁。经计算¹H产率为90%。产物的核磁数据：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22 (br s, 2H, ArCH), 6.92 (t, 2H, ArCH), 4.76 (s, 2H, OCH₂), 1.16 (s, 36H, CH₃)。将硼酸酯进一步水解为醇，加入1g硅胶，以3mL甲醇为溶剂，50°C下反应3h，反应结束后，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂，通过硅胶（100-200目）柱色谱法纯化，用乙酸乙酯/己烷（1: 5）混合物作为洗脱剂，得到纯的伯醇，分离产率为90%。产物的核磁数据：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.24 (br s, 2H, ArCH), 6.98 (t, 2H, ArCH), 4.56 (s, 2H, CH₂), 2.27 (br s, 1H, OH)。

[0034] 实施例六：频哪醇硼烷和4-溴苯甲酸4:1摩尔比生成硼酸酯

[0035] 在惰性气体N₂氛围下，向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入4-溴苯甲酸（100 mg，0.5 mmol），用移液枪加入频哪醇硼烷（289 μL，2 mmol），在室温下反应12小时，将反应移出手套箱，以均三甲氧基苯（83.67 mg，0.5 mmol）为内标，用CDCl₃溶解，搅拌10分钟，取样，配核磁。经计算¹H产率为95%。产物的核磁数据：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (br s, 2H, ArCH), 7.18 (t, 2H, ArCH), 4.82 (s, 2H, OCH₂), 1.21 (s, 36H, CH₃)。将硼酸酯进一步水解为醇，加入1g硅胶，以3mL甲醇为溶剂，50°C下反应3h，反应结束后，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂，通过硅胶（100-200目）柱色谱法纯化，用乙酸乙酯/己烷（1: 5）混合物作为洗脱剂，得到纯的伯醇，分离产率为93%。产物的核磁数据：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (br s, 2H, ArCH), 7.19 (t, 2H, ArCH), 4.60 (s, 2H, CH₂), 2.26 (br s, 1H, OH)。

[0036] 实施例七: 频哪醇硼烷和2-甲氧基苯甲酸4:1摩尔比生成硼酸酯

[0037] 在惰性气体N₂氛围下, 向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入2-甲氧基苯甲酸(76.2 mg, 0.5 mmol), 用移液枪加入频哪醇硼烷(290 μ L, 2 mmol), 在室温下反应12小时, 将反应移出手套箱, 以均三甲氧基苯(84.23 mg, 0.5 mmol)为内标, 用CDCl₃溶解, 搅拌10分钟, 取样, 配核磁。经计算¹H产率为99%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (d, 1H, ArCH), 7.23 (t, 1H, ArCH), 6.96 (t, 1H, ArCH), 6.84 (d, 1H, ArCH), 4.98 (s, 2H, OCH₂), 1.27 (s, 36H, CH₃)。将硼酸酯进一步水解为醇, 加入1g硅胶, 以3mL甲醇为溶剂, 50°C下反应3h, 反应结束后, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷(1: 5)混合物作为洗脱剂, 得到纯的伯醇, 分离产率为90%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (d, 1H, ArCH), 7.23 (t, 1H, ArCH), 6.96 (t, 1H, ArCH), 6.84 (d, 1H, ArCH), 4.69 (s, 2H, CH₂), 3.87 (br s, 1H, OH), 1.23 (s, 3H, CH₃)。

[0038] 实施例八: 频哪醇硼烷和1-萘甲酸4:1摩尔比生成硼酸酯

[0039] 在惰性气体N₂氛围下, 向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入1-萘甲酸(85.4 mg, 0.5 mmol), 用移液枪加入频哪醇硼烷(289 μ L, 2 mmol), 在室温下反应12小时, 将反应移出手套箱, 以均三甲氧基苯(83.42 mg, 0.5 mmol)为内标, 用CDCl₃溶解, 搅拌10分钟, 取样, 配核磁。经计算¹H产率为91%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (d, 1H, ArCH), 7.80-7.82 (m, 2H, ArCH), 7.75(d, 1H, ArCH), 7.38-7.48 (m, 3H, ArCH), 5.37 (s, 2H, OCH₂), 1.23 (s, 36H, CH₃)。将硼酸酯进一步水解为醇, 加入1g硅胶, 以3mL甲醇为溶剂, 50°C下反应3h, 反应结束后, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷(1: 5)混合物作为洗脱剂, 得到纯的伯醇, 分离产率为91%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (d, 1H, ArCH), 7.80-7.82 (m, 2H, ArCH), 7.73(d, 1H, ArCH), 7.38-7.48 (m, 3H, ArCH), 5.01 (s, 2H, CH₂), 2.31 (br s, 1H, OH)。

[0040] 实施例九: 频哪醇硼烷和4-叔丁基苯甲酸4:1摩尔比生成硼酸酯

[0041] 在惰性气体N₂氛围下，向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入4-叔丁基苯甲酸 (88.9 mg, 0.5 mmol, 用移液枪加入频哪醇硼烷(290 μ L, 2 mmol)，在室温下反应12小时，将反应移出手套箱，以均三甲氧基苯 (83.89 mg, 0.5 mmol) 为内标，用CDCl₃溶解，搅拌10分钟，取样，配核磁。经计算¹H产率为99%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (d, 2H, ArCH), 7.19 (d, 2H, ArCH), 4.82 (s, 2H, OCH₂), 1.23 (s, 9H, CH₃, tBu), 1.18 (s, 36H, CH₃)。将硼酸酯进一步水解为醇，加入1g硅胶，以3mL甲醇为溶剂，50°C下反应3h，反应结束后，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂，通过硅胶 (100-200目) 柱色谱法纯化，用乙酸乙酯/己烷 (1: 5) 混合物作为洗脱剂，得到纯的伯醇，分离产率为92%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (d, 2H, ArCH), 7.19 (d, 2H, ArCH), 4.51 (s, 2H, CH₂), 2.12 (br s, 1H, OH), 1.23 (s, 9H, CH₃, tBu)。

[0042] 实施例十: 频哪醇硼烷和2-溴苯甲酸4:1摩尔比生成硼酸酯

[0043] 在惰性气体N₂氛围下，向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入2-溴苯甲酸 (100.6 mg, 0.5 mmol, 用移液枪加入频哪醇硼烷(290 μ L, 2 mmol)，在室温下反应12小时，将反应移出手套箱，以均三甲氧基苯 (84.17 mg, 0.5 mmol) 为内标，用CDCl₃溶解，搅拌10分钟，取样，配核磁。经计算¹H产率为99%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (d, 2H, ArCH), 7.19-7.22 (m, 1H, ArCH), 7.03 (t, 1H, ArCH), 4.90 (s, 2H, OCH₂), 1.19 (s, 36H, CH₃)。将硼酸酯进一步水解为醇，加入1g硅胶，以3mL甲醇为溶剂，50°C下反应3h，反应结束后，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂，通过硅胶 (100-200目) 柱色谱法纯化，用乙酸乙酯/己烷 (1: 5) 混合物作为洗脱剂，得到纯的伯醇，分离产率为91%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (d, 2H, ArCH), 7.19-7.22 (m, 1H, ArCH), 7.03 (t, 1H, ArCH), 4.71 (s, 2H, CH₂), 2.41 (br s, 1H, OH)。

[0044] 实施例十一: 频哪醇硼烷和4-碘苯甲酸4:1摩尔比生成硼酸酯

[0045] 在惰性气体N₂氛围下，向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入4-碘苯甲酸 (124.0 mg, 0.5 mmol, 用移液枪加入频哪醇硼烷(290 μ L, 2 mmol)，在室温下反

应12小时，将反应移出手套箱，以均三甲氧基苯 (84.09 mg, 0.5 mmol) 为内标，用CDCl₃溶解，搅拌10分钟，取样，配核磁。经计算¹H产率为99%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (d, 2H, ArCH), 7.02 (d, 2H, ArCH), 4.78 (s, 2H, OCH₂), 1.18 (s, 36H, CH₃)。将硼酸酯进一步水解为醇，加入1g硅胶，以3mL甲醇为溶剂，50°C下反应3h，反应结束后，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂，通过硅胶 (100-200目) 柱色谱法纯化，用乙酸乙酯/己烷 (1: 5) 混合物作为洗脱剂，得到纯的伯醇，分离产率为94%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (d, 2H, ArCH), 7.02 (d, 2H, ArCH), 4.65 (s, 2H, CH₂), 2.15 (br s, 1H, OH)。

[0046] 实施例十二: 频哪醇硼烷和3-苯丙酸4:1摩尔比生成硼酸酯

[0047] 在惰性气体N₂氛围下，向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入3-苯丙酸 (74.9 mg, 0.2 mmol, 用移液枪加入频哪醇硼烷(289 μL, 2 mmol)，在室温下反应10小时，将反应移出手套箱，以均三甲氧基苯 (83.89 mg, 0.5 mmol) 为内标，用CDCl₃溶解，搅拌10分钟，取样，配核磁。经计算¹H产率为99%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.18 (t, 2H, ArCH), 7.05-7.10 (m, 3H, ArCH), 3.80 (t, 2H, CH₂, OCH₂), 2.62 (t, 2H, CH₂), 1.76-1.83 (m, 2H, CH₂), 1.17 (s, 36H, CH₃)。将硼酸酯进一步水解为醇，加入1g硅胶，以3mL甲醇为溶剂，50°C下反应3h，反应结束后，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂，通过硅胶 (100-200目) 柱色谱法纯化，用乙酸乙酯/己烷 (1: 5) 混合物作为洗脱剂，得到纯的伯醇，分离产率为93%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (t, 2H, ArCH), 7.11-7.13 (m, 3H, ArCH), 3.60 (t, 2H, CH₂, OCH₂), 2.65 (t, 2H, CH₂), 1.78-1.85 (m, 2H, CH₂), 1.61 (br s, 1H, OH)。

[0048] 实施例十三: 频哪醇硼烷和二苯基乙酸4:1摩尔比生成硼酸酯

[0049] 在惰性气体N₂氛围下，向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入二苯基乙酸 (105.8 mg, 0.5 mmol, 用移液枪加入频哪醇硼烷(289 μL, 2 mmol)，在室温下反应12小时，将反应移出手套箱，以均三甲氧基苯 (83.84 mg, 0.5 mmol) 为内标，用CDCl₃溶解，搅拌10分钟，取样，配核磁。经计算¹H产率为99%。产物的核

磁数据: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.14-7.33 (m, 10H, ArCH), 4.42 (d, 2H, CH_2 , OCH₂), 4.25 (t, 1H, CH), 1.24 (s, 24H, CH_3 , pinBOBpin), 1.13 (s, 12H, CH_3 , OBpin)。将硼酸酯进一步水解为醇, 加入1g硅胶, 以3mL甲醇为溶剂, 50°C下反应3h, 反应结束后, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 通过硅胶 (100-200目) 柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (1: 5) 混合物作为洗脱剂, 得到纯的伯醇, 分离产率为92%。产物的核磁数据: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.20-7.31 (m, 10H, ArCH), 4.19 (t, 1H, CH), 4.13 (d, 2H, CH_2), 1.64-1.70 (t, 1H, OH)。

[0050] 实施例十四: 频哪醇硼烷和2-甲基-5-溴-苯甲酸4:1摩尔比生成硼酸酯

[0051] 在惰性气体 N_2 氛围下, 向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入2-甲基-5-溴-苯甲酸 (107.1 mg, 0.5 mmol, 用移液枪加入频哪醇硼烷(289 μL , 2 mmol), 在室温下反应12小时, 将反应移出手套箱, 以均三甲氧基苯 (83.77 mg, 0.5 mmol) 为内标, 用 CDCl_3 溶解, 搅拌10分钟, 取样, 配核磁。经计算 ^1H 产率为99%。产物的核磁数据: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.91 (d, 1H, ArCH), 7.20 (d, 1H, ArCH), 7.48 (s, 1H, ArCH), 4.78 (s, 2H, OCH₂), 2.13 (s, 3H, CH_3), 1.18 (s, 36H, CH_3)。将硼酸酯进一步水解为醇, 加入1g硅胶, 以3mL甲醇为溶剂, 50°C下反应3h, 反应结束后, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 通过硅胶 (100-200目) 柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (1: 5) 混合物作为洗脱剂, 得到纯的伯醇, 分离产率为92%。产物的核磁数据: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.91 (d, 1H, ArCH), 7.22 (d, 1H, ArCH), 7.57 (s, 1H, ArCH), 4.44 (s, 2H, OCH₂), 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.25 (br s, 1H, OH)。

[0052] 实施例十五: 频哪醇硼烷和2-苯基丁酸4:1摩尔比生成硼酸酯

[0053] 在惰性气体 N_2 氛围下, 向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入2-苯基丁酸 (82.2 mg, 0.5 mmol, 用移液枪加入频哪醇硼烷(290 μL , 2 mmol), 在室温下反应12小时, 将反应移出手套箱, 以均三甲氧基苯 (84.20 mg, 0.5 mmol) 为内标, 用 CDCl_3 溶解, 搅拌10分钟, 取样, 配核磁。经计算 ^1H 产率为99%。产物的核磁数据: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.16-7.20 (m, 2H, ArCH), 7.09-7.11 (m, 3H, ArCH), 3.84-3.94 (m, 2H, CH_2 , OCH₂), 2.58-2.67 (m, 1H,

CH), 1.71-1.80 (m, 1H, CH₂), 1.47-1.56 (m, 1H, CH₂), 1.17 (s, 36H, CH₃, OBpin & pinBOBpin), 0.75 (t, 3H, CH₃)。将硼酸酯进一步水解为醇, 加入1g硅胶, 以3mL 甲醇为溶剂, 50°C下反应3h, 反应结束后, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷(1: 5)混合物作为洗脱剂, 得到纯的伯醇, 分离产率为92%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.17-7.30 (m, 5H, ArCH), 3.66-3.68 (m, 2H, CH₂, OCH₂), 2.64 (m, 1H, CH), 1.54-1.73 (m, 1H, CH₂), 1.87(s, 1H, OH), 0.81 (t, 3H, CH₃)。

[0054] 实施例十六: 频哪醇硼烷和吡啶-3-乙酸5:1摩尔比生成硼酸酯

[0055] 在惰性气体N₂氛围下, 向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入3-吡啶乙酸(88.0 mg, 0.5 mmol, 用移液枪加入频哪醇硼烷(363 μL, 2.5 mmol), 在室温下反应12小时, 将反应移出手套箱, 以均三甲氧基苯(84.49 mg, 0.5 mmol)为内标, 用CDCl₃溶解, 搅拌10分钟, 取样, 配核磁。经计算¹H产率为95%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (d, 1H, ArCH), 7.46 (d, 1H, ArCH), 7.03-7.15 (m, 3H, ArCH), 4.07 (t, 2H, OCH₂), 2.91 (t, 2H, CH₂), 1.30 (s, 12H, CH₃, N-Bpin) 1.15 (s, 24H, CH₃, pinBOBpin), 1.07 (s, 12H, CH₃, OBpin)。将硼酸酯进一步水解为醇, 加入1g硅胶, 以3mL 甲醇为溶剂, 50°C下反应3h, 反应结束后, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷(1: 5)混合物作为洗脱剂, 得到纯的伯醇, 分离产率为92%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (s, 1H, NH), 7.83 (d, 1H, ArCH), 7.46 (d, 1H, ArCH), 7.03-7.15 (m, 3H, ArCH), 4.67 (t, 2H, OCH₂), 3.28 (t, 2H, CH₂), 1.90 (br s, 1H, OH)。

[0056] 实施例十七: 频哪醇硼烷和邻羧基苯乙酸7:1摩尔比生成硼酸酯

[0057] 在惰性气体N₂氛围下, 向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入邻羧基苯乙酸(90.0 mg, 0.5 mmol, 用移液枪加入频哪醇硼烷(508 μL, 3.5 mmol), 在室温下反应11小时, 将反应移出手套箱, 以均三甲氧基苯(84.02 mg, 0.5 mmol)为内标, 用CDCl₃溶解, 搅拌10分钟, 取样, 配核磁。经计算¹H产率为99%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (br s, 1H, ArCH), 7.12 (br s, 3H,

ArCH), 4.91 (s, 2H, CH₂), 3.97 (t, 2H, CH₂), 2.87 (t, 2H, CH₂), 1.18 (s, 72H, CH₃, OBpin & pinBOBpin)。将硼酸酯进一步水解为醇, 向取样剩余物中加入1g硅胶, 以3mL甲醇为溶剂, 50°C下反应3h, 反应结束后, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷(1: 5)混合物作为洗脱剂, 得到纯的伯醇, 分离产率为92%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (br s, 1H, ArCH), 7.12 (br s, 3H, ArCH), 4.54 (s, 2 H, CH₂), 3.76 (t, 2 H, CH₂OH), 3.7 (br, 1 H, OH), 3.1 (br s, 1 H, OH), 2.86 (t, 2 H, CH₂)。

[0058] 实施例十八: 频哪醇硼烷和乙酸4:1摩尔比

[0059] 在惰性气体N₂氛围下, 向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入乙酸(28.6 μL, 0.5mmol), 用移液枪加入频哪醇硼烷(290 μL, 2 mmol), 在室温下反应10小时, 将反应移出手套箱, 中止反应, 得到硼酸酯, 取样, 配核磁, 以均三甲氧基苯(84.08 mg, 0.5 mmol)为内标, 用CDCl₃溶解, 搅拌10分钟, 经计算¹H产率为99%; 将乙酸替换为等摩尔乙醛, 无法得到产物。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.89 (q, 2H, CH₂), 1.26 (s, 36H, CH₃), 1.22 (br s, 3H, CH₃)。向取样剩余物中加入1g硅胶, 以2.5mL甲醇为溶剂, 50°C下反应3h, 将硼酸酯进一步水解为醇, 反应结束后, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷(1: 5)混合物作为洗脱剂, 得到纯的伯醇, 分离产率为92%, 反应示意图参见附图2, R来自乙酸。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.69 (q, 2H, CH₂), 2.92 (br s, 1H, OH), 1.22 (br s, 3H, CH₃)。

[0060] 实施例十九: 频哪醇硼烷和戊酸4:1摩尔比

[0061] 在惰性气体N₂氛围下, 向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入戊酸(54.38 μL, 0.5mmol), 用移液枪加入频哪醇硼烷(290 μL, 2 mmol), 在室温下反应10小时, 将反应移出手套箱, 以均三甲氧基苯(84.12 mg, 0.5 mmol)为内标, 用CDCl₃溶解, 搅拌10分钟, 取样, 配核磁。经计算¹H产率为92%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.82 (t, 2H, OCH₂), 1.53-1.57 (m, 2H, CH₂), 1.31-1.53

(m, 4H, CH₂), 1.29 (s, 36H, CH₃), 0.87 (t, 3H, CH₃)。向取样剩余物中加入1g硅胶, 以2.5mL甲醇为溶剂, 50°C下反应3h, 将硼酸酯进一步水解为醇, 反应结束后, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷(1: 5)混合物作为洗脱剂, 得到纯的伯醇, 分离产率为87%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.63 (t, 2H, OCH₂), 1.57 (m, 2H, CH₂), 1.35 (m, 2H, CH₂), 2.35 (br s, 1H, OH), 0.91 (t, 3H, CH₃)。

[0062] 实施例二十: 频哪醇硼烷和己酸4:1摩尔比

[0063] 在惰性气体N₂氛围下, 向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入己酸(62.52 μL, 0.5mmol), 用移液枪加入频哪醇硼烷(290 μL, 2 mmol), 在室温下反应10小时, 将反应移出手套箱, 以均三甲氧基苯(84.01 mg, 0.5 mmol)为内标, 用CDCl₃溶解, 搅拌10分钟, 取样, 配核磁。经计算¹H产率为90%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.77 (t, 2H, OCH₂), 1.47-1.53 (m, 2H, CH₂), 1.25-1.36 (m, 6H, CH₂), 1.20 (s, 48H, CH₃), 0.83 (t, 3H, CH₃)。向取样剩余物中加入1g硅胶, 以2.5mL甲醇为溶剂, 50°C下反应3h, 将硼酸酯进一步水解为醇, 反应结束后, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷(1: 5)混合物作为洗脱剂, 得到纯的伯醇, 分离产率为83%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.75 (t, 2H, OCH₂), 1.47-1.53 (m, 2H, CH₂), 1.25-1.36 (m, 6H, CH₂), 1.72 (br s, 1H, OH), 0.83 (t, 3H, CH₃)。

[0064] 实施例二十一: 频哪醇硼烷和庚酸4:1摩尔比

[0065] 在惰性气体N₂氛围下, 向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入庚酸(70.90 μL, 0.5mmol), 用移液枪加入频哪醇硼烷(290 μL, 2 mmol), 在室温下反应10小时, 将反应移出手套箱, 以均三甲氧基苯(84.05 mg, 0.5 mmol)为内标, 用CDCl₃溶解, 搅拌10分钟, 取样, 配核磁。经计算¹H产率为90%。产物的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.72 (t, 2H, OCH₂), 1.42-1.48 (m, 2H, CH₂), 1.20-1.31 (m, 8H, CH₂), 1.15 (s, 48H, CH₃), 0.78 (t, 3H, CH₃)。向取样剩余物中加入1g硅胶, 以2.5mL甲醇为溶剂, 50°C下反应3h, 将硼酸酯进一步水解为醇, 反应结束

后，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂，通过硅胶（100-200目）柱色谱法纯化，用乙酸乙酯/己烷（1：5）混合物作为洗脱剂，得到纯的伯醇，分离产率为82%。产物的核磁数据：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.72 (t, 2H, OCH₂), 1.42-1.48 (m, 2H, CH₂), 1.20-1.31 (m, 8H, CH₂), 1.75 (br s, 1H, OH), 0.78 (t, 3H, CH₃)。

[0066] 实施例二十二：频哪醇硼烷和三甲基乙酸4:1摩尔比

[0067] 在惰性气体N₂氛围下，向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入三甲基乙酸(50.7 mg, 0.5mmol)，用移液枪加入频哪醇硼烷(289 μL, 2 mmol)，在室温下反应10小时，将反应移出手套箱，以均三甲氧基苯 (84.08 mg, 0.5 mmol) 为内标，用CDCl₃溶解，搅拌10分钟，取样，配核磁。经计算¹H产率为99%。产物的核磁数据：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.44(s, 2H, OCH₂), 1.18 (s, 36H, CH₃, OBpin & pinBOBpin), 0.83 (s, 9H, CH₃)。向取样剩余物中加入1g硅胶，以2.5mL甲醇为溶剂，50°C下反应3h，将硼酸酯进一步水解为醇，反应结束后，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂，通过硅胶（100-200目）柱色谱法纯化，用乙酸乙酯/己烷（1：5）混合物作为洗脱剂，得到纯的伯醇，分离产率为90%。产物的核磁数据：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.20(s, 2H, OCH₂), 1.97 (br s, 1H, OH), 0.83 (s, 9H, CH₃)。

[0068] 实施例二十三：频哪醇硼烷和己二酸7:1摩尔比

[0069] 在惰性气体N₂氛围下，向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入己二酸(72.9 mg, 0.5mmol)，用移液枪加入频哪醇硼烷(508 μL, 3.5 mmol)，在室温下反应10小时，将反应移出手套箱，以均三甲氧基苯 (83.90 mg, 0.5 mmol) 为内标，用CDCl₃溶解，搅拌10分钟，取样，配核磁。经计算¹H产率为99%。产物的核磁数据：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.78 (t, 4H, OCH₂), 1.49-1.51 (m, 4H, CH₂), 1.29-1.31 (m, 4H, CH₂), 1.18 (s, 72H, CH₃, OBpin & pinBOBpin)。向取样剩余物中加入1g硅胶，以2.5mL甲醇为溶剂，50°C下反应3h，将硼酸酯进一步水解为醇，反应结束后，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂，通过硅胶（100-200目）柱色谱法纯化，用乙酸乙酯/己烷（1：5）混合物作为洗脱剂，得到纯的伯醇，分离产率为91%

。产物的核磁数据: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.75 (t, 4H, OCH_2), 1.48-1.51 (m, 4H, CH_2), 1.29-1.31 (m, 4H, CH_2), 2.26 (br s, 2H, OH)。

[0070] 实施例二十四: 频哪醇硼烷和乙酸3:1摩尔比

[0071] 在惰性气体 N_2 氛围下, 向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入乙酸(28.6 μL , 0.5mmol), 用移液枪加入频哪醇硼烷(218 μL , 1.5 mmol), 在室温下反应10小时, 将反应移出手套箱, 以均三甲氧基苯 (84.08 mg, 0.5 mmol) 为内标, 用 CDCl_3 溶解, 搅拌10分钟, 取样, 配核磁。经计算 ^1H 产率为95%。产物的核磁数据: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.89 (q, 2H, CH_2), 1.26 (s, 36H, CH_3), 1.22 (br s, 3H, CH_3)。向取样剩余物中加入1g硅胶, 以2.5mL甲醇为溶剂, 50°C 下反应3h, 将硼酸酯进一步水解为醇, 反应结束后, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 通过硅胶 (100-200目) 柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (1: 5) 混合物作为洗脱剂, 得到纯的伯醇, 分离产率为90%。产物的核磁数据: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.69 (q, 2H, CH_2), 2.92 (br s, 1H, OH), 1.22 (br s, 3H, CH_3)。

[0072] 实施例二十五: 频哪醇硼烷和乙酸5:1摩尔比

[0073] 在惰性气体 N_2 氛围下, 向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入乙酸(28.6 μL , 0.5mmol), 用移液枪加入频哪醇硼烷(363 μL , 2.5 mmol), 在室温下反应10小时, 将反应移出手套箱, 以均三甲氧基苯 (84.08 mg, 0.5 mmol) 为内标, 用 CDCl_3 溶解, 搅拌10分钟, 取样, 配核磁。经计算 ^1H 产率为99%; 反应体系加入无水0.5mL 1,4-二氧六环, 产物收率15%。产物的核磁数据: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.89 (q, 2H, CH_2), 1.26 (s, 36H, CH_3), 1.22 (br s, 3H, CH_3)。向取样剩余物中加入1g硅胶, 以2.5mL甲醇为溶剂, 50°C 下反应3h, 将硼酸酯进一步水解为醇, 反应结束后, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 通过硅胶 (100-200目) 柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (1: 5) 混合物作为洗脱剂, 得到纯的伯醇, 分离产率为92%。产物的核磁数据: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.69 (q, 2H, CH_2), 2.92 (br s, 1H, OH), 1.22 (br s, 3H, CH_3)。

[0074] 实施例二十六

[0075] 在惰性气体N₂氛围下，向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入苯甲酸 (3.66g, 30mmol)，用移液枪加入频哪醇硼烷(14.37mL, 99mmol)，在室温下反应12小时，将反应移出手套箱，以均三甲氧基苯 (0.5 mmol) 为内标，用CDCl₃溶解，搅拌10分钟，取样，配核磁。经计算1H产率为99%。产物的核磁数据: 1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22– 7.32 (m, 5H, ArH), 4.92 (s, 2H, CH₂), 1.26 (s, 36H, CH₃)。将硼酸酯进一步水解为醇，向取样剩余物中加入60g硅胶，以180mL甲醇为溶剂，50°C下反应3h，反应结束后，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂，通过硅胶 (100-200目) 柱色谱法纯化，用乙酸乙酯/己烷 (1: 5) 混合物作为洗脱剂，得到纯的伯醇，分离产率为91%。产物的核磁数据: 1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22– 7.29 (m, 5H, ArH), 4.61 (s, 2H, CH₂), 1.87 (br s, 1H, OH)。

[0076] 实施例二十七

[0077] 在惰性气体N₂氛围下，向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入苯甲酸 (6.11g, 50mmol)，用移液枪加入频哪醇硼烷(23.94mL, 165mmol)，在室温下反应12小时，将反应移出手套箱，以均三甲氧基苯 (0.5 mmol) 为内标，用CDCl₃溶解，搅拌10分钟，取样，配核磁。经计算1H产率为99%。产物的核磁数据: 1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22– 7.32 (m, 5H, ArH), 4.92 (s, 2H, CH₂), 1.26 (s, 36H, CH₃)。将硼酸酯进一步水解为醇，分离产率为91%。

[0078] 实施例二十八

[0079] 在惰性气体N₂氛围下，向经过脱水脱氧处理后的反应瓶中加入乙酸(2.86 mL, 50mmol)，用移液枪加入频哪醇硼烷(29mL, 0.2 mol)，在室温下反应10小时，将反应移出手套箱，中止反应，得到硼酸酯，取样，配核磁，以均三甲氧基苯 (0.5 mmol) 为内标，用CDCl₃溶解，搅拌10分钟，经计算1H产率为99%，产物的核磁数据: 1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.89 (q, 2H, CH₂), 1.26 (s, 36H, CH₃), 1.22 (br s, 3H, CH₃)。向取样剩余物中加入100g硅胶，以250mL甲醇为溶剂，50°C下反应3h，将硼酸酯进一步水解为醇，反应结束后，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂，通过硅胶 (100-200目) 柱色谱法纯化，用乙酸乙酯/己烷 (1: 5) 混合物作为洗脱剂，得到纯的伯醇，分离产

率为92%。产物的核磁数据：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.69 (q, 2H, CH₂), 2.92 (br s, 1H, OH), 1.22 (br s, 3H, CH₃)。

[0080] 本发明实施例的反应在手套箱中进行；羧酸一般都是固体，脂肪族羧酸一般为液体，羧酸与频哪醇硼烷的反应为非均相反应，脂肪族羧酸与频哪醇硼烷的反应为均相反应。本发明是在无溶剂无催化剂下羧酸的硼氢化反应，符合绿色化学的原则。

权利要求书

- [权利要求 1] 一种由羧酸无催化硼氢化反应制备硼酸酯的方法，其特征在于，包括以下步骤，无溶剂、无催化剂下，羧酸与硼烷进行无催化硼氢化反应制备硼酸酯。
- [权利要求 2] 根据权利要求1所述由羧酸无催化硼氢化反应制备硼酸酯的方法，其特征在于，所述硼烷为频哪醇硼烷；所述羧酸为乙酸、己酸、戊酸、庚酸、三甲基乙酸、己二酸、苯甲酸、4-溴苯甲酸、4-氟苯甲酸、1-萘甲酸、2-甲氧基苯甲酸、4-叔丁基苯甲酸、4-乙氧基苯甲酸、2-溴苯甲酸、4-碘苯甲酸、3-苯丙酸、二苯基乙酸、2-苯基丁酸、吡啶-3-乙酸、邻羧基苯乙酸或者2-甲基-5-溴苯甲酸。
- [权利要求 3] 根据权利要求1所述由羧酸无催化硼氢化反应制备硼酸酯的方法，其特征在于，所述羧酸和硼烷的摩尔比为 1:3~1:7；所述硼氢化反应的温度为室温；所述硼氢化反应的时间为6~12小时。
- [权利要求 4] 根据权利要求1所述由羧酸无催化硼氢化反应制备硼酸酯的方法，其特征在于，所述硼氢化反应在惰性气体氛围下进行；所述硼氢化反应结束后接触空气中止反应，得到硼酸酯。
- [权利要求 5] 一种由羧酸制备醇化化合物的方法，其特征在于，包括以下步骤，无溶剂、无催化剂下，羧酸与硼烷进行硼氢化反应；硼氢化反应结束后加入硅胶、甲醇，水解反应制备醇化合物。
- [权利要求 6] 根据权利要求5所述由羧酸制备醇化化合物的方法，其特征在于，所述羧酸和硼烷的摩尔比为 1:3~1:7；所述硼烷为频哪醇硼烷；所述羧酸为乙酸、己酸、戊酸、庚酸、三甲基乙酸、己二酸、苯甲酸、4-溴苯甲酸、4-氟苯甲酸、1-萘甲酸、2-甲氧基苯甲酸、4-叔丁基苯甲酸、4-乙氧基苯甲酸、2-溴苯甲酸、4-碘苯甲酸、3-苯丙酸、二苯基乙酸、2-苯基丁酸、吡啶-3-乙酸、邻羧基苯乙酸或者2-甲基-5-溴苯甲酸。
- [权利要求 7] 根据权利要求5所述由羧酸制备醇化化合物的方法，其特征在于，所述硼氢化反应的温度为室温；所述硼氢化反应的时间为6~12小时；水解反应的条件为50°C下反应3h。

- [权利要求 8] 根据权利要求5所述由羧酸制备醇化合物的方法，其特征在于，所述硼氢化反应在惰性气体氛围下进行；所述硼氢化反应结束后接触空气中止反应，然后加入硅胶、甲醇，水解反应制备醇化合物。
- [权利要求 9] 羧酸与硼烷作为原料在制备硼酸酯或者醇化合物中的应用，其特征在于，所述应用在无催化剂下进行；所述硼烷为频哪醇硼烷；所述羧酸为乙酸、己酸、戊酸、庚酸、三甲基乙酸、己二酸、苯甲酸、4-溴苯甲酸、4-氟苯甲酸、1-萘甲酸、2-甲氧基苯甲酸、4-叔丁基苯甲酸、4-乙氧基苯甲酸、2-溴苯甲酸、4-碘苯甲酸、3-苯丙酸、二苯基乙酸、2-苯基丁酸、吡啶-3-乙酸、邻羧基苯乙酸或者2-甲基-5-溴苯甲酸。
- [权利要求 10] 根据权利要求9所述的应用，其特征在于，所述羧酸和硼烷的摩尔比为 1:3~1:7。

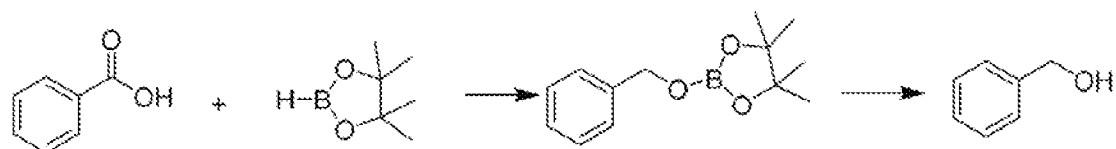


图 1

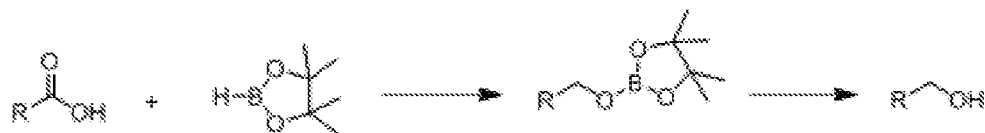


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/077387

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07F 5/04(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07F5 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNKI, CNABS, DWPI, SIPOABS, CAPLUS(STN) 羧酸, 酸, 硼烷, 催化, 溶剂, 无, 没有, 硼酸酯, 醇, 硼氢化, carboxylic, acid, hydroboration, boronate ester, catal+, not, non+, free, without, alcohol														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>CN 108707162 A (NANJING FORESTRY UNIVERSITY) 26 October 2018 (2018-10-26) entire document, particularly description, paragraph [0007]</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>KISAN, S. et al. "Ruthenium-Catalyzed Deoxygenative Hydroboration of Carboxylic Acids" <i>ACS Catalysis</i>, Vol. vol. 8, 26 April 2018 (2018-04-26), pp. 4772-4776, particularly abstract, Scheme 1 and table 1-2</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>邢其毅等 (XING, Qiyi et al.). "羧酸的还原 (Non-official translation: Reduction of Carboxylic Acid)" <i>基础有机化学 (Organic Chemistry)</i>, 30 June 2005 (2005-06-30), pp. 582-583</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	CN 108707162 A (NANJING FORESTRY UNIVERSITY) 26 October 2018 (2018-10-26) entire document, particularly description, paragraph [0007]	1-10	Y	KISAN, S. et al. "Ruthenium-Catalyzed Deoxygenative Hydroboration of Carboxylic Acids" <i>ACS Catalysis</i> , Vol. vol. 8, 26 April 2018 (2018-04-26), pp. 4772-4776, particularly abstract, Scheme 1 and table 1-2	1-10	A	邢其毅等 (XING, Qiyi et al.). "羧酸的还原 (Non-official translation: Reduction of Carboxylic Acid)" <i>基础有机化学 (Organic Chemistry)</i> , 30 June 2005 (2005-06-30), pp. 582-583	1-10
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
Y	CN 108707162 A (NANJING FORESTRY UNIVERSITY) 26 October 2018 (2018-10-26) entire document, particularly description, paragraph [0007]	1-10												
Y	KISAN, S. et al. "Ruthenium-Catalyzed Deoxygenative Hydroboration of Carboxylic Acids" <i>ACS Catalysis</i> , Vol. vol. 8, 26 April 2018 (2018-04-26), pp. 4772-4776, particularly abstract, Scheme 1 and table 1-2	1-10												
A	邢其毅等 (XING, Qiyi et al.). "羧酸的还原 (Non-official translation: Reduction of Carboxylic Acid)" <i>基础有机化学 (Organic Chemistry)</i> , 30 June 2005 (2005-06-30), pp. 582-583	1-10												
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.														
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search 02 September 2019		Date of mailing of the international search report 11 September 2019												
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/077387

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	108707162	A	26 October 2018	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/077387

A. 主题的分类

C07F 5/04 (2006.01) i

按照国际专利分类 (IPC) 或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献 (标明分类系统和分类号)

C07F5

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库 (数据库的名称, 和使用的检索词 (如使用))

CNKI, CNABS, DWPI, SIPOABS, CAPLUS (STN) 羧酸, 酸, 硼烷, 催化, 溶剂, 无, 没有, 硼酸酯, 醇, 硼氢化, carboxylic, acid, hydroboration, boronate ester, catal+, not, non+, free, without, alcohol

C. 相关文件

类 型*

引用文件, 必要时, 指明相关段落

相关的权利要求

Y

CN 108707162 A (南京林业大学) 2018年 10月 26日 (2018 - 10 - 26)
全文, 特别是说明书第[0007]段

1-10

Y

Sesha Kisan等. "Ruthenium-catalyzed deoxygenative hydroboration of carboxylic acids"
ACS catalysis, 第8卷, 2018年 4月 26日 (2018 - 04 - 26),
第4772-4776页, 特别是摘要、Scheme 1、表1-2

1-10

A

邢其毅等. "羧酸的还原"
基础有机化学, 2005年 6月 30日 (2005 - 06 - 30),
第582-583页

1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2019年 9月 2日

国际检索报告邮寄日期

2019年 9月 11日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局 (ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

马进

传真号 (86-10)62019451

电话号码 86-(010)-62084479

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/077387

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN 108707162 A	2018年 10月 26日	无	