



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104945434 B

(45)授权公告日 2018.05.18

(21)申请号 201510345320.5 *C07C 15/12*(2006.01)
 (22)申请日 2015.06.19 *C07C 1/32*(2006.01)
 (65)同一申请的已公布的文献号 *C07C 47/575*(2006.01)
 申请公布号 CN 104945434 A *C07C 45/68*(2006.01)
 (43)申请公布日 2015.09.30 *C07C 47/542*(2006.01)
 (73)专利权人 香港理工大学深圳研究院 *C07C 49/784*(2006.01)
 地址 518057 广东省深圳市南山区科技园 *C07C 255/50*(2006.01)
 南区R2-A栋6楼 *C07C 253/30*(2006.01)
 (72)发明人 邝福儿 蔡珮盈 苏秋铭 原安莹 *C07C 49/788*(2006.01)
 (74)专利代理机构 深圳市科吉华烽知识产权事 *C07C 47/546*(2006.01)
 务所(普通合伙) 44248 *C07C 255/54*(2006.01)
 代理人 胡玉 *C07C 15/24*(2006.01)
 审查员 邱晓伟

(51)Int.Cl.
C07F 9/572(2006.01)
B01J 31/24(2006.01)

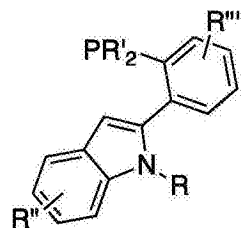
权利要求书1页 说明书10页

(54)发明名称 制备。

(2-二取代膦苯基)-1-烷基-吡啶配体及其合成方法和应用

(57)摘要

本发明公开了(2-二取代膦苯基)-1-烷基-吡啶配体及其合成方法和应用,所述(2-二取代膦苯基)-1-烷基-吡啶配体结构式为:



式中R为乙基,或者正丙基,

或者异丙基,或者正丁基,或者异丁基,或者仲丁基,或者C₅-C₁₀的烷基、或者甲基氧、或者甲基甲氧基,R'为苯基,或者乙基,或者异丙基,或者环己基,R''和R'''为甲基,或者C₂-C₁₀的烷基、或者甲基甲氧基。本发明所提供的吡啶骨架类膦配体,对空气稳定,易于储存及处理。吡啶骨架中氮上的取代基可调控整个配体的电子及立体构型。关键是配体的合成简便,总收率高,易于大量合成

1.2- (2- (二环己基膦基) 苯基) -1- 异丙基-1H- 吡啶。

(2-二取代磷苯基)-1-烷基-吡啶磷配体及其合成方法和应用

技术领域

[0001] 本发明属于有机合成领域,尤其是涉及(2-二取代磷苯基)-1-烷基-吡啶磷类配体的制备方法和它们在交叉偶联反应中的应用。

背景技术

[0002] 过渡金属催化的交叉偶联反应是形成碳-碳键的重要方法之一,自上世纪70年代以来,在近四十年里,得到了广泛的研究并取得了巨大的进展。于2010年,诺贝尔化学奖更授予三位钯催化偶联反应的先驱科学家理查德·赫克(Heck reaction)、根岸荣一(Negishi reaction)和铃木章(Suzuki reaction),以表彰他们在钯催化偶联反应中取得的突出成绩。在金属催化的偶联反应中,配体扮演着相当重要的角色。在产率、成本,反应副产物,原子经济性、官能团兼容性等多方面都起着举足轻重的作用。配体可以有效的调节催化剂的性能,将偶联反应演绎得更加完美。目前,比较常用的配体一般为有机磷类化合物,过去多年磷配体的研究表明,配体骨架上取代基的位置、大小、位阻、电性等细微的改变均会对反应的结果产生重要的影响。吡啶骨架的磷配体是金属有机化学里一类新型的配体,它的优势在于该类配体空气不敏感,可通过改变吡啶上的取代基团调节配体的空间结构及电性;另外亦可通过改变磷原子上的取代基团改变配体的配位性能。

[0003] 自上世纪初,磷配体已经开始被应用在过渡金属催化的有机合成反应中,并逐渐的引起广泛关注。另外,高位阻Suzuki交叉偶联到目前为止仍是非常具有挑战的领域。解决其偶联成键的关键在于寻找合适的催化体系,尤其是寻找有效的配体。再者,在发展配体的过程中,科研工作者也尝试设计活性更高的配体以应用于不同类型的亲电试剂的偶联,其中难度高的芳基磺酸参与的偶联反应至今仍是科学难题。因此设计合成易于制备,结构稳定,催化活性高的磷配体并将其应用在高难度高位阻的芳基磺酸参与的交叉偶联反应中具有深远的意义。

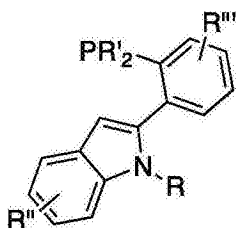
发明内容

[0004] 本发明涉及(2-二取代磷苯基)-1-烷基-吡啶类磷配体的制备合成方法和它们在催化交叉偶联反应中的应用。同时也为有机金属试剂和芳基磺酸酯的交叉偶联反应开发一类稳定,高效,高选择性的催化体系。

[0005] 发明人由各种苯肼、2'-溴苯乙酮、各种烷基溴化物、各种二取代氯磷等为基本原料合成了一系列的(2-二取代磷苯基)-1-烷基-吡啶类磷配体。

[0006] (2-二取代磷苯基)-1-烷基-吡啶磷配体的结构为:

[0007]

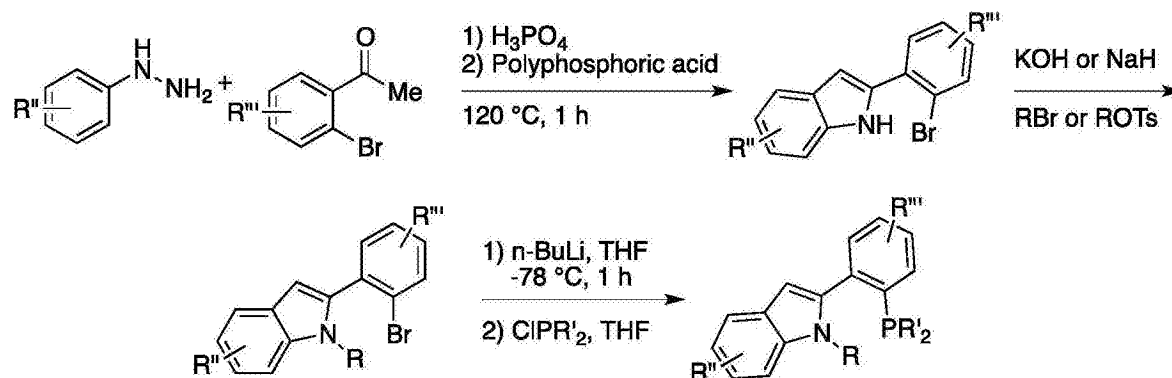


[0008] 式中R为乙基,或正丙基,或异丙基,或正丁基,或异丁基,或仲丁基,或C₅-C₁₀的烷基、或甲基氰、或甲基甲氧基,R'为苯基,或异丙基,或环己基,R''为甲基,或者C₂-C₁₀的烷基、或者甲基甲氧基,R'''和R''''为甲基,或者C₂-C₁₀的烷基、或者甲基甲氧基。

[0009] 本发明中优选的化合物是其中R为乙基,或正丙基,或异丙基或异丁基的膦配体。

[0010] 本发明还提供了(2-二取代膦苯基)-1-烷基-吡啶膦配体的合成方法:

[0011]



[0012] 将2'-溴苯乙酮与苯肼1:1-2.0的比例投料,然后加入磷酸作为反应物及溶剂,在室温下均匀搅拌0.5-2小时,当反应不再放热时,缓慢加入聚磷酸,加热至90-130°C反应2-4小时。反应结束后将混合物倒进冰水中,并加入乙醚萃取、分离。将有机相浓缩后,经柱层析纯化得出2-(2'-溴苯基)-1H-吡啶中间体。

[0013] 将2-(2'-溴苯基)-1H-吡啶、烷基溴化物和氢氧化钾以1:3-6:3-10的比例混合后在二甲基甲酰胺中室温条件下均匀搅拌2-36小时,薄层层析检测吡啶消耗完全后加入水淬灭反应体系。随后加入二氯甲烷并利用提取法分离有机相。浓缩有机相,并经柱层析纯化得到2-(2'-溴苯基)-1-烷基-吡啶中间体。

[0014] 将2-(2'-溴苯基)-1-烷基-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,在-78°C的温度下以1:1.1-2.0的比例加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-2小时。随后以1:1.1-1.5的比例加入二取代氯化膦,在室温下搅拌反应12-28小时,然后减压抽走所有溶剂。用冷乙醇或甲醇混合溶剂洗两次后,得白色粉末状的(2-二取代膦苯基)-1-烷基-吡啶膦配体。

[0015] 本发明所提供的膦配体能与钯形成络合物并可应用于过度金属催化的各种有机金属试剂和烷基芳基磺酸酯的交叉反应中。如高位阻的铃木(Suzuki)反应,以叔丁醇为溶剂,钯催化前体的量可以低至0.2mol%。多种官能团如酯、醛、氰、甲氧基等可以有效的兼容。分离收率可高达94%。

[0016] 本发明具有以下优点:

[0017] 1. 催化剂吡啶类膦配体,对空气稳定,合成简便,可大量制备且易于保存;

[0018] 2. 配体的结构和电荷性质易于调整和修饰;

[0019] 3. 配体适用范围广,催化活性高,所用催化剂的当量低,反应条件温和,且反应容易放大,在合成上有实用价值。

具体实施方式

[0020] 下面的实施例可以使本专业技术人员更全面的理解本发明,但不以任何方式限制本发明。

[0021] 实施例一:2-(2-(二环己基膦基)苯基)-1-乙基-1H-吡啶的合成

[0022] 在200毫升圆底烧瓶中,加入2.70毫升2'-溴苯乙酮(20mmol),然后再加入2.17毫升苯肼(22mmol),缓慢加入10毫升磷酸,并均匀搅拌0.5-2小时。接着缓慢加入20克聚磷酸,随着反应的进行,体系放热明显。体系保持120℃反应2-4小时。把混合物倒进冰水里终止反应,然后向体系中加入150毫升乙醚,再分三次各加入150毫升乙醚萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥。柱层析纯化得2-(2'-溴苯基)-1H-吡啶中间体4.07克,产率75%,可直接投入下步反应。

[0023] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,称入4.07克2-(2'-溴苯基)-1H-吡啶(15mmol),加入40毫升二甲基甲酰胺,搅拌均匀。混合物冰水浴条件下加入0.46克氢氧化钠(19.2mmol),随着反应的进行,有大量气体产生。当体系不产生气体时,表明反应基本完成。接着加入1.68毫升乙基溴(22.5mmol),室温下反应24小时。点板监测,当原料反应完全后,停止反应,向体系中加入50毫升水和50毫升二氯甲烷,再分五次各加入100毫升水和二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥。柱层析纯化得2-(2-溴苯基)-1-乙基-1H-吡啶中间体2.69克,产率60%,可直接投入下步反应。

[0024] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,称入2.39克2-(2-溴苯基)-1-乙基-1H-吡啶(8mmol),在通氮气情况下加入20毫升新蒸四氢呋喃,搅拌均匀。混合物降温至-78℃条件下加入正丁基锂(8.8mmol),反应0.5-2小时。再加入已混合的1.94毫升二环己基氯化膦(8.8mmol)和5毫升新蒸四氢呋喃。缓慢升至室温后反应12-28小时。减压抽走所有溶剂,用冷乙醇/甲醇混合物洗两次,得出白色粉末状纯产物2-(2-(二环己基膦基)苯基)-1-乙基-1H-吡啶2.67克,产率80%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 1.08-1.22(m,14H),1.65-1.74(m,12H),3.91-4.06(m,2H),6.39(s,1H),7.10-7.24(m,2H),7.37-7.48(m,4H),7.65(d,J=7.6Hz,2H)。

[0025] 实施例二:2-(2-(二环己基膦基)苯基)-1-正丙基-1H-吡啶的合成

[0026] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,称入4.07克2-(2'-溴苯基)-1H-吡啶(15mmol),加入40毫升二甲基甲酰胺,搅拌均匀。再加入4.2克氢氧化钾(75mmol)反应5-24小时,随着大部份的氢氧化钾溶解,形成浓稠混浊溶液,加入3.3毫升对甲苯磺酸正丙酯(16.5mmol),在室温下反应24小时。点板监测,当原料反应完全后,停止反应,向体系中加入50毫升水和50毫升二氯甲烷,再分五次各加入100毫升水和二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥。柱层析纯化得2-(2-溴苯基)-1-正丙基-1H-吡啶中间体3.23克,产率69%,可直接投入下步反应。

[0027] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,称入2.50克2-(2-溴苯基)-1-正丙基-1H-吡啶(8mmol),在通氮气情况下加入20毫升新蒸四氢呋喃,均匀搅拌。混合物降温至-78℃后加入正丁基锂(8.8mmol),反应0.5-2小时。再加入已混合的1.94毫升二环己基氯化膦(8.8mmol)和5毫升新蒸四氢呋喃溶液。缓慢升至室温后反应12-28小时。减压抽走所有溶剂,用冷乙醇/甲醇混合物洗两次,得白色粉末状纯产物2-(2-(二环己基膦基)苯基)-1-正丙基-1H-吡啶2.10克,产率61%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 0.73(t,J=7.6Hz,3H),1.10(bs,11H),7.70(d,14H),2.10(s,1H),3.80(s,1H),3.98(s,1H),6.38(s,1H),7.13(t,J=7.2Hz,1H),7.21(t,J=7.2Hz,1H),7.36-7.47(m,4H),7.63(d,J=7.6Hz,2H)。

[0028] 实施例三:2-(2-(二环己基膦基)苯基)-1-异丙基-1H-吡啶的合成

[0029] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,称入4.07克2-(2'-溴苯基)-1H-吡啶(15mmol),加入40毫升二甲基甲酰胺,搅拌均匀。再加入8.4克氢氧化钾(150mmol)反应5小时,随着大部份的氢氧化钾溶解,形成浓稠混浊的溶液,加入8.46毫升异丙基溴(90mmol),在室温下反应24小时。点板监测,当原料反应完全后,停止反应,向体系中加入50毫升水和50毫升二氯甲烷,再分五次各加入100毫升水和二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥。柱层析纯化得2-(2-溴苯基)-1-异丙基-1H-吡啶中间体3.33克,产率71%,可直接投入下步反应。

[0030] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,称入2.50克2-(2-溴苯基)-1-异丙基-1H-吡啶(8mmol),在通氮气情况下加入20毫升新蒸四氢呋喃,搅拌均匀。混合物降温至-78℃后加入正丁基锂(8.8mmol),反应0.5-2小时。再加入已混合的1.94毫升二环己基氯化膦(8.8mmol)和5毫升新蒸四氢呋喃溶液。缓慢升至室温反应12-28小时。减压抽走所有溶剂,用冷乙醇/甲醇混合物洗两次,得白色粉末状纯产物2-(2-(二环己基膦基)苯基)-1-异丙基-1H-吡啶3.03克,产率88%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ1.03-1.24(m,10H),1.29-1.77(m,17H),1.80(s,1H),4.14-4.18(m,1H),6.32(bs,1H),7.07-7.18(m,2H),7.30-7.33(m,1H),7.38-7.48(m,2H),7.59-7.64(m,3H)。

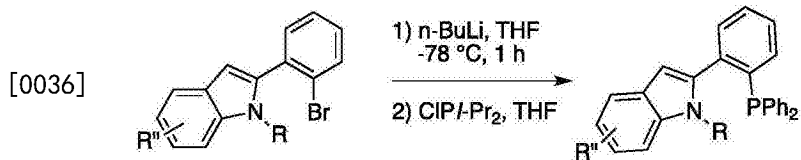
[0031] 实施例四:2-(2-(二环己基膦基)苯基)-1-仲丁基-1H-吡啶的合成

[0032] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,称入4.07克2-(2'-溴苯基)-1H-吡啶(15mmol),加入40毫升二甲基甲酰胺,搅拌均匀。再加入4.2克氢氧化钾(75mmol)反应5小时,随着大部份氢氧化钾的溶解,形成浓稠混浊的溶液,加入4.89毫升仲丁基溴(45mmol),在室温下反应24小时。点板监测,当原料反应完全后,停止反应,向体系中加入50毫升水和50毫升二氯甲烷,再分五次各加入100毫升水和二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥。柱层析纯化得2-(2-溴苯基)-1-仲丁基-1H-吡啶中间体2.55克,产率52%,可直接投入下步反应。

[0033] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,称入2.61克2-(2-溴苯基)-1-仲丁基-1H-吡啶(8mmol),在通氮气情况下加入20毫升新蒸四氢呋喃,搅拌均匀。混合物降温至-78℃后加入正丁基锂(8.8mmol),反应0.5-2小时。再加入已混合的1.94毫升二环己基氯化膦(8.8mmol)和5毫升新蒸四氢呋喃溶液。缓慢升至室温反应12-28小时。减压抽走所有溶剂,用冷乙醇/甲醇混合物洗两次,得白色粉末状纯产物2-(2-(二环己基膦基)苯基)-1-仲丁基-1H-吡啶0.89克,产率28%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ0.58(s,3H),0.78(s,3H),0.98-1.32(m,9H),1.59-1.72(m,13H),3.67(s,1H),3.93(s,1H),6.39(s,1H),7.08-7.22(m,2H),7.36-7.47(m,4H),7.62(d,J=8.0Hz,2H)。

[0034] 实施例五:2-(2-(二苯基膦基)苯基)-1-烷基-1H-吡啶的合成

[0035] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,称入2-(2-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶(8mmol),在通氮气情况下加入20毫升新蒸四氢呋喃,搅拌均匀。混合物冷却至-78℃后加入正丁基锂(8.8mmol),反应0.5-2小时。再加入已混合的1.58毫升二苯基氯化膦(8.8mmol)和5毫升新蒸四氢呋喃。慢慢升至室温反应12-28小时。减压抽走所有溶液,用冷乙醇/甲醇混合物洗两次,得出白色粉末状纯产物2-(2-(二苯基膦基)苯基)-1-烷基-1H-吡啶,分离收率如下表1。

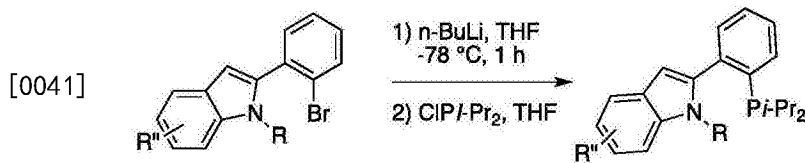


[0037] 表一2-(2-(二苯基膦基)苯基)-1-烷基-1H-吡啶的合成

序号	原料 (吡啶中间体)	产物 (吡啶膦配体)	分离产率(%)
1			77%
2			57%
3			69%
4			60%

[0039] 实施例六:2-(2-(二异丙基膦)苯基)-1-烷基-1H-吡啶的合成

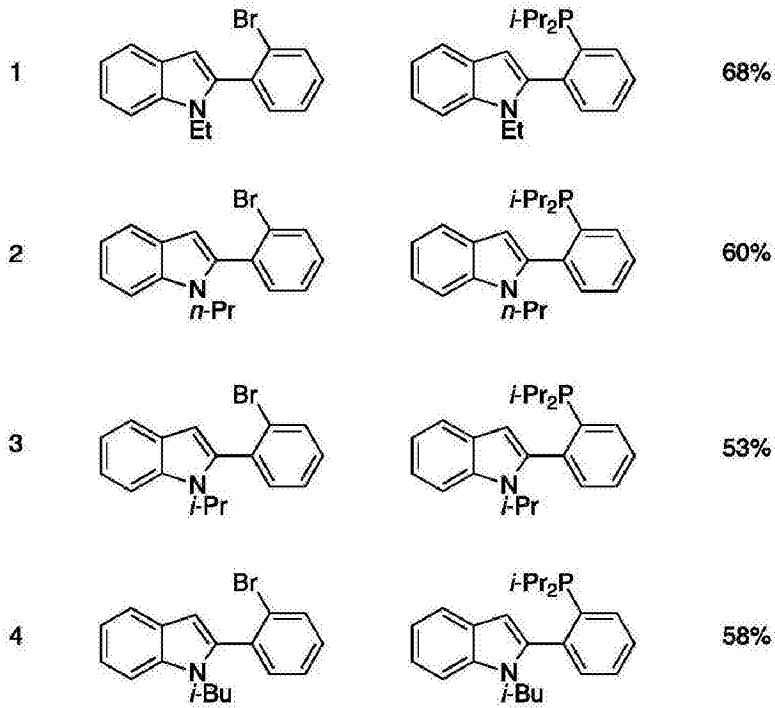
[0040] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,称入2-(2-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶(8mmol),在通氮气情况下加入20毫升新蒸四氢呋喃,搅拌均匀。混合物冷却至 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 后加入正丁基锂(8.8mmol),反应0.5-2小时。再加入已混合的2.1毫升二异丙基氯化膦(8.8mmol)和5毫升新蒸四氢呋喃。慢慢升至室温反应12-28小时。减压抽走所有溶剂,用冷乙醇/甲醇混合物洗两次,得白色粉末状纯产物2-(2-(二异丙基膦)苯基)-1-烷基-1H-吡啶,分离收率如下表2。



[0042] 表二2-(2-(二异丙基膦)苯基)-1-烷基-1H-吡啶的合成

[0043]

序号	原料 (吡啶中间体)	产物 (吡啶膦配体)	分离产率(%)
----	------------	------------	---------

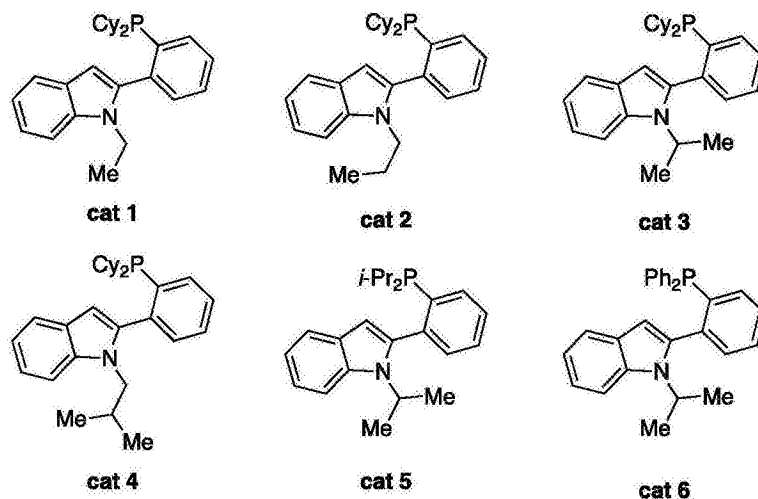


[0045] R为其他烷基取代,R' 为其他二取代磷,R''为甲基,或者C₂-C₁₀的烷基、或者甲基甲氧基的(2-二取代磷苯基)-1-烷基-4,5,6,7-取代基-吲哚骨架磷配体的合成用2-(2'-溴苯基)-1H-4,5,6,7-取代基-吲哚和相应的烷基溴化物和二取代氯磷为原料,按合成实例一、实例二、实例三、实例四、实例五或实例六相同的方法。

[0046] 实施例七

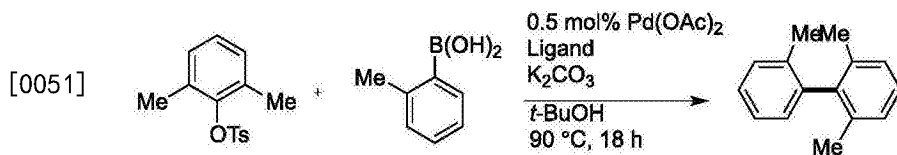
[0047] (2-二取代磷苯基)-1-烷基-吲哚磷配体在催化高位阻的铃木(Suzuki)交叉偶联反应中的应用。

[0048] 1、本发明(2-二取代磷苯基)-1-烷基-吲哚磷配体的几种代表性的催化剂催化铃木(Suzuki)交叉偶联反应



[0050] 在20mL Schlenk管中,加入醋酸钯(0.00224克,0.01mmol)加磷配体(钯:磷配体比例为2.0mol%:8.0mol%),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2mL新蒸馏的二氯甲烷,边加边搅拌均匀10分钟以形成钯络合物。利用气密针筒在

此储备溶液中抽出0.2-1.0mL钯络合物溶液至另一支受氮气保护的Schlenk管中,并加入三乙胺(0.1mL)。将稀释的钯络合物的溶液加热约1至2分钟直至溶剂开始沸腾,在室温下搅拌均匀5分钟。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2,6-二甲基苯基4-甲基苯磺酸(0.5mmol),2-甲基苯硼酸(1.0mmol-3.0mmol)和无水碳酸钾(1.5mmol-5mmol)。将体系置换为氮气氛围,最后加入新蒸馏的叔丁醇(1.5-3.0mL),在室温下连续搅拌5分钟。将Schlenk管置于预热60°C-110°C的油浴中反应18-36小时。在反应完成后,将反应管冷却室温,停止反应,向体系加入约10毫升乙酸乙酯,将有机层进行气相色谱分析,并检测确定偶联产物的产率。

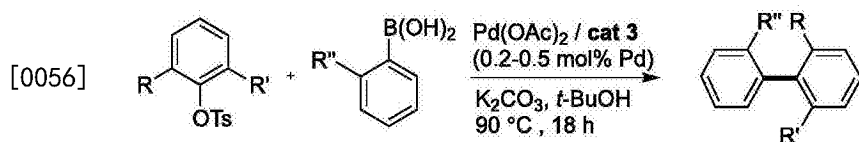


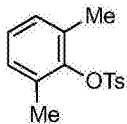
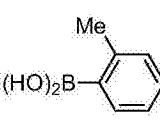
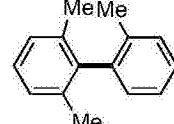
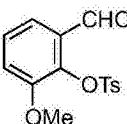
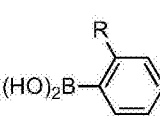
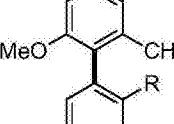
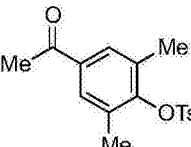
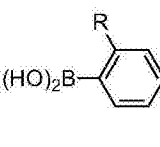
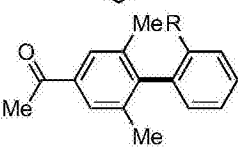
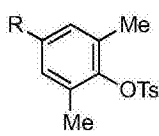
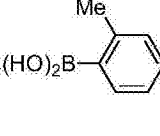
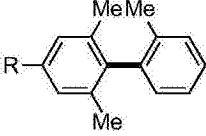
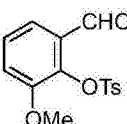
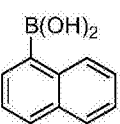
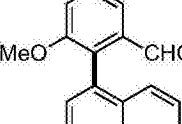
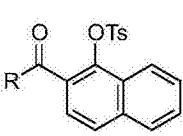
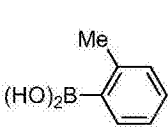
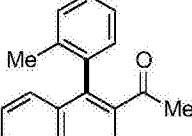
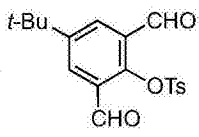
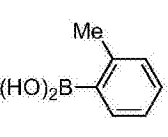

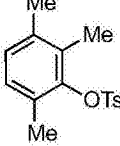
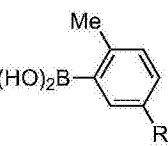
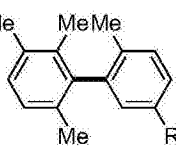
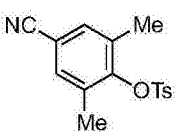
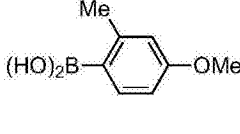
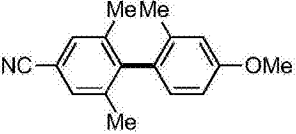
序号	催化剂膦配体	产率(%)
1	cat 1	61
2	cat 2	62
[0052] 3	cat 3	84
4	cat 4	75
5	cat 5	20
6	cat 6	8

[0053] 从表中可以看出各种2-(2-(二环己基膦基)苯基)-1-烷基-1H-吡啶都能很好的催化该交叉偶联反应。

[0054] 2-(2-(二环己基膦基)苯基)-1-异丙基-1H-吡啶催化的高位阻取代苯基4-甲基苯磺酸与芳基硼酸的交叉偶联反应

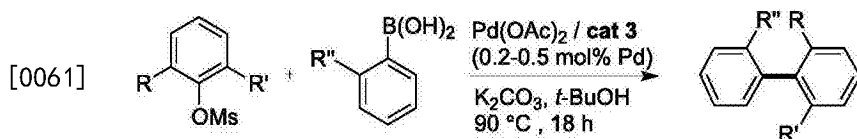
[0055] 在20mL Schlenk管中,加入醋酸钯(0.00224克,0.01mmol)加膦配体(钯:膦配体比例为2.0mol%:8.0mol%),再加入配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒,体系置换为氮气保护,加入2mL新蒸馏的二氯甲烷,边加边搅拌均匀10分钟以形成钯络合物。将获得的钯络合物溶液转移0.2或0.5mL至另一支受氮气保护的Schlenk管中,并加入三乙胺(0.1mL)。将稀释的钯络合物的溶液加热约1至2分钟直至溶剂开始沸腾,在室温下搅拌均匀5分钟。然后在高真空条件下除去体系中的溶剂。随后在通氮气的情况下加入2,6-取代苯基4-甲基苯磺酸(0.5mmol),2-取代苯硼酸(1.0mmol-3.0mmol)和无水碳酸钾(1.5mmol-5.0mmol)。最后新蒸馏的叔丁醇(1.5-3.0mL),在室温下连续搅拌5分钟。然后将Schlenk管置于预热60°C-110°C的油浴中反应18小时。在反应完成后,将反应管冷却至室温,停止反应,向体系中加入约10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10毫升乙酸乙酯萃取,合并有机相,硅胶柱层析得交叉偶联产物。

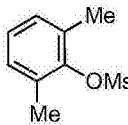
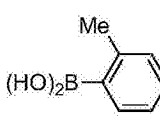
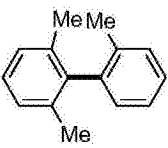
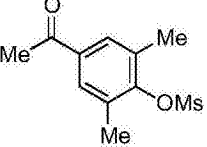
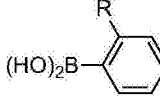
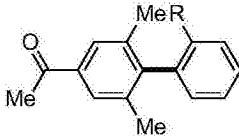
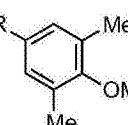
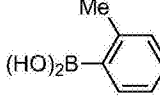
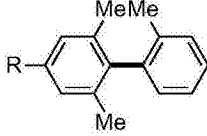
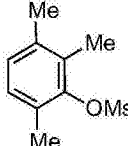
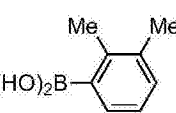
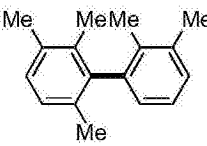
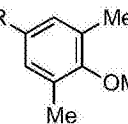
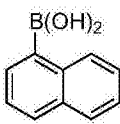
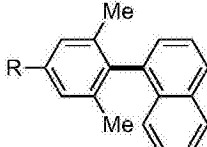
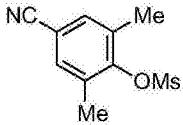
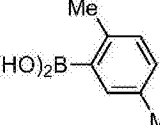
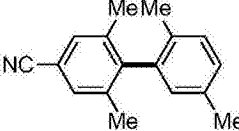


[0057]	序号	原料	芳基硼酸	产物	钯用量 (mol%)	分离产率 (%)	
	1				0.5	83	
	2				R = Me	0.5	94
	3				R = Ph	0.5	60
	4				R = OMe	0.5	87
	5				R = Me	0.2	94
	6				R = F	0.5	71
	7				R = Me	0.5	86
	8				R = CN	0.5	83
	9				R = Ph	0.5	70
	10				R = CHO	0.5	61
[0058]	11				0.2	90	
	12				R = Me	0.2	77
	13				R = OMe	0.5	86
	14				0.2	40	
	15				R = Me	0.5	87
	16				R = H	0.5	71
	17				0.5	85	

[0059] 3、2-(2-(二环己基膦基)苯基)-1-异丙基-1H-吡咯催化的高位阻取代苯基甲磺酸苯酯与芳基硼酸的交叉偶联反应

[0060] 在20mL Schlenk管中,加入醋酸钯(0.00224克,0.01mmol)和膦配体(钯:膦配体比例为2.0mol%:8.0mol%),再加入聚四氟乙烯涂层保护的磁力搅拌棒,体系置换为氮气,加入2mL新蒸馏的二氯甲烷,边加边搅拌均匀10分钟以形成钯络合物。将获得的钯络合物溶液转移0.2或0.5mL至另一支受氮气保护的Schlenk管中,并加入三乙胺(0.1mL)。将稀释的钯络合物溶液加热约1至2分钟直至溶剂开始沸腾,在室温下搅拌均匀5分钟。然后在高真空条件下除去体系中的溶剂。随后在通氮气的情况下加入2,6-二取代苯基甲磺酸苯酯(0.5mmol),2-取代苯硼酸(1.0mmol-3.0mmol)和无水碳酸钾(1.5mmol-5.0mmol)。最后新蒸馏的叔丁醇(1.5mL),在室温下连续搅拌5分钟。然后将Schlenk管置于预热60°C-110°C的油浴中反应18小时。在反应完成后,将反应管冷却室温,停止反应,向体系加入约10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10毫升乙酸乙酯萃取,合并有机相。硅胶柱层析得交叉偶联产物。

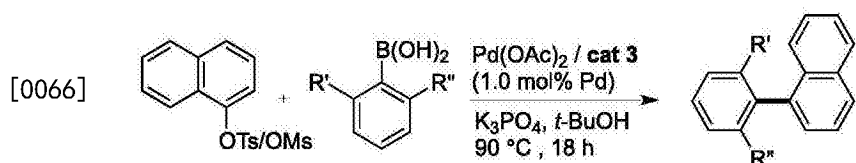


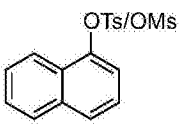
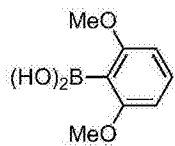
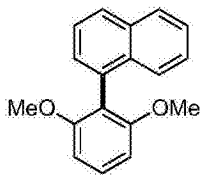
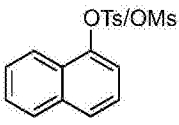
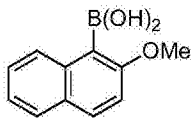
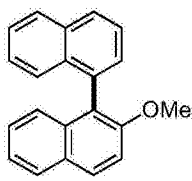
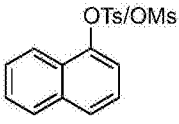
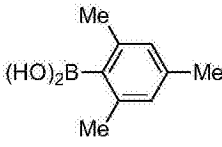
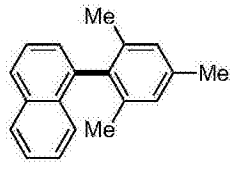
序号	原料	芳基硼酸	产物	钯用量 (mol%)	分离 产率 (%)	
1				0.5	81	
2				R = Me	0.2	92
3				R = Et	0.2	87
4				R = OMe	0.5	82
5				R = F	0.5	86
6				R = Me	0.5	81
7				R = Ph	0.5	80
8				0.5	82	
9				R = Me	0.5	66
10				R = Ph	0.5	90
11				0.5	78	

[0063] 4、2-(2-(二环己基膦基)苯基)-1-异丙基-1H-咪唑催化的高位阻取代苯基磺酸盐与芳基硼酸的

[0064] 交叉偶联反应

[0065] 在20mL Schlenk管中,加入醋酸钯(0.00224克,0.01mmol)和膦配体(钯:膦配体比例为2.0mol%:8.0mol%),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2mL新蒸馏的二氯甲烷,边加边搅拌均匀10分钟以形成钯络合物。将获得的钯络合物溶液转移1.0或1.5mL至另一支受氮气保护的Schlenk管中,并加入三乙胺(0.1mL)。将稀释的钯络合物的溶液加热约1至2分钟直至溶剂开始沸腾,在室温下搅拌均匀5分钟。然后在高真空下除去体系中溶剂。随后在通氮气的情况下加入2-取代苯基-4-磺酸盐(0.5mmol),2,6-二取代苯硼酸(1.0mmol-3.0mmol)和无水碳酸钾(1.5mmol-5.0mmol)。最后新蒸馏的叔丁醇(1.5-3.0mL),在室温下连续搅拌5分钟。然后将Schlenk管置于预热60°C-110°C的油浴中反应18小时。在反应完成后,将反应管冷却室温,停止反应,向体系加入约10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10毫升乙酸乙酯萃取,合并有机相,硅胶柱层析得交叉偶联产物。



序号	原料	芳基硼酸	产物	分离产率(%)
1				88 (OTs) 87 (OMs)
2				85 (OTs) 89 (OMs)
3				86 (OTs) 89 (OMs)