



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 106588983 A

(43) 申请公布日 2017. 04. 26

(21) 申请号 201510659234. 1 *C07C 49/233*(2006. 01)

(22) 申请日 2015. 10. 14 *C07C 45/68*(2006. 01)

(71) 申请人 香港理工大学深圳研究院 *C07D 317/54*(2006. 01)

地址 518000 广东省深圳市南山区高新技术产业园南区 R2-A 栋 6 楼 *C07D 213/64*(2006. 01)

*C07D 277/64*(2006. 01)

(72) 发明人 邝福儿 傅伟聪 杜尚俊 苏秋铭  
蔡珮盈

(74) 专利代理机构 深圳中一专利商标事务所  
44237  
代理人 张全文

(51) Int. Cl.  
*C07F 9/572*(2006. 01)  
*C07F 15/00*(2006. 01)  
*B01J 31/24*(2006. 01)  
*C07C 49/213*(2006. 01)  
*C07C 49/255*(2006. 01)

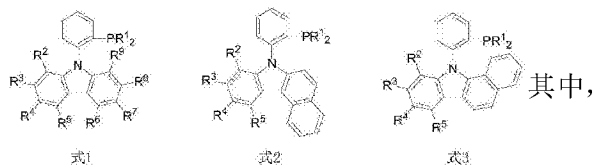
权利要求书3页 说明书24页

(54) 发明名称

咪唑基磷配体、及其制备方法和应用

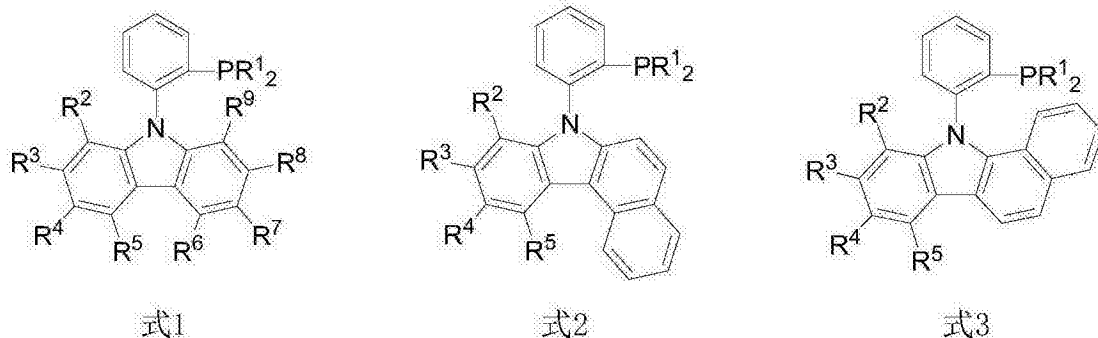
(57) 摘要

本发明适用于有机化合物及合成技术领域，提供了一种咪唑基磷配体、及其制备方法和应用。所述咪唑基磷配体为下式 1、式 2、式 3 分别所示结构的化合物 1、化合物 2 和化合物 3 中的一种，



所述 R<sup>1</sup> 为苯基或烷基，所述 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 单独为氢、C5-C10 的烷基、甲氧基、氧甲基、乙氧基、苯基、氟基、吡啶基中的一种；且所述 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 不同时为氢。

1. 一种咪唑基磷配体, 其特征在于, 所述咪唑基磷配体为下式 1、式 2、式 3 分别所示结构的化合物 1、化合物 2 和化合物 3 中的一种,



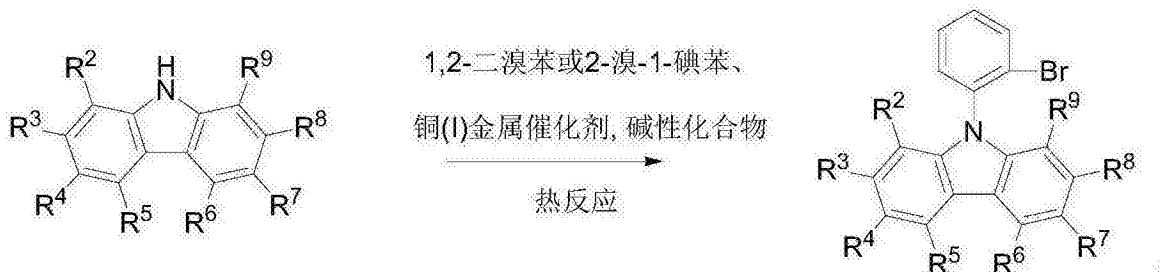
其中, 所述 R<sup>1</sup> 为苯基或烷基, 所述 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 单独为氢、C5-C10 的烷基、甲氧基、氧甲基、乙氧基、苯基、氟基、吡啶基中的一种; 且所述 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 不同时为氢。

2. 如权利要求 1 所述的咪唑基磷配体, 其特征在于, 所述 R<sup>1</sup> 为烷基, 所述烷基包括异丙基、环己基、乙基、叔丁基、甲基乙基。

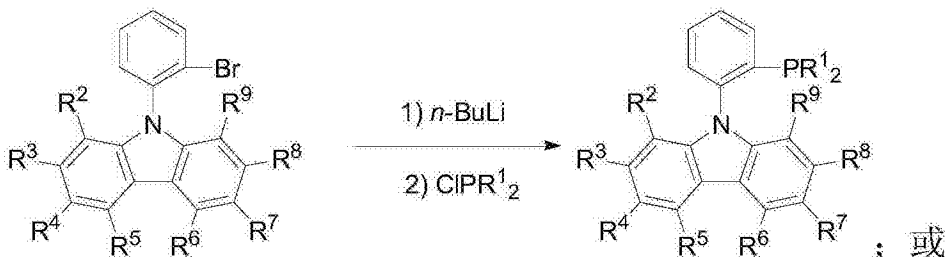
3. 如权利要求 1 所述的咪唑基磷配体, 其特征在于, 所述 C5-C10 的烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基。

4. 一种如权利要求 1-3 任一所述咪唑基磷配体的制备方法, 包括以下步骤:

分别提供 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8- 八取代 -9H- 咪唑, 将所述 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8- 八取代 -9H- 咪唑、铜 (I) 金属催化剂、1, 2- 二溴苯或 2- 溴 -1- 碘苯、以及碱性化合物溶于第一有机溶剂中形成反应体系 1, 进行热反应制备 9-(2- 溴苯基)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8- 八取代 -9H- 咪唑, 其反应式如下所示,

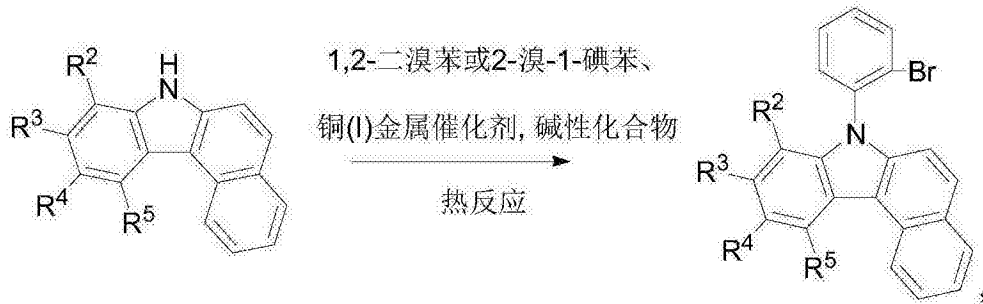


将所述 9-(2- 溴苯基)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8- 八取代 -9H- 咪唑溶于第二有机溶剂中, 加入正丁基锂和二取代氯膦形成反应体系 2, 取代反应制备 9-(2- 二取代膦苯基)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8- 八取代 -9H- 咪唑磷配体, 其反应式如下所示,

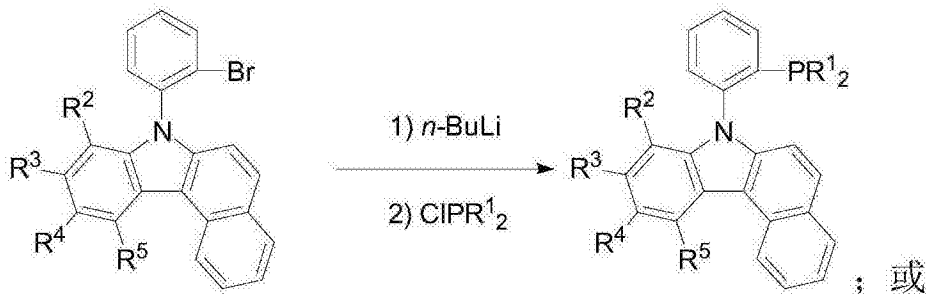


提供 8, 9, 10, 11- 四取代 -7H- 苯 [c] 咪唑, 将所述 8, 9, 10, 11- 四取代 -7H- 苯 [c] 咪唑、铜 (I) 金属催化剂、1, 2- 二溴苯或 2- 溴 -1- 碘苯、以及碱性化合物溶于第一有机溶剂中形成反应体系 1, 进行热反应制备 7-(2- 溴苯基)-8, 9, 10, 11- 四取代 -7H- 苯 [c] 咪唑, 其

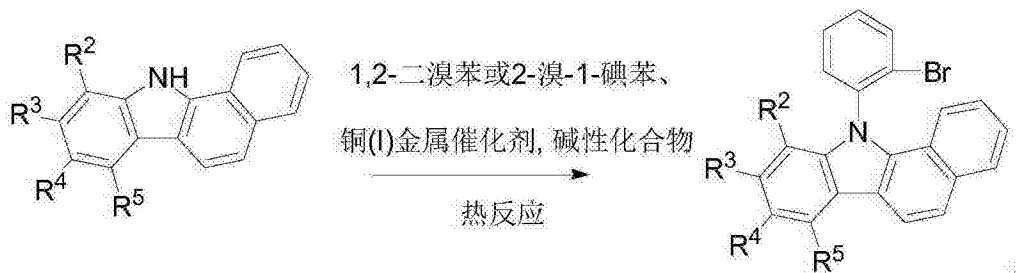
反应式如下所示，



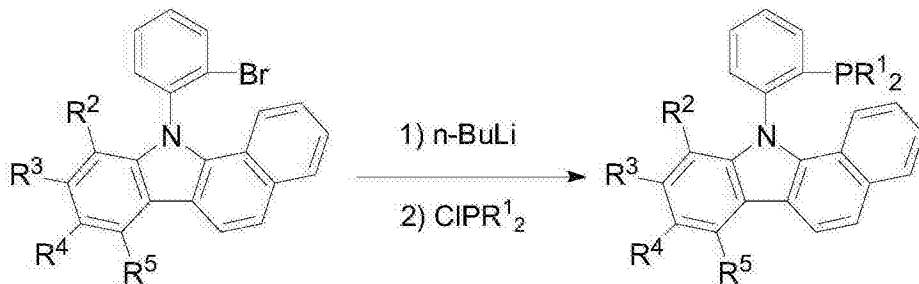
将所述 7-(2- 溴苯基)-8, 9, 10, 11- 四取代 -7H- 苯 [c] 咪唑溶于第二有机溶剂中, 加入正丁基锂和二取代氯膦形成反应体系 2, 取代反应制备 7-(2- 二取代膦苯基)-8, 9, 10, 11- 四取代 -7H- 苯 [c] 咪唑膦配体, 其反应式如下所示,



提供 7, 8, 9, 10- 四取代 -11H- 苯 [a] 咪唑, 将所述 7, 8, 9, 10- 四取代 -11H- 苯 [a] 咪唑、铜 (I) 金属催化剂、1, 2- 二溴苯或 2- 溴 -1- 碘苯、以及碱性化合物溶于第一有机溶剂中形成反应体系 1, 进行热反应制备 11-(2- 溴苯基)-7, 8, 9, 10- 四取代 -11H- 苯 [a] 咪唑, 其反应式如下所示,



将所述 11-(2- 溴苯基)-7, 8, 9, 10- 四取代 -11H- 苯 [a] 咪唑溶于第二有机溶剂中, 加入正丁基锂和二取代氯膦形成反应体系 2, 取代反应制备 11-(2- 二取代膦苯基)-7, 8, 9, 10- 四取代 -11H- 苯 [a] 咪唑膦配体, 其反应式如下所示,



5. 如权利要求 4 所述咪唑基磷配体的制备方法, 其特征在于, 所述热反应温度为 150-190℃, 反应时间为 24-96 小时。

6. 如权利要求 4 所述咪唑基磷配体的制备方法, 其特征在于, 所述取代反应的条件为:  $-78^{\circ}\text{C}$  下反应 0.5-2 小时后, 室温反应 12-28 小时。

7. 如权利要求 4-6 任一所述咪唑基磷配体的制备方法, 其特征在于, 所述热反应中, 所述 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8- 八取代 -9H- 咪唑或 8, 9, 10, 11- 四取代 -7H- 苯 [c] 咪唑或 7, 8, 9, 10- 四取代 -11H- 苯 [a] 咪唑、铜 (I) 金属催化剂、1, 2- 二溴苯或 2- 溴 -1- 碘苯、以及碱性化合物的摩尔比为 1: (1-1.5): (1.5-2.5): (1.5-2.5)。

8. 如权利要求 4-6 任一所述咪唑基磷配体的制备方法, 其特征在于, 所述取代反应中, 所述 9-(2- 溴苯基)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8- 八取代 -9H- 咪唑或 7-(2- 溴苯基)-8, 9, 10, 11- 四取代 -7H- 苯 [c] 咪唑或 11-(2- 溴苯基)-7, 8, 9, 10- 四取代 -11H- 苯 [a] 咪唑、正丁基锂、二取代氯膦的摩尔比为 1: (1.1-1.2): (1.2-1.4)。

9. 如权利要求 1-3 任一所述咪唑基磷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。

10. 如权利要求 1-3 任一所述咪唑基磷配体作为钯催化剂的协效剂在丙酮的  $\alpha$ - 单芳基化反应中的应用, 且所述咪唑基磷配体使得所述钯催化剂在丙酮的  $\alpha$ - 单芳基化反应体系中的摩尔用量为 0.05-0.5%。

## 咪唑基磷配体、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,尤其涉及一种咪唑基磷配体、及其制备方法和应用。

### 背景技术

[0002] 过渡金属催化羰基化合物的  $\alpha$ -单芳基化反应是构建  $sp^2$ - $sp^3$ 碳-碳键的一种重要策略。在这领域中,催化剂要使反应物能与不同的芳基卤都能发生选择性单芳基化反应仍是一个很大的挑战。自上世纪 70 年代以来, $\alpha$ -单芳基化反应得到了广泛的研究并取得了巨大的进展,以醋酸酯、苯乙酮、或二烷基乙酰胺为底物与不同的卤代芳烃发生单芳基化反应的方法已经建立。但是,以廉价及简单的丙酮作为底物仍极具挑战,然而它的发展潜力不容置疑,故此,科学家们都致力于此方向研究。

[0003] 丙酮的选择性单芳基化反应的难点包括:1、丙酮自身存在六个同具反应活性的 C-H 键,并且都可以发生 C-C 键形成反应;2、得到的  $\alpha$ -芳基丙酮产物仍存在几个活泼的 C-H 键,可以再次进行反应,生成多芳基化产物;3、单芳基化反应得到的酮产物  $\alpha$ -位剩余的氢酸性会增强,从而导致更容易形成烯醇式中间反应物;4、由于丙酮分子位阻小,从催化中间体上的还原消除会变得更慢,这种情况已经得到证明。

[0004] 最近,Stradiotto 研究小组首次报道了钯催化的丙酮  $\alpha$ -单芳基化反应,在该反应中使用丙酮作为反应物同时又作为溶剂,并且对不同的芳烃底物都能取得很好的收率。该反应克服了上述的不足,并且发现使用适当的 N-P 磷配体是控制反应活性和单选择性的关键(J. Am. Chem. Soc, 2011, 133, 5194)。但该方法使用较大量的磷配体(2-5 摩尔%),且使用的磷配体合成繁复及昂贵,不利于钯催化的丙酮  $\alpha$ -单芳基化反应的推广应用。因此,研究对钯催化的丙酮  $\alpha$ -单芳基化反应催化活性高及合成简便、低廉的磷配体于工业化生产具有相当重要的意义。

### 发明内容

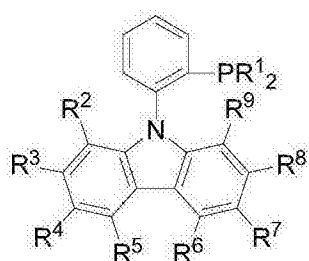
[0005] 本发明的目的在于提供一种咪唑基磷配体,旨在解决丙酮  $\alpha$ -单芳基化反应中使用的磷配体活性低、用量大,且合成方法复杂、价格昂贵,不利于丙酮  $\alpha$ -单芳基化反应的推广应用的问题。

[0006] 本发明的另一目的在于提供三种咪唑基磷配体的制备方法。

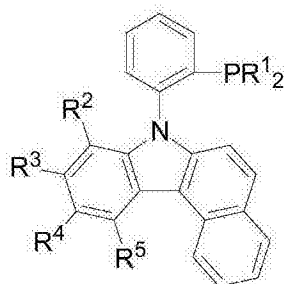
[0007] 本发明的另一目的在于提供一种咪唑基磷配体的应用。

[0008] 本发明是这样实现的,一种咪唑基磷配体,所述咪唑基磷配体为下式 1、式 2、式 3 分别所示结构的化合物 1、化合物 2 和化合物 3 中的一种,

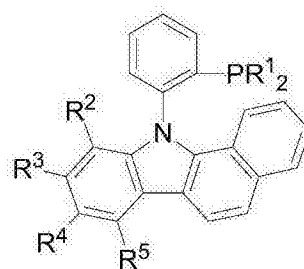
[0009]



式1



式2



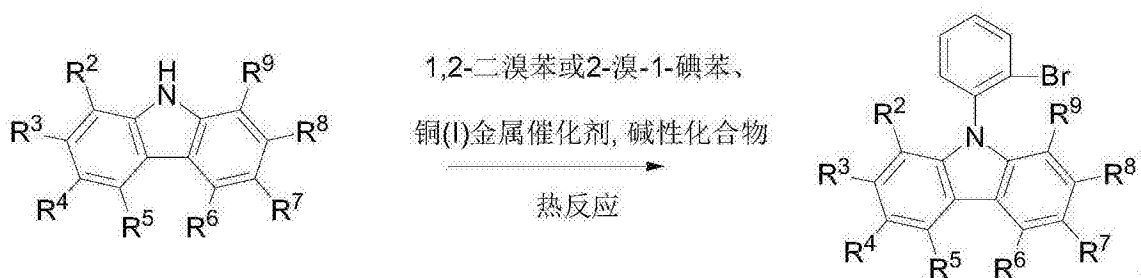
式3

[0010] 其中,所述  $R^1$  为苯基或烷基,所述  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  和  $R^9$  单独为氢、C5-C10 的烷基、甲氧基、氧甲基、乙氧基、苯基、氟基、吡啶基中的一种;且所述  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  不同时为氢。

[0011] 以及,一种咪唑基磷配体的制备方法,包括以下步骤:

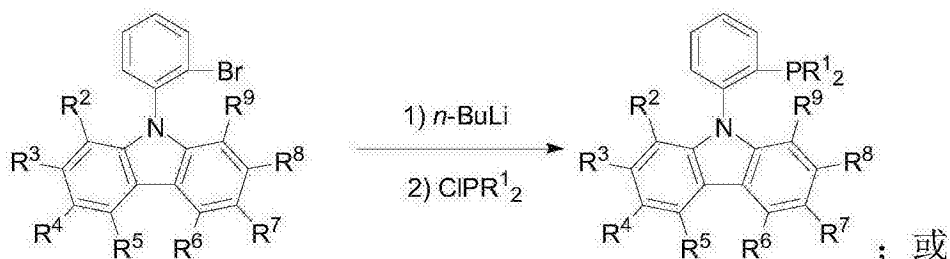
[0012] 分别提供 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8- 八取代 -9H- 咪唑,将所述 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8- 八取代 -9H- 咪唑、铜 (I) 金属催化剂、1, 2- 二溴苯或 2- 溴 -1- 碘苯、以及碱性化合物溶于第一有机溶剂中形成反应体系 1, 进行热反应制备 9-(2- 溴苯基)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8- 八取代 -9H- 咪唑,其反应式如下所示,

[0013]



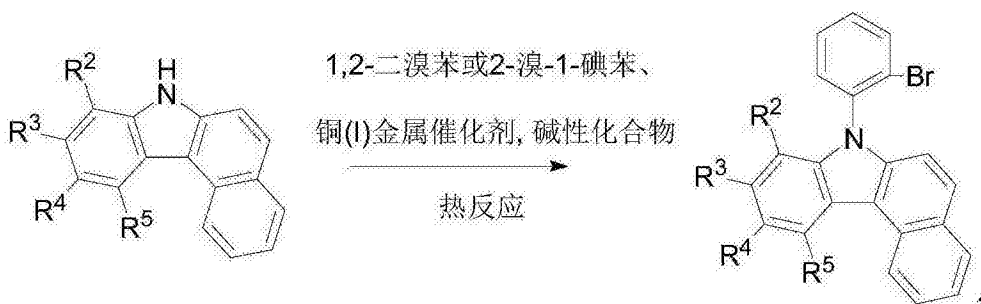
[0014] 将所述 9-(2- 溴苯基)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8- 八取代 -9H- 咪唑溶于第二有机溶剂中,加入正丁基锂和二取代氯膦形成反应体系 2, 取代反应制备 9-(2- 二取代膦苯基)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8- 八取代 -9H- 咪唑磷配体,其反应式如下所示,

[0015]



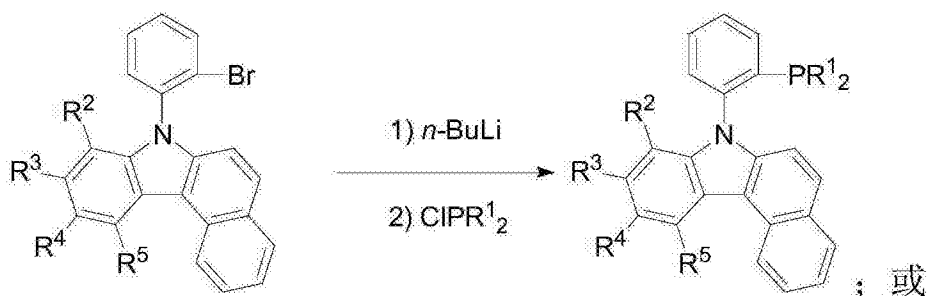
[0016] 提供 8, 9, 10, 11- 四取代 -7H- 苯 [c] 咪唑,将所述 8, 9, 10, 11- 四取代 -7H- 苯 [c] 咪唑、铜 (I) 金属催化剂、1, 2- 二溴苯或 2- 溴 -1- 碘苯、以及碱性化合物溶于第一有机溶剂中形成反应体系 1, 进行热反应制备 7-(2- 溴苯基)-8, 9, 10, 11- 四取代 -7H- 苯 [c] 咪唑,其反应式如下所示,

[0017]



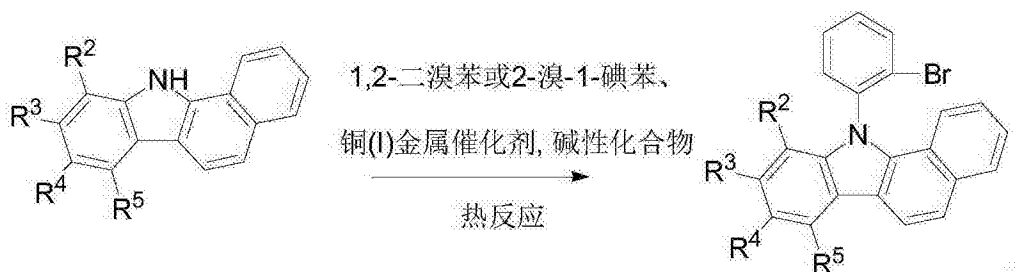
[0018] 将所述 7-(2-溴苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咔唑溶于第二有机溶剂中,加入正丁基锂和二取代氯膦形成反应体系 2,取代反应制备 7-(2-二取代膦苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咔唑膦配体,其反应式如下所示,

[0019]



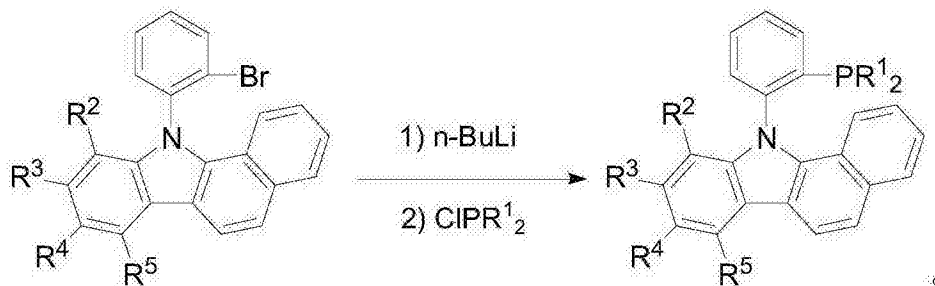
[0020] 提供 7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咔唑,将所述 7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咔唑、铜(I)金属催化剂、1,2-二溴苯或 2-溴-1-碘苯、以及碱性化合物溶于第一有机溶剂中形成反应体系 1,进行热反应制备 11-(2-溴苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咔唑,其反应式如下所示,

[0021]



[0022] 将所述 11-(2-溴苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咔唑溶于第二有机溶剂中,加入正丁基锂和二取代氯膦形成反应体系 2,取代反应制备 11-(2-二取代膦苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咔唑膦配体,其反应式如下所示,

[0023]



[0024] 相应的,本发明实施例还提供了咔唑基磷配体作为催化剂在交叉偶联反应中的应

用。

[0025] 本发明提供的所述咪唑基磷配体,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。所述咪唑基磷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  $\alpha$ -芳基酮类化合物,在天然产物和药物中间体的合成中有很大的应用潜力。特别的,本发明提供的咪唑基磷配体,可广泛应用于过渡金属催化的交叉偶联反应,如羰基化合物的  $\alpha$ -单芳基化反应 (mono- $\alpha$ -Arylation Reaction),能适用于高难度的丙酮  $\alpha$ -单芳基化反应中,使得过渡金属催化剂如钯催化剂的催活用量能低至 0.05 摩尔%,分离收率高达 99%,并同时兼容酯、酮、吡啶、喹啉、噻唑、甲氧基等官能团及高位阻芳基卤。

[0026] 此外,本发明所述咪唑类磷配体,对空气稳定,易于保存;且所述咪唑类磷配体的结构和电荷性质易于调整和修饰;所述咪唑类磷配体适用范围广,催化反应时催化活性高,所用催化剂用量低。

[0027] 本发明提供的所述咪唑类磷配体的制备方法,合成简便,反应条件温和,且反应容易放大,可大量制备,在合成上有实用价值。

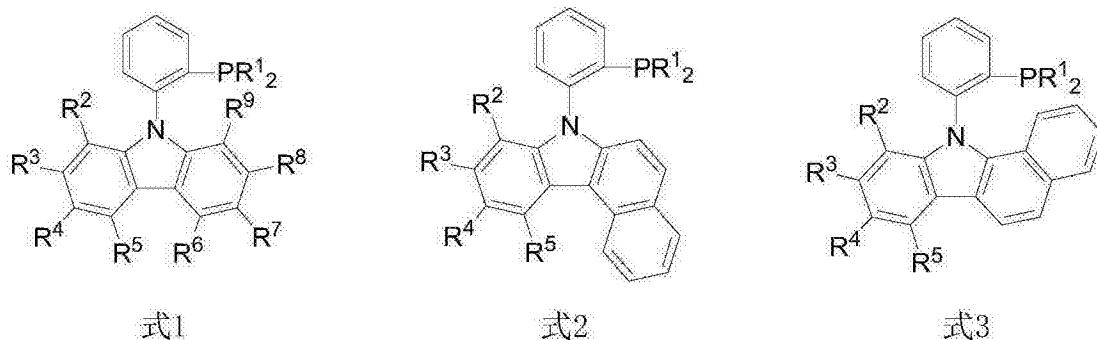
[0028] 本发明提供的所述咪唑类磷配体,可广泛用作过渡金属催化剂的协效剂,用于交叉偶联反应中。

### 具体实施方式

[0029] 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。

[0030] 本发明实施例提供了一种咪唑基磷配体,所述咪唑基磷配体为下式 1、式 2、式 3 分别所示结构的化合物 1、化合物 2 和化合物 3 中的一种,

[0031]



[0032] 其中,所述  $R^1$  为苯基或烷基,所述  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  和  $R^9$  单独为氢、C5-C10 的烷基、甲氧基、氧甲基、乙氧基、苯基、氟基、吡啶基中的一种;且所述  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  不同时为氢。

[0033] 其中,所述烷基包括但不限于异丙基、环己基、乙基、叔丁基、甲基乙基。所述 C5-C10 的烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基。

[0034] 本发明实施例提供的所述咪唑基磷配体,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。所述咪唑基磷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  $\alpha$ -芳基酮类化合物,在天然产物和药物中间体的合成中有很大的应用潜力。特别的,本发明实施例提供的咪唑基磷配体,可广泛应用于过渡金属催化的交叉偶联反应,如羰基化合物的  $\alpha$ -单芳基化反应(mono- $\alpha$ -Arylation Reaction),能适用于高难度的丙酮  $\alpha$ -单芳基化反应中,使得过渡金属催化剂如钯催化剂的催活用量能低至 0.05 摩尔%,分离收率高达 99%,并同时兼容酯、酮、吡啶、喹啉、噻唑、甲氧基等官能团及高位阻芳基卤。

[0035] 此外,本发明所述咪唑类磷配体,对空气稳定,易于保存;且所述咪唑类磷配体的结构和电荷性质易于调整和修饰;所述咪唑类磷配体适用范围广,催化反应时催化活性高,所用催化剂用量低。

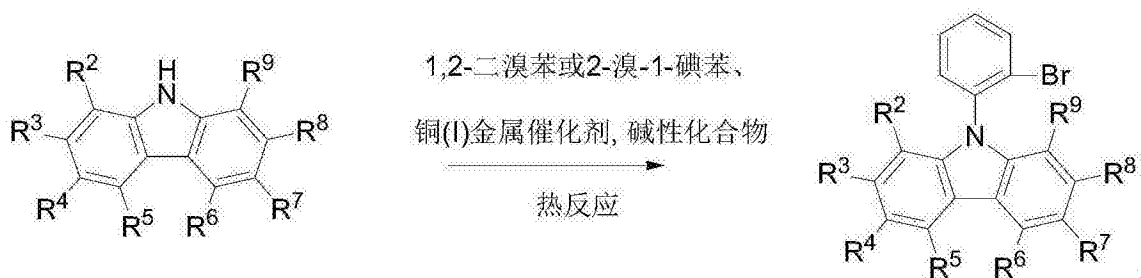
[0036] 本发明实施例提供的所述咪唑类磷配体,可以通过下述方法制备获得。

[0037] 相应的,本发明实施例还提供了上述咪唑类磷配体的制备方法。具体的,

[0038] 一种 9-(2-二取代磷苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑磷配体的制备方法,包括以下步骤:

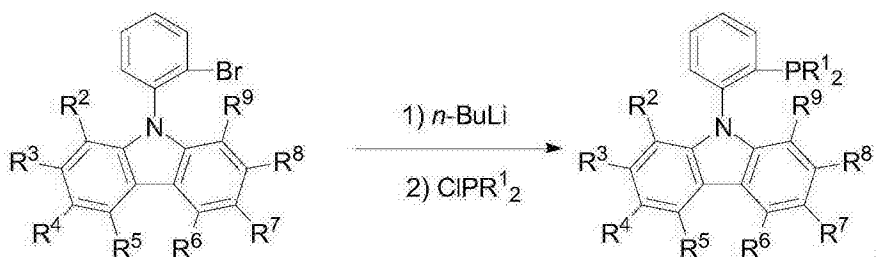
[0039] S01. 分别提供 1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑,将所述 1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑、铜(I)金属催化剂、1,2-二溴苯或 2-溴-1-碘苯、以及碱性化合物溶于第一有机溶剂中形成反应体系 1,进行热反应制备 9-(2-溴苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑,其反应式如下所示,

[0040]



[0041] S02. 将所述 9-(2-溴苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑溶于第二有机溶剂中,加入正丁基锂和二取代氯磷形成反应体系 2,取代反应制备 9-(2-二取代磷苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑磷配体,其反应式如下所示,

[0042]

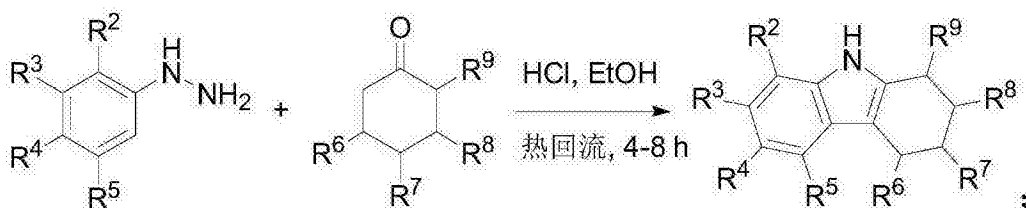


[0043] 具体的,上述步骤 S01 中,所述 1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑作为制备 9-(2-溴苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑的原料,可以根据具体的 1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑的结构直接在市场上购买获得,当然,所述 1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑也可以通过自行制备获得。作为一个具体实施例,所述 1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑可通过下述方法制备:

[0044] S011. 提供 3',4',5',6'-四取代基苯肼和 2,3,4,5-四取代环己酮,以摩尔

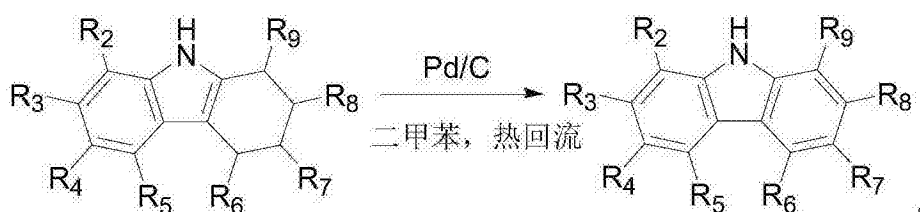
比为 1:(1-1.5) 的比例投料,以乙醇作为溶剂,然后加入盐酸作为催化剂,在回流加热下完全搅拌均匀 4-8 小时,反应完全后降回室温,待结晶生成后加水过滤及用水清洗得到 1,2,3,4,5,6,7,8- 八取代 -2,3,4,9- 四氢 -1H- 咪唑,其反应如下:

[0045]



[0046] S012. 将所述 1,2,3,4,5,6,7,8- 八取代 -2,3,4,9- 四氢 -1H- 咪唑、10% 钯碳催化剂摩尔比为 1:0.3-1 的混合物在二甲苯中在回流加热下完全搅拌均匀 24-48 小时,反应完全后把钯碳催化剂滤走,待滤出液降回室温及结晶生成后加正己烷过滤及用正己烷清洗得出 1,2,3,4,5,6,7,8- 八取代 -9H- 咪唑,其反应如下:

[0047]



[0048] 当然,应当理解,所述 1,2,3,4,5,6,7,8- 八取代 -2,3,4,9- 四氢 -1H- 咪唑不限于上述具体实施例所述方法制备获得,还可以通过其他方法制备获得。

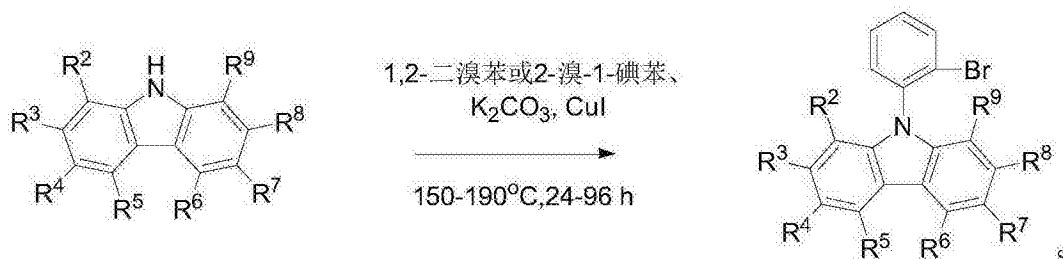
[0049] 本发明实施例中,所述铜 (I) 金属催化剂作为过渡金属催化剂,可高效、定向的催化上述步骤 S01 的反应。具体的,所述过渡金属催化剂包括但不限于碘化铜 (I)、溴化铜 (I)、氯化铜 (I)、氧化铜 (I)、醋酸铜 (I)。

[0050] 所述热反应在碱性条件下进行,即所述反应体系 1 中为碱性环境,因此,所述反应体系 1 中添加有碱性化合物,作为具体实施例,所述碱性化合物为碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、磷酸钾、磷酸钠、叔丁醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇锂中的至少一种,当然,应当理解,所述碱性化合物还可以包括其他没列举的、可用于本发明实施例的碱性化合物。本发明实施例中,所述第一有机溶剂对上述各反应原料和反应产物应具有较好的溶解性,且应与上述各反应原料和反应产物发生反应。具体的,所述第一有机溶剂包括但不限于二甲苯、甲苯、苯、均三甲苯。

[0051] 本发明实施例所述热反应中,可通过加热回流的方式实现。为了更好的促进反应平衡,同时提高产量并降低成本,作为一个优选实施例,所述 1,2,3,4,5,6,7,8- 八取代 -9H- 咪唑、铜 (I) 金属催化剂、1,2- 二溴苯或 2- 溴 -1- 碘苯、以及碱性化合物的摩尔比为 1:(1-1.5):(1.5-2.5):(1.5-2.5)。作为另一个优选实施例,所述热反应温度为 150-190℃,反应时间为 24-96 小时。

[0052] 作为一个具体优选实施例,所述铜 (I) 金属催化剂为碘化铜 (I)、所述碱性化合物为碳酸钾,所述热反应温度为 150-190℃,反应时间为 24-96 小时,此时,其反应式如下所示,

[0053]



[0054] 进一步的,为了获得纯度高的 9-(2-溴苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑,所述热反应完全后把铜粉滤走,然后在减压的情况下加热抽走第一有机溶剂,经柱层析纯后得 9-(2-溴苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑。

[0055] 上述步骤 S02 中,所述二取代氯膦提供了二取代膦基体。

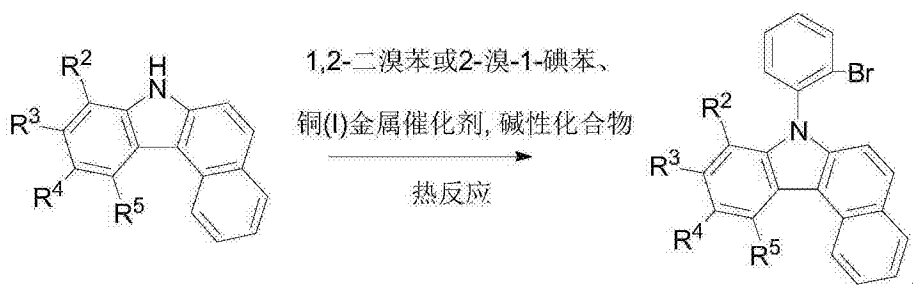
[0056] 本发明实施例所述取代反应中,为了更好的促进反应平衡,同时提高产量并降低成本,作为一个优选实施例,所述 9-(2-溴苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑、正丁基锂、二取代氯膦的摩尔比为 1:(1.1-1.2):(1.2-1.4)。作为另一个优选实施例,所述取代反应的条件为:-78°C 下反应 0.5-2 小时后,室温反应 12-28 小时。本发明实施例中,所述室温即室内温度,包括 20-30°C 的温度范围。此外,在取代反应前,将所述反应体系 2 搅拌均匀 0.5-2 小时。

[0057] 进一步的,为了获得纯度高的 9-(2-二取代膦苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑膦配体,反应结束后在减压的情况下抽走所有溶液,用冷甲醇洗两次,得出白色粉末状的 9-(2-二取代膦苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑膦配体。

[0058] 本发明实施例还提供了一种 7-(2-二取代膦苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑膦配体的制备方法,包括以下步骤:

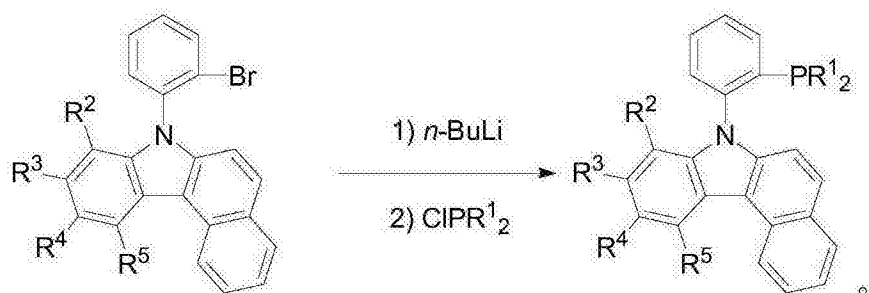
[0059] Q01. 提供 8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑,将所述 8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑、铜(I)金属催化剂、1,2-二溴苯或 2-溴-1-碘苯、以及碱性化合物溶于第一有机溶剂中形成反应体系 1,进行热反应制备 7-(2-溴苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑,其反应式如下所示,

[0060]



[0061] Q02. 将所述 7-(2-溴苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑溶于第二有机溶剂中,加入正丁基锂和二取代氯膦形成反应体系 2,取代反应制备 7-(2-二取代膦苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑膦配体,其反应式如下所示,

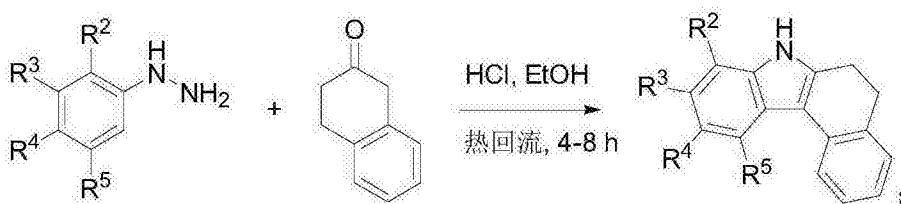
[0062]



[0063] 具体的,上述步骤 Q01 中,所述 8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑作为制备 7-(2-溴苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑的原料,可以根据具体的 8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑的结构直接在市场上购买获得,当然,所述 8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑也可以通过自行制备获得。作为一个具体实施例,所述 8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑可通过下述方法制备:

[0064] Q011. 提供 3',4',5',6'-四取代基苯肼和  $\alpha$ -四氢萘酮,以摩尔比为 1:(1-1.5) 的比例投料,以乙醇作为溶剂,然后加入盐酸作为催化剂,在回流加热下完全搅拌均匀 4-8 小时,反应完全后降回室温,待结晶生成后加水过滤及用水清洗得到 8,9,10,11-四取代-6,7-二氢-5H-苯[c]咪唑,其反应如下:

[0065]



[0066] Q012. 将所述 8,9,10,11-四取代-6,7-二氢-5H-苯[c]咪唑、10% 钯碳催化剂摩尔比为 1:0.3-1 的混合物在二甲苯中在回流加热下完全搅拌均匀 24-48 小时,反应完全后把钯碳催化剂滤走,待滤出液降回室温及结晶生成后加正己烷过滤及用正己烷清洗得出 8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑,其反应如下:

[0067]



[0068] 当然,应当理解,所述 8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑不限于上述具体实施例所述方法制备获得,还可以通过其他方法制备获得。

[0069] 本发明实施例中,所述铜(I)金属催化剂作为过渡金属催化剂,可高效、定向的催化上述步骤 Q01 的反应。具体的,所述过渡金属催化剂包括但不限于碘化铜(I)、溴化铜(I)、氯化铜(I)、氧化铜(I)、醋酸铜(I)。

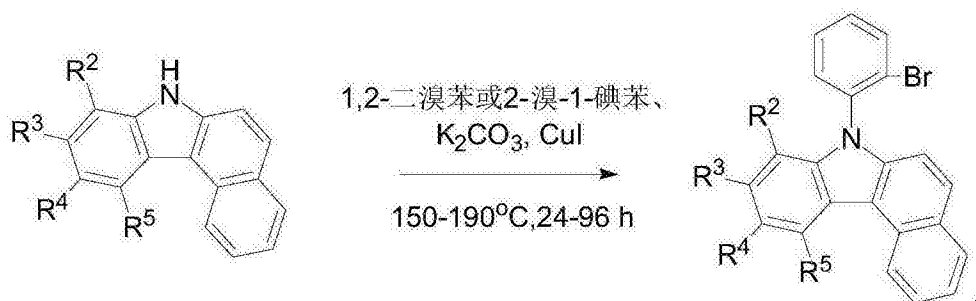
[0070] 所述热反应在碱性条件下进行,即所述反应体系 1 中为碱性环境,因此,所述反应体系 1 中添加有碱性化合物,作为具体实施例,所述碱性化合物为碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、磷酸钾、磷酸钠、叔丁醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇锂中的至少一种,当然,应当理解,所述碱性化

合物还可以包括其他没列举的、可用于本发明实施例的碱性化合物。本发明实施例中,所述第一有机溶剂对上述各反应原料和反应产物应具有较好的溶解性,且应不与上述各反应原料和反应产物发生反应。具体的,所述第一有机溶剂包括但不限于二甲苯、甲苯、苯、均三甲苯。

[0071] 本发明实施例所述热反应中,可通过加热回流的方式实现。为了更好的促进反应平衡,同时提高产量并降低成本,作为一个优选实施例,所述 8, 9, 10, 11- 四取代 -7H- 苯 [c] 咪唑、铜 (I) 金属催化剂、1, 2- 二溴苯或 2- 溴 -1- 碘苯、以及碱性化合物的摩尔比为 1: (1-1.5): (1.5-2.5): (1.5-2.5)。作为另一个优选实施例,所述热反应温度为 150-190℃, 反应时间为 24-96 小时。

[0072] 作为一个具体优选实施例,所述铜 (I) 金属催化剂为碘化铜 (I)、所述碱性化合物为碳酸钾,所述热反应温度为 150-190℃, 反应时间为 24-96 小时,此时,其反应式如下所示,

[0073]



[0074] 进一步的,为了获得纯度高的 8, 9, 10, 11- 四取代 -7H- 苯 [c] 咪唑,所述热反应完全后把铜粉滤走,然后在减压的情况下加热抽走第一有机溶剂,经柱层析纯后得 8, 9, 10, 11- 四取代 -7H- 苯 [c] 咪唑。

[0075] 上述步骤 Q02 中,所述二取代氯膦提供了二取代膦基体。

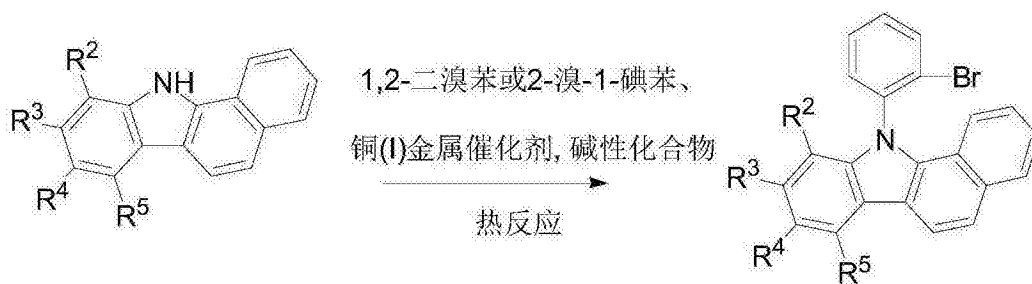
[0076] 本发明实施例所述取代反应中,为了更好的促进反应平衡,同时提高产量并降低成本,作为一个优选实施例,所述 7-(2- 溴苯基)-8, 9, 10, 11- 四取代 -7H- 苯 [c] 咪唑、正丁基锂、二取代氯膦的摩尔比为 1: (1.1-1.2): (1.2-1.4)。作为另一个优选实施例,所述取代反应的条件为:-78℃下反应 0.5-2 小时后,室温反应 12-28 小时。本发明实施例中,所述室温即室内温度,包括 20-30℃的温度范围。此外,在取代反应前,将所述反应体系 2 搅拌均匀 0.5-2 小时。

[0077] 进一步的,为了获得纯度高的 7-(2- 二取代膦苯基)-8, 9, 10, 11- 四取代 -7H- 苯 [c] 咪唑膦配体,反应结束后在减压的情况下抽走所有溶液,用冷甲醇洗两次,得出白色粉末状的 7-(2- 二取代膦苯基)-8, 9, 10, 11- 四取代 -7H- 苯 [c] 咪唑膦配体。

[0078] 本发明实施例还提供了一种 11-(2- 二取代膦苯基)-7, 8, 9, 10- 四取代 -11H- 苯 [a] 咪唑膦配体的制备方法,包括以下步骤:

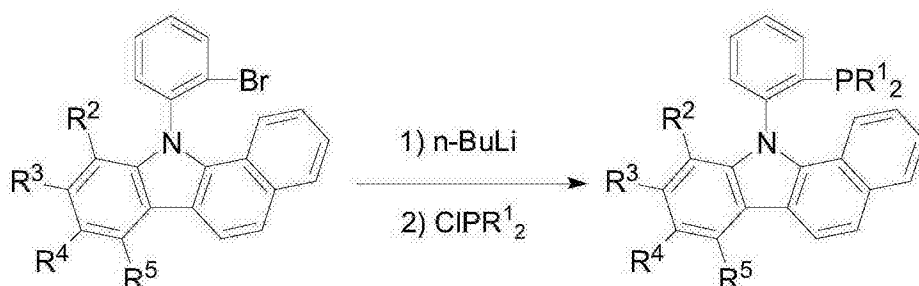
[0079] E01. 提供 7, 8, 9, 10- 四取代 -11H- 苯 [a] 咪唑,将所述 7, 8, 9, 10- 四取代 -11H- 苯 [a] 咪唑、铜 (I) 金属催化剂、1, 2- 二溴苯或 2- 溴 -1- 碘苯、以及碱性化合物溶于第一有机溶剂中形成反应体系 1,进行热反应制备 11-(2- 溴苯基)-7, 8, 9, 10- 四取代 -11H- 苯 [a] 咪唑,其反应式如下所示,

[0080]



[0081] E02. 将所述 11-(2-溴苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咪唑溶于第二有机溶剂中,加入正丁基锂和二取代氯膦形成反应体系 2,取代反应制备 11-(2-二取代膦苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咪唑膦配体,其反应式如下所示,

[0082]



[0083] 具体的,上述步骤 E01 中,所述 7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咪唑作为制备 11-(2-溴苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咪唑的原料,可以根据具体的 7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咪唑的结构直接在市场上购买获得,当然,所述 7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咪唑也可以通过自行制备获得。作为一个具体实施例,所述 7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咪唑可通过下述方法制备:

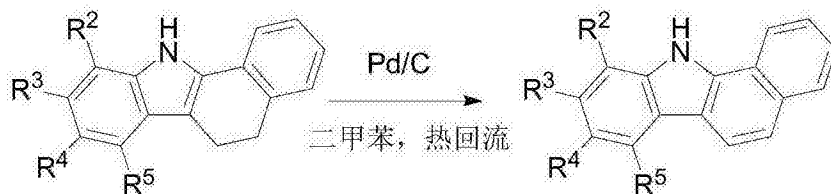
[0084] E011. 提供 3',4',5',6'-四取代基苯肼和  $\beta$ -四氢萘酮,以摩尔比为 1:(1-1.5) 的比例投料,以乙醇作为溶剂,然后加入盐酸作为催化剂,在回流加热下完全搅拌均匀 4-8 小时,反应完全后降回室温,待结晶生成后加水过滤及用水清洗得到 7,8,9,10-四取代-6,11-二氢-5H-苯[a]咪唑,其反应如下:

[0085]



[0086] E012. 将所述 7,8,9,10-四取代-6,11-二氢-5H-苯[a]咪唑、10%钼碳催化剂摩尔比为 1:0.3-1 的混合物在二甲苯中在回流加热下完全搅拌均匀 24-48 小时,反应完全后把钼碳催化剂滤走,待滤出液降回室温及结晶生成后加正己烷过滤及用正己烷清洗得出 7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咪唑,其反应如下:

[0087]



[0088] 当然,应当理解,所述7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咔唑不限于上述具体实施例所述方法制备获得,还可以通过其他方法制备获得。

[0089] 本发明实施例中,所述铜(I)金属催化剂作为过渡金属催化剂,可高效、定向的催化上述步骤E01的反应。具体的,所述过渡金属催化剂包括但不限于碘化铜(I)、溴化铜(I)、氯化铜(I)、氧化铜(I)、醋酸铜(I)。

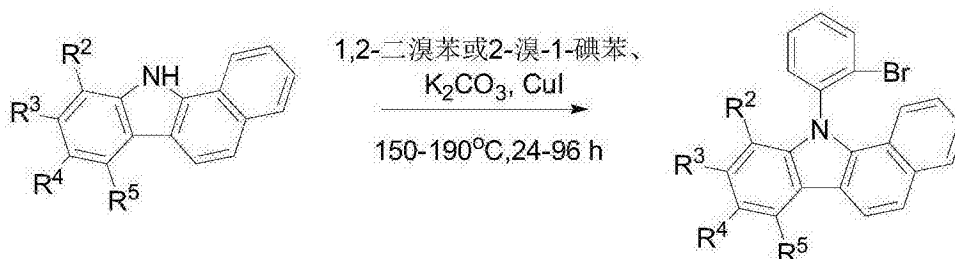
[0090] 所述热反应在碱性条件下进行,即所述反应体系1中为碱性环境,因此,所述反应体系1中添加有碱性化合物,作为具体实施例,所述碱性化合物为碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、磷酸钾、磷酸钠、叔丁醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇锂中的至少一种,当然,应当理解,所述碱性化合物还可以包括其他没列举的、可用于本发明实施例的碱性化合物。

[0091] 本发明实施例中,所述第一有机溶剂对上述各反应原料和反应产物应具有较好的溶解性,且应与上述各反应原料和反应产物发生反应。具体的,所述第一有机溶剂包括但不限于二甲苯、甲苯、苯、均三甲苯。

[0092] 本发明实施例所述热反应中,可通过加热回流的方式实现。为了更好的促进反应平衡,同时提高产量并降低成本,作为一个优选实施例,所述7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咔唑、铜(I)金属催化剂、1,2-二溴苯或2-溴-1-碘苯、以及碱性化合物的摩尔比为1:(1-1.5):(1.5-2.5):(1.5-2.5)。作为另一个优选实施例,所述热反应温度为150-190℃,反应时间为24-96小时。

[0093] 作为一个具体优选实施例,所述铜(I)金属催化剂为碘化铜(I)、所述碱性化合物为碳酸钾,所述热反应温度为150-190℃,反应时间为24-96小时,此时,其反应式如下所示,

[0094]



[0095] 进一步的,为了获得纯度高的11-(2-溴苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咔唑,所述热反应完全后把铜粉滤走,然后在减压的情况下加热抽走第一有机溶剂,经柱层析纯后得11-(2-溴苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咔唑。

[0096] 上述步骤E02中,所述二取代氯膦提供了二取代膦基体。

[0097] 本发明实施例所述取代反应中,为了更好的促进反应平衡,同时提高产量并降低成本,作为一个优选实施例,所述11-(2-溴苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咔唑、正丁基锂、二取代氯膦的摩尔比为1:(1.1-1.2):(1.2-1.4)。作为另一个优选实施例,所述取代反应的条件为:-78℃下反应0.5-2小时后,室温反应12-28小时。本发明实施例中,所述

室温即室内温度,包括 20-30℃ 的温度范围。此外,在取代反应前,将所述反应体系 2 搅拌均匀 0.5-2 小时。

[0098] 进一步的,为了获得纯度高的 11-(2-二取代膦苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咪唑膦配体,反应结束后在减压的情况下抽走所有溶液,用冷甲醇洗两次,得出白色粉末状的 11-(2-二取代膦苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咪唑膦配体。

[0099] 本发明所有实施例中,所述铜(I)均表示一价亚铜。

[0100] 本发明实施例提供的所述咪唑类膦配体的制备方法,合成简便,反应条件温和,且反应容易放大,可大量制备,在合成上有实用价值。

[0101] 以及,本发明实施例还提供了上述咪唑基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。

[0102] 进一步的,作为优选实施例,所述咪唑基膦配体作为钯催化剂的协效剂在丙酮的  $\alpha$ -单芳基化反应中的应用,且所述咪唑基膦配体使得所述钯催化剂在丙酮的  $\alpha$ -单芳基化反应体系中的摩尔用量为 0.05-0.5%。

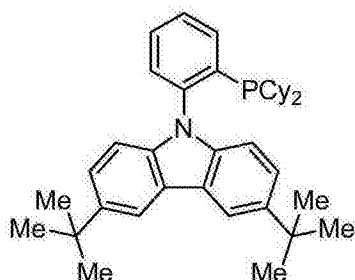
[0103] 本发明实施例提供的所述咪唑类膦配体,可广泛用作过渡金属催化剂的协效剂,用于交叉偶联反应中。具体的,所述咪唑类膦配体能与过渡金属如钯金属构成结构稳定的络合物,从而提高过渡金属如钯催化反应时的催化活性,而且适用范围广,选择性好,反应条件温和。所述咪唑基膦配体与过渡金属如钯金属形成的催化体系,可制备各类合成产物诸如  $\alpha$ -芳基酮类化合物,在天然产物和药物中间体的合成中有很大的应用潜力。特别的,本发明实施例提供的咪唑基膦配体,可广泛应用于过渡金属催化的交叉偶联反应,如羰基化合物的  $\alpha$ -单芳基化反应(mono- $\alpha$ -Arylation Reaction),能适用于高难度的丙酮  $\alpha$ -单芳基化反应中,使得过渡金属催化剂如钯催化剂的催化用量能低至 0.05 摩尔%,分离收率高达 99%,并同时兼容酯、酮、吡啶、喹啉、噻唑、甲氧基等官能团及高位阻芳基卤。

[0104] 下面,结合具体实施例进行说明。

[0105] 实施例一

[0106] 一种咪唑基膦配体,其结构如下式 4 所示的 9-(2-二环己基膦苯基)-3,6-二叔丁基-9H-咪唑,

[0107]



式 4

[0108] 所述 9-(2-二环己基膦苯基)-3,6-二叔丁基-9H-咪唑的制备方法为:

[0109] 在 250 毫升圆底烧瓶中,加入 10.0 克 4-叔丁基苯肼盐酸盐 (60mmol),然后再加入 8.48 克 4-叔丁基环己酮 (66mmol),加入 100 毫升乙醇,再慢慢加入 5 毫升盐酸,在回流加热下完全搅拌均匀 5 小时,反应完全后降回室温,待结晶生成后加水过滤及用水清洗得出 3,6-二叔丁基-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑 14.4 克,减压抽走所有溶液,产率 85%,可直接投



入下步反应。

[0110] 在 250 毫升圆底烧瓶中, 称入 8.49 克 3,6-二叔丁基-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑 (30mmol) 及 3.50 克 10% 钨碳催化剂 (33mmol), 然后再加入 60 毫升二甲苯, 在回流加热下完全搅拌均匀 24 小时, 反应完全后把钨碳催化剂滤走, 待滤出液降回室温及结晶生成后加正己烷过滤及用正己烷清洗得出 5.44 克 3,6-二叔丁基-1H-咪唑, 减压抽走所有溶液, 产率 65%。所述 3,6-二叔丁基-1H-咪唑的  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 信息为:  $\delta$  1.47 (s, 18H), 7.33 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.48 (dd,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 8.5Hz, 2H), 7.81 (br, 1H), 8.09 (s, 2H)。

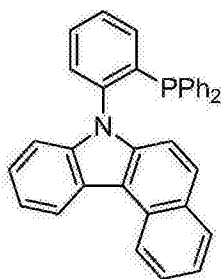
[0111] 在 250 毫升两口瓶中, 称入 11.1 克 3,6-二叔丁基-1H-咪唑 (40mmol)、7.62 克碘化铜 (I) (40mmol), 和 11.0 克碳酸钾 (80mmol), 然后把两口瓶用氮气抽排, 在通氮气情况下加入 9.65 毫升 1,2-二溴苯 (80mmol) 及 130 毫升二甲苯, 在 150-185 $^\circ\text{C}$  中完全搅拌均匀 72 小时。反应完全后把铜粉滤走, 然后在减压的情况下加热抽走二甲苯, 经柱层析纯后得白色粉末状纯产物 9-(2-溴苯基)-3,6-二叔丁基-9H-咪唑 10.2 克, 减压抽走所有溶液, 产率 59%。所述 9-(2-溴苯基)-3,6-二叔丁基-9H-咪唑的  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 信息为  $\delta$  1.54 (s, 18H), 7.06 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 4H), 7.90 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.24 (s, 2H)。

[0112] 在 100 毫升三口瓶中, 称入 2.17 克 9-(2-溴苯基)-3,6-二叔丁基-9H-咪唑 (5.0mmol), 然后把三口瓶用氮气抽排, 在通氮气情况下加入 25 毫升新蒸四氢呋喃, 搅拌均匀。混合物冰冷至 -78 $^\circ\text{C}$  下慢慢加入正丁基锂 (5.5mmol), 反应 0.5 小时。再慢慢加入 1.32 毫升二环己基氯化膦 (6.0mmol)。慢慢升至室温反应 24 小时。减压抽走所有溶液, 用冷甲醇洗两次, 得出白色粉末状纯产物 9-(2-二环己基膦苯基)-3,6-二叔丁基-9H-咪唑 2.26 克, 产率 82%。所述 9-(2-二环己基膦苯基)-3,6-二叔丁基-9H-咪唑的  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 信息为  $\delta$  0.84-1.17 (m, 11H), 1.41 (s, 18H), 1.52-1.72 (m, 11H), 7.11-7.12 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 3H), 7.37-7.48 (m, 4H), 7.51 (dd,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 8.6Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ )。

[0113] 实施例二

[0114] 一种咪唑基磷配体, 其结构如下式 5 所示的 7-(2-二苯基膦苯基)-7H-苯 [c] 咪唑,

[0115]



式 5

[0116] 所述 7-(2-二苯基膦苯基)-7H-苯 [c] 咪唑的制备方法为:

[0117] 在 250 毫升圆底烧瓶中, 加入 4.92 毫升苯肼 (50mmol), 然后再加入 7.27 毫升  $\beta$ -四氢萘酮 (55mmol), 加入 100 毫升乙醇, 再慢慢加入 5 毫升盐酸, 在回流加热下完全搅拌均匀 4 小时, 反应完全后降回室温, 待结晶生成后加水过滤及用水清洗得出 6,7-二

氢-5H-苯[c]咪唑 10.1 克,减压抽走所有溶液,产率 92%,可直接投入下步反应。

[0118] 在 250 毫升圆底烧瓶中,称入 9.96 克 6,7-二氢-5H-苯[c]咪唑 (45mmol) 及 2.63 克 10% 钨碳催化剂 (25mmol), 然后再加入 70 毫升二甲苯, 在回流加热下完全搅拌均匀 24 小时, 反应完全后把钨碳催化剂滤走, 待滤出液降回室温及结晶生成后加正己烷过滤及用正己烷清洗得出 7H-苯[c]咪唑 7.84 克, 减压抽走所有溶液, 产率 79%。所述 7H-苯[c]咪唑 7.84 克  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 的信息为  $\delta$  7.35-7.57(m, 5H), 7.69(t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.83(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.98(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.32(br, 1H), 8.54(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 8.76(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H)。

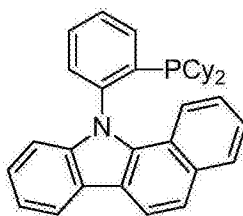
[0119] 在 250 毫升两口瓶中,称入 6.58 克 7H-苯[c]咪唑 (30mmol)、5.70 克碘化铜(I) (30mmol), 和 8.31 克碳酸钾 (60mmol), 然后把两口瓶用氮气抽排, 在通氮气情况下加入 7.70 毫升 2-溴-1-碘苯 (60mmol) 及 100 毫升二甲苯, 在 185°C 中完全搅拌均匀 72 小时。反应完全后把铜粉滤走, 然后在减压的情况下加热抽走二甲苯, 经柱层析纯后得白色粉末状纯产物 7-(2-溴苯基)-7H-苯[c]咪唑 5.85 克, 减压抽走所有溶液, 产率 50%, 溴异构体与碘异构体比例为 1:0.788。所述 7-(2-溴苯基)-7H-苯[c]咪唑  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 为:  $\delta$  7.20-7.59(m, 8H), 7.76(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.85-8.16(m, 3H), 8.66-8.70(m, 1H), 8.88(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H)。

[0120] 在 50 毫升三口瓶中,称入 1.18 克 7-(2-溴苯基)-7H-苯[c]咪唑 (3.0mmol), 然后把三口瓶用氮气抽排, 在通氮气情况下加入 15 毫升新蒸四氢呋喃, 搅拌均匀。混合物冰冷至 -78°C 下慢慢加入正丁基锂 (3.3mmol), 反应 0.5 小时。再慢慢加入 0.65 毫升二苯基氯化膦 (3.6mmol)。升至室温反应 20 小时。减压抽走所有溶液, 用冷甲醇洗两次, 得出白色粉末状纯产物 7-(2-二苯基膦苯基)-7H-苯[c]咪唑 1.32 克, 产率 92%。所述 7-(2-二苯基膦苯基)-7H-苯[c]咪唑的  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 为  $\delta$  6.82-6.95(m, 6H), 7.02-7.13(m, 9H), 7.21-7.25(m, 1H), 7.29-7.42(m, 3H), 7.55-7.59(m, 2H), 7.85(d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.53(d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.85(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H)。

[0121] 实施例三

[0122] 一种咪唑基磷配体, 其结构如下式 6 所示的 11-(2-二环己基膦苯基)-11H-苯[a]咪唑,

[0123]



式 6

[0124] 所述 11-(2-二环己基膦苯基)-11H-苯[a]咪唑的制备方法为:

[0125] 在 250 毫升圆底烧瓶中,加入 5.95 毫升苯肼 (60mmol), 然后再加入 7.98 毫升  $\alpha$ -四氢萘酮 (55mmol), 加入 100 毫升乙醇, 再慢慢加入 5 毫升盐酸, 在回流加热下完全搅拌均匀 7 小时, 反应完全后降回室温, 待结晶生成后加水过滤及用水清洗得出 6, 11-二氢-5H-苯[a]咪唑 11.6 克, 减压抽走所有溶液, 产率 88%, 可直接投入下步反应。

[0126] 在 100 毫升圆底烧瓶中,称入 2.92 克 6,11-二氢-5H-苯[a]咪唑(20mmol)及 1.2 克 10%钨碳催化剂(11mmol),然后再加入 30 毫升二甲苯,在回流加热下完全搅拌均匀 24 小时,反应完全后把钨碳催化剂滤走,待滤出液降回室温及结晶生成后加己烷过滤及用己烷清洗得出 11H-苯[a]咪唑 2.39 克,减压抽走所有溶液,产率 55%。所述 11H-苯[a]咪唑的  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 为  $\delta$  7.30-7.70(m, 6H), 8.00-8.20(m, 4H), 8.80(br, 1H)。

[0127] 在 200 毫升两口瓶中,称入 2.92 克 11H-苯[a]咪唑(13mmol)、2.55 克碘化铜(I)(13mmol),和 3.70 克碳酸钾(26mmol),然后把两口瓶用氮气抽排,在通氮气情况下加入 3.23 毫升 1,2-二溴苯(26mmol)及 45 毫升二甲苯,在 185°C 中完全搅拌均匀 72 小时。反应完全后把铜粉滤走,然后在减压的情况下加热抽走二甲苯,经柱层析纯后得白色粉末状纯产物 11-(2-溴苯基)-11H-苯[a]咪唑 1.15 克,减压抽走所有溶液,产率 25%。所述 11-(2-溴苯基)-11H-苯[a]咪唑的  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) 为  $\delta$  7.07(d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.25-7.33(m, 2H), 7.40-7.49(m, 3H), 7.52-7.61(m, 3H), 7.77(d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.95(d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.03(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 8.23-8.29(m, 2H)。

[0128] 在 50 毫升三口瓶中,称入 0.74 克 11-(2-溴苯基)-11H-苯[a]咪唑(2.0mmol),然后把三口瓶用氮气抽排,在通氮气情况下加入 10 毫升新蒸四氢呋喃,搅拌均匀。混合物冰冷至  $-78^\circ\text{C}$  下慢慢加入正丁基锂(2.2mmol),反应 0.5 小时。再慢慢加入 0.53 毫升二环己基氯化磷(2.4mmol)。慢慢升至室温反应 20 小时。减压抽走所有溶液,用冷甲醇洗两次,得出白色粉末状纯产物 11-(2-二环己基磷苯基)-11H-苯[a]咪唑 0.80 克,产率 82%。所述 11-(2-二环己基磷苯基)-11H-苯[a]咪唑的  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 为  $\delta$  0.94-1.23(m, 10H), 1.56-1.83(m, 12H), 7.24-7.29(m, 3H), 7.42-7.46(m, 3H), 7.50-7.57(m, 2H), 7.73-7.85(m, 3H), 8.07(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.34-8.40(m, 2H)。

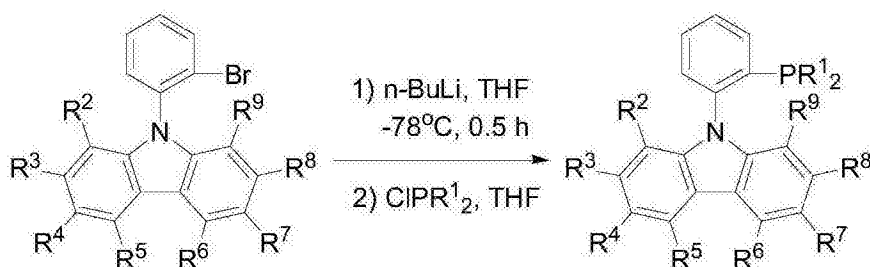
[0129] 实施例四

[0130] 一种咪唑基磷配体,其结构如下表 1 所示的 9-(2-二取代磷苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑。

[0131] 所述 9-(2-二取代磷苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑的制备方法为:

[0132] 在经氮气抽排的 50 毫升三口瓶中,称入 9-(2-溴苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑(3mmol),在通氮气情况下加入 15 毫升新蒸四氢呋喃,搅拌均匀。混合物冰冷至  $-78^\circ\text{C}$  下慢慢加入正丁基锂(3.3mmol),反应 0.5-2 小时。再慢慢加入二取代基氯化磷(3.6mmol)。慢慢升至室温反应 12-28 小时,反应式如下所示。减压抽走所有溶液,用冷甲醇洗两次,得出白色粉末状纯产物 9-(2-二取代磷苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑。

[0133]

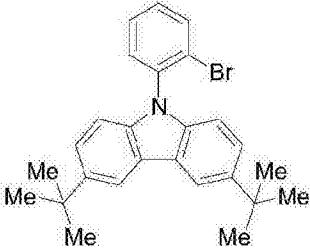
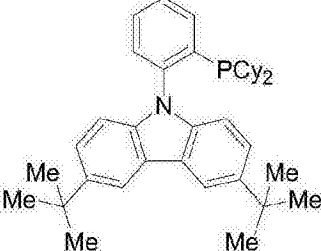
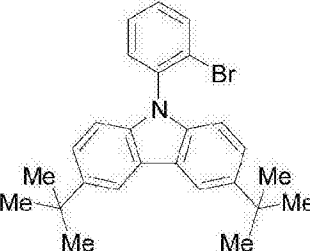
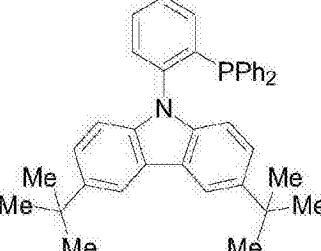


[0134] 9-(2-二取代磷苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑制备过程中的原料、产

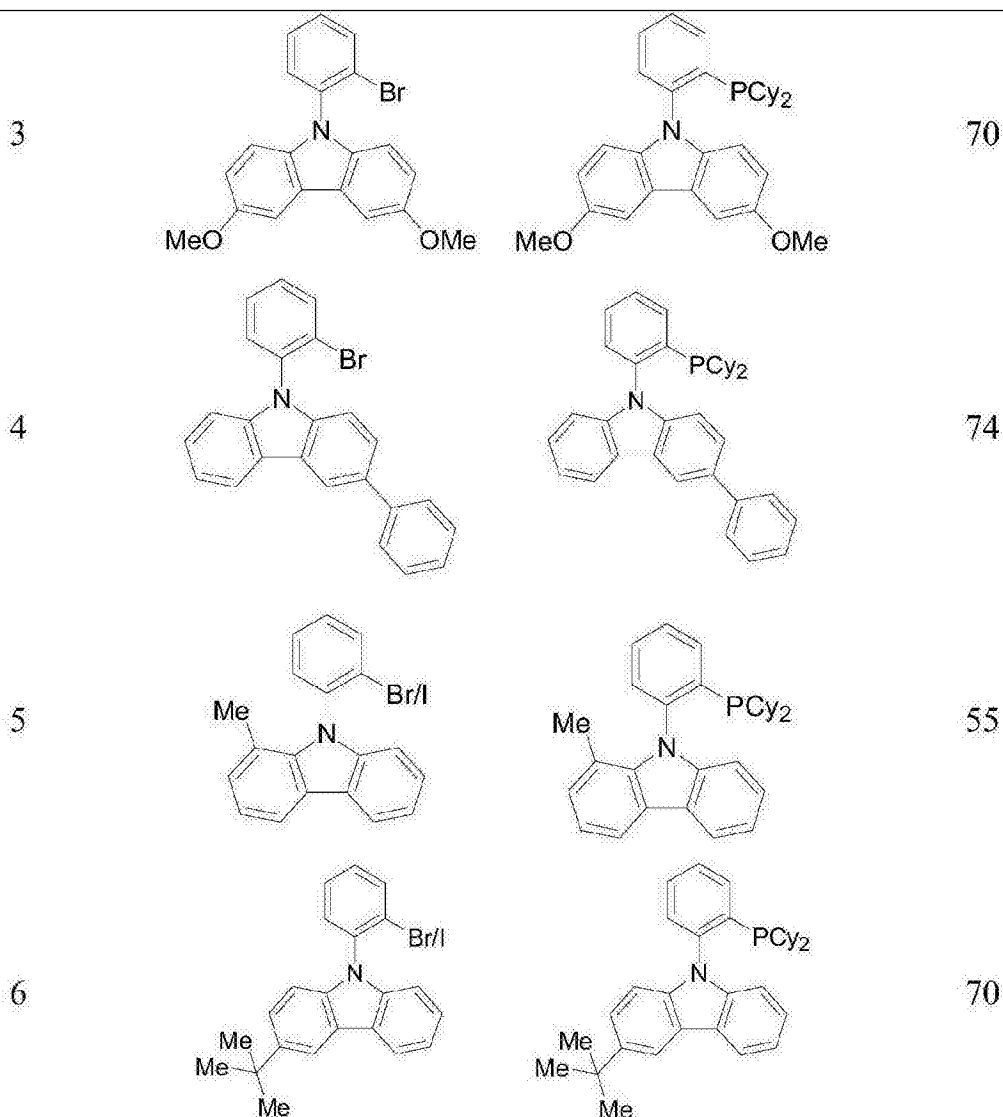
物及其分离产率分离收率如下表 1 所示。

[0135] 表 1

[0136]

序号	原料 (咪唑中间体)	产物 (咪唑磷配体)	分离产率(%)
1			82
2			66

[0137]



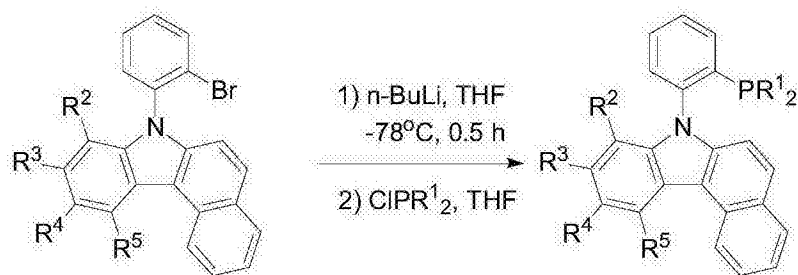
[0138] 实施例五

[0139] 一种咪唑基磷配体,其结构下表 2 所示的 7-(2-二取代膦苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑。

[0140] 所述 7-(2-二取代膦苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑的制备方法为:

[0141] 在经氮气抽排的 50 毫升三口瓶中,称入 7-(2-溴苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑 (3mmol),在通氮气情况下加入 15 毫升新蒸四氢咪唑,搅拌均匀。混合物冰冷至  $-78^{\circ}\text{C}$  下慢慢加入正丁基锂 (3.3mmol),反应 0.5-2 小时,反应式如下所示。再慢慢加入二取代基氯化膦 (3.6mmol)。慢慢升至室温反应 12-28 小时。减压抽走所有溶液,用冷甲醇洗两次,得出白色粉末状纯产物 7-(2-二取代膦苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑。

[0142]



[0143] 7-(2-二取代膦苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑制备过程中的原料、产物及其分离产率分离收率如下表 2 所示。

[0144] 表 2

[0145]

序号	原料 (咪唑中间体)	产物 (咪唑膦配体)	分离产率(%)
1			92
2			51
3			63
4			68

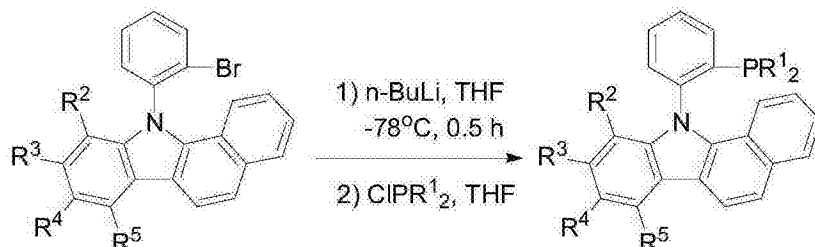
[0146] 实施例六

[0147] 一种咪唑基膦配体,其结构下表 3 所示的 11-(2-二取代膦苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咪唑。

[0148] 所述 11-(2-二取代膦苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咪唑的制备方法为:

[0149] 在经氮气抽排的 50 毫升三口瓶中,称入 11-(2-溴苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咪唑 (3mmol),在通氮气情况下加入 15 毫升新蒸四氢呋喃,搅拌均匀。混合物冰冷至  $-78^{\circ}\text{C}$  下慢慢加入正丁基锂 (3.3mmol),反应 0.5-2 小时。再慢慢加入二取代基氯化膦 (3.6mmol)。慢慢升至室温反应 12-28 小时。减压抽走所有溶液,用冷甲醇洗两次,得出白色粉末状纯产物 11-(2-二取代膦苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咪唑。

[0150]



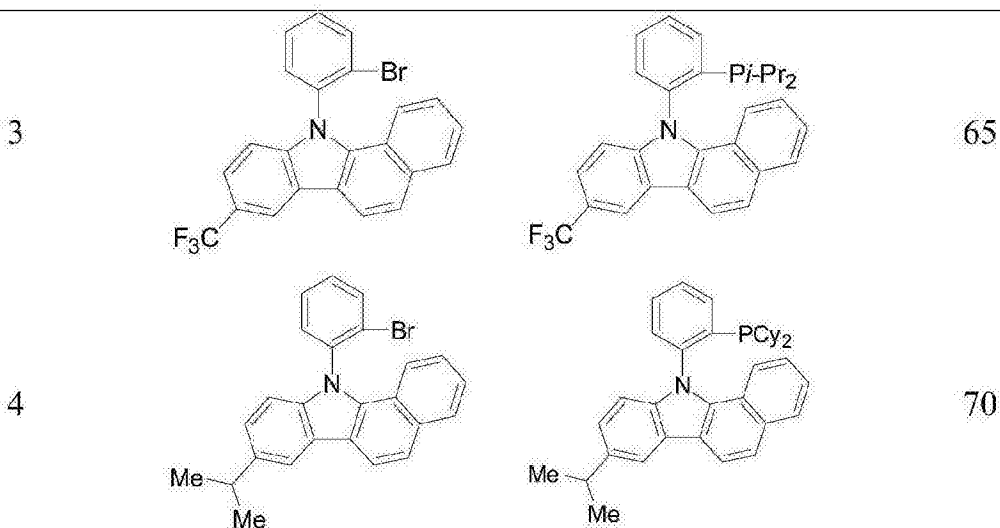
[0151] 11-(2-二取代膦苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咪唑制备过程中的原料、产物及其分离产率如下表 3 所示。

[0152] 表 3

[0153]

序号	原料 (咪唑中间体)	产物 (咪唑膦配体)	分离产率(%)
1			82
2			68

[0154]



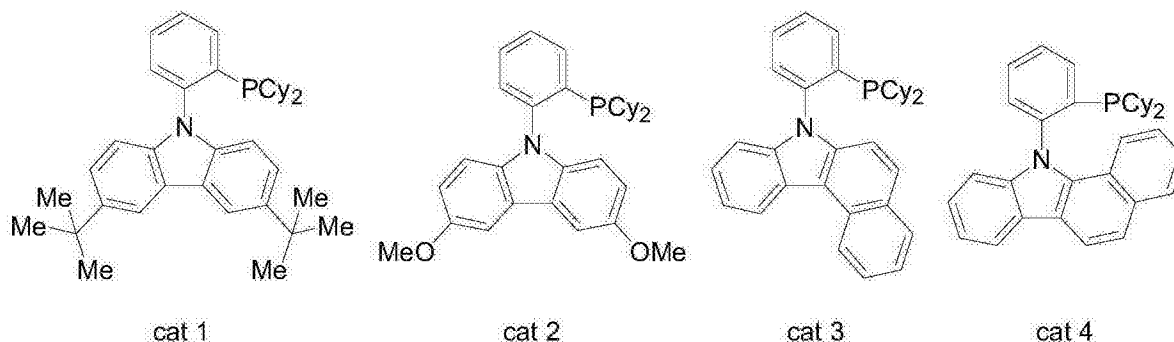
[0155]  $R^1$ 为其他二取代基氯化磷中的官能基如苯基, 异丙基, 环己基, 乙基, 叔丁基, 甲基乙基。 $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ 及 $R^9$ 为其他烷基如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 叔丁基, 仲丁基,  $C_5-C_{10}$ 的烷基、甲氧基、甲氧基、乙氧基、苯基、氟基、吡啶基。9-(2-二取代膦苯基)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-八取代-9H-咔唑膦配体, 7-(2-二取代膦苯基)-8, 9, 10, 11-四取代-7H-苯[c]咔唑膦配体及11-(2-二取代膦苯基)-7, 8, 9, 10-四取代-11H-苯[a]咔唑膦配体的合成利用相应的咔唑中间体和二取代氯膦为原料, 按照合成实例一、实例二、实例三、实例四、实例五或实例六相同的方法合成。

[0156] 实施例七

[0157] 9-(2-二取代膦苯基)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-八取代-9H-咔唑膦配体、7-(2-二取代膦苯基)-8, 9, 10, 11-四取代-7H-苯[c]咔唑膦配体、11-(2-二取代膦苯基)-7, 8, 9, 10-四取代-11H-苯[a]咔唑膦配体在催化丙酮的 $\alpha$ -单芳基化反应中的应用。

[0158] 71、本发明实施例中9-(2-二取代膦苯基)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-八取代-9H-咔唑膦配体, 7-(2-二取代膦苯基)-8, 9, 10, 11-四取代-7H-苯[c]咔唑膦配体及11-(2-二取代膦苯基)-7, 8, 9, 10-四取代-11H-苯[a]咔唑膦配体的几种代表性催化剂, 结构如下式cat1-4所示, 催化丙酮的 $\alpha$ -单芳基化反应。

[0159]

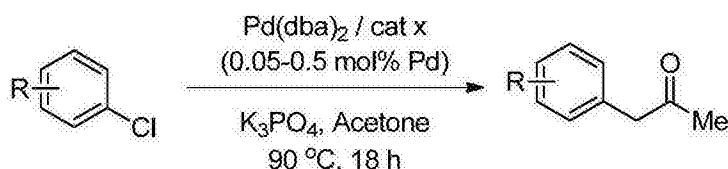


[0160] 在20mL Schlenk管中, 加入醋酸钡(0.00224克, 0.01mmol)和膦配体(钡:膦配体比量为2.0mol%:4.0mol%), 再加入配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒, 体系置换为氮气保护, 加入4.0mL新蒸馏的二氯甲烷, 再搅拌均匀5分钟以形成钡络合物。利用气密针筒在此储备溶液中抽出相应量钡络合物溶液(如0.20mL, 0.1mol%)至另一支受氮气保护的



Schlenk 管中,然后将溶剂在高真空下抽走直至完全蒸发。随后在通氮气的情况下加入氯代芳烃 (0.5mmol) 和无水磷酸钾 (0.265 克,1.25mmol)。在真空氮气来回 3 次循环交换后,最后加入新蒸馏的丙酮 (1.7mL),在室温下连续搅拌 5 分钟。然后将 Schlenk 管置于预热 90°C 的油浴中反应 18-24 小时,反应式如下所示,其中 cat x 表示上述 cat1-4 中的一种。在反应完成后,将反应管冷却室温,停止反应,向体系加入约 5 毫升乙酸乙酯,将有机层进行气相色谱分析。其后再分三至四次各加入约 5 毫升乙酸乙酯萃取,合并有机相,在减压下浓缩后硅胶柱层析,得  $\alpha$ -芳基丙酮产物。

[0161]



[0162] 其中,上述丙酮的  $\alpha$ -单芳基化反应中,钯用量、催化剂膦配体及产率情况如下表 4 所示。

[0163] 表 4

[0164]

序号	钯用量 (mol%)	催化剂膦配体	产率(%)
1	0.5	cat 1	99
2	0.5	cat 2	90
3	0.5	cat 3	99
4	0.5	cat 4	99
5	0.05	cat 1	83
6	0.1	cat 2	28
7	0.1	cat 3	33
8	0.1	cat 4	40

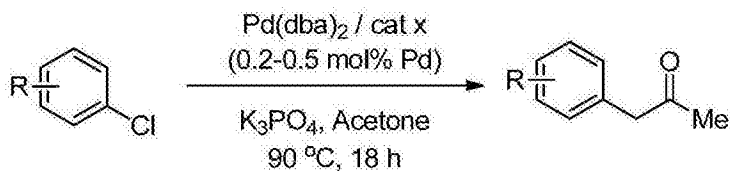
[0165] 从表 4 中可以看出各种 9-(2-二取代膦苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑膦配体,7-(2-二取代膦苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑膦配体及 11-(2-二取代膦苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咪唑膦配体都能很好的催化这个反应。

[0166] 72、9-(2-二环己基膦苯基)-3,6-二叔丁基-9H-咪唑催化以氯代芳烃为底物的丙酮  $\alpha$ -单芳基化反应

[0167] 在 20mL Schlenk 管中,加入二(二亚苄基丙酮)钯 (0.00575 克,0.01mmol) 和 9-(2-二环己基膦苯基)-3,6-二叔丁基-9H-咪唑膦配体 (0.01103 克,钯:膦配体比量为 2.0mol% :4.0mol%),再加入配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒,体系置换为氮气保护,加入 4.0mL 新蒸馏的二氯甲烷,再搅拌均匀 5 分钟以形成钯络合物。利用气密针筒在此储备溶液中抽出相应量钯络合物溶液(如 0.40mL,0.2mol%)至另一支受氮气保护的 Schlenk

管中,然后将溶剂在高真空下抽走直至完全蒸发。随后在通氮气的情况下加入氯代芳烃 (0.5mmol) 和无水磷酸钾 (0.265 克, 1.25mmol)。在真空氮气来回 3 次循环交换后,最后加入新蒸馏的丙酮 (1.7mL),在室温下连续搅拌 5 分钟。然后将 Schlenk 管置于预热 90℃ 的油浴中反应 18 小时,反应式如下所示。在反应完成后,将反应管冷却室温,停止反应,向体系加入约 5 毫升乙酸乙酯,将有机层进行气相色谱分析。其后再分三至四次各加入约 5 毫升乙酸乙酯萃取,合并有机相,在减压下浓缩后硅胶柱层析,得  $\alpha$ -芳基丙酮产物,

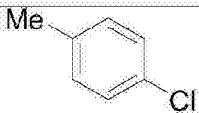
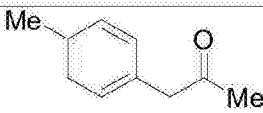
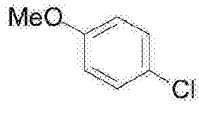
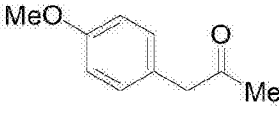
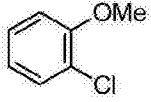
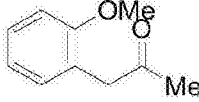
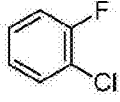
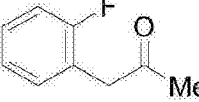
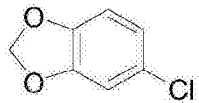
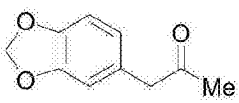
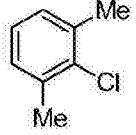
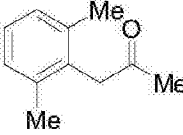
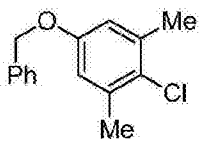
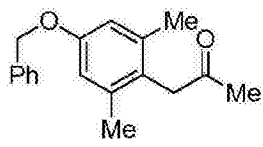
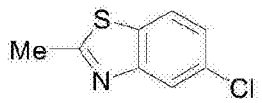
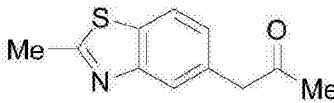
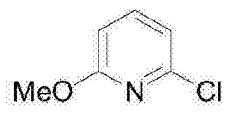
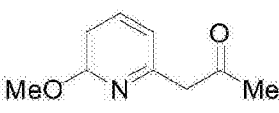
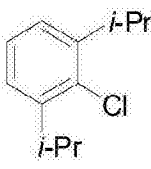
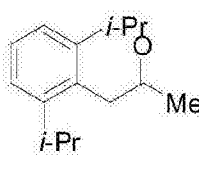
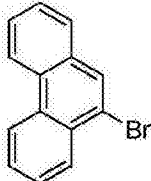
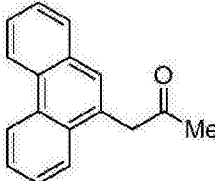
[0169]



[0170] 其中,所述丙酮  $\alpha$ -单芳基化反应的原料、产物、钯用量和分离产率如下表 5 所示。

[0171] 表 5

[0172]

序号	原料	产物	钯用量 (mol%)	分离产率 (%)
1			0.2	87
2			0.2	99
3			0.2	86
4			0.2	67
5			0.2	97
6			0.3	95
7			0.3	99
8			0.5	80
9			0.5	85
[0173]				
10			0.5	85
11			0.05	83

[0174] 由上表 5 可知,使用本发明实施例咪唑基磷配体用于丙酮  $\alpha$ -单芳基化反应,可以在保证分离产率的情况下,使得钯用量 (mol%) 大幅下降,在 0.05-0.5 之间,甚至可以低至 0.05mol%。

[0175] 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。