



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101952298 B

(45) 授权公告日 2015.06.17

(21) 申请号 200880126921.5

(22) 申请日 2008.12.12

(30) 优先权数据

61/013174 2007.12.12 US

61/087368 2008.08.08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010.08.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/086651 2008.12.12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/076622 EN 2009.06.18

(73) 专利权人 麻省理工学院

地址 美国麻萨诸塞州

(72) 发明人 S·L·布赫瓦德 B·P·富斯

D·S·萨里

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李进 艾尼瓦尔

(51) Int. Cl.

C07F 9/02(2006.01)

(56) 对比文件

JP 特开平 5-97880 A, 1993.04.20,

US 2003/0163003 A1, 2003.08.28,

US 2006/0173186 A1, 2006.08.03,

US 2006/0173186 A1, 2006.08.03,

Bradley O. Ashburn et al.,

Synthesis of Tetra-ortho-substituted,
Phosphorus-Containing and

Carbonyl-Containing Biaryls Utilizing
a Diels-Alder Approach. 《J. Am. Chem.
Soc.》.2007, 第129卷(第29期),

Bradley O. Ashburn et al.,

Synthesis of Tetra-ortho-substituted,
Phosphorus-Containing and

Carbonyl-Containing Biaryls Utilizing
a Diels-Alder Approach. 《J. Am. Chem.
Soc.》.2007, 第129卷(第29期),

Frédéric R. Leroux et al., A Practical
Transition Metal-Free Aryl-Aryl Coupling
Method :Arynes as Key Intermediates. 《Adv.
Synth. Catal.》.2007, 第349卷

审查员 金英

权利要求书13页 说明书104页 附图14页

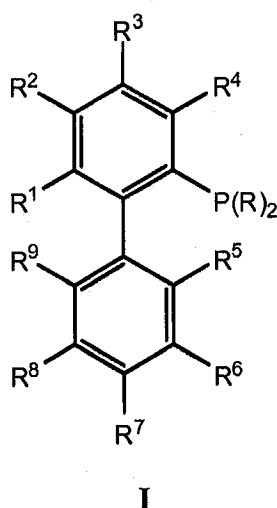
(54) 发明名称

用于过渡金属催化的交联偶合反应的配体及其使用方法

(57) 摘要

本文公开过渡金属的配体,所述配体可用于各种过渡金属催化的碳-杂原子和碳-碳成键反应。公开的方法改良过渡金属催化反应的许多特征,包括合适底物的范围、催化剂转换数、反应条件和效能。例如,在过渡金属催化的交联偶合反应中已实现改良。

1. 由 I 代表的配体：



其中

R 每次出现时独立选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基, 其中各 (C₆-C₁₀) 芳基任选被 (C₁-C₁₀) 烷基、卤素或 -CF₃ 取代;

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 每次出现时独立选自氢、卤素、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、-Si(R¹¹)₃;

R⁵ 和 R⁹ 每次出现时独立选自氢、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、杂环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基、杂芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 (C₁-C₁₀) 烷基、杂芳基 (C₁-C₁₀) 烷基、-Si(R¹¹)₃;

R⁷ 每次出现时独立选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、杂环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基、杂芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 (C₁-C₁₀) 烷基、杂芳基 (C₁-C₁₀) 烷基、-Si(R¹¹)₃;

R⁶ 和 R⁸ 是氢;

或者 R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 或 R⁹ 中任何相邻两者与它们结合的碳一起形成 5- 或 6- 元芳环或杂芳环;

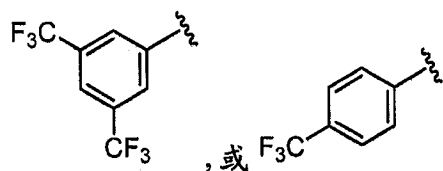
R¹¹ 每次出现时独立选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、杂环烷基;

杂环烷基和杂芳基是具有 1-4 个杂原子的 3-10 元环; 和

配体为非手性, 或者为手性时是单种立体异构体或立体异构体混合物,

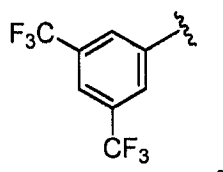
其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 中至少两个是 -OR¹¹。

2. 权利要求 1 的配体, 其中 R 是 Cy、i-Pr、C₅H₁₁、Me、Et、1- 金刚烷基、t-Bu、

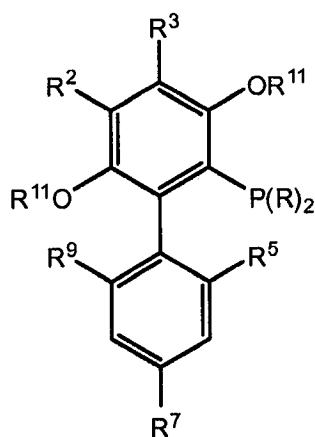


3. 权利要求 1 的配体, 其中 R 是 Cy。

4. 权利要求 1 的配体, 其中 R 是



5. 权利要求 1 的配体, 其中 R 是 t-Bu。
6. 权利要求 1 的配体, 其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$ 。
7. 权利要求 1 的配体, 其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是烷基。
8. 权利要求 1 的配体, 其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。
9. 权利要求 1 的配体, 其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me。
10. 权利要求 1 的配体, 其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^1 是 -OMe 或 -Oi-Pr; R^4 是 -Oi-Pr。
11. 权利要求 1 的配体, 其中 R^2 和 R^3 是 $-OR^{11}$ 。
12. 权利要求 1 的配体, 其中 R^2 和 R^3 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是烷基。
13. 权利要求 1 的配体, 其中 R^2 和 R^3 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。
14. 权利要求 1 的配体, 其中 R^2 和 R^3 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me。
15. 权利要求 1 的配体, 其中 R^2 和 R^4 是 $-OR^{11}$ 。
16. 权利要求 1 的配体, 其中 R^2 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是烷基。
17. 权利要求 1 的配体, 其中 R^2 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。
18. 权利要求 1 的配体, 其中 R^2 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me。
19. 权利要求 1 的配体, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 是烷基。
20. 权利要求 1 的配体, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。
21. 权利要求 1 的配体, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 是 Me。
22. 权利要求 1 的配体, 其中 R^5 、 R^7 和 R^9 是烷基。
23. 权利要求 1 的配体, 其中 R^5 、 R^7 和 R^9 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。
24. 权利要求 1 的配体, 其中 R^5 、 R^7 和 R^9 是 i-Pr。
25. 由 II 代表的配体:



II

其中

R 每次出现时独立选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基, 其中各 (C_6-C_{10}) 芳基任选被 (C_1-C_{10}) 烷基、卤素或 $-CF_3$ 取代;

R^2 和 R^3 每次出现时独立选自氢、卤素、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、-

Si(R¹¹)₃;

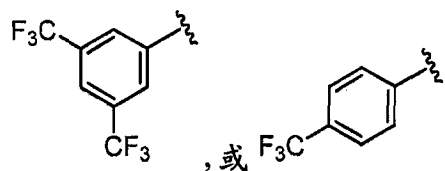
R⁵、R⁷和 R⁹每次出现时独立选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、杂环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基、杂芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 (C₁-C₁₀) 烷基、杂芳基 (C₁-C₁₀) 烷基、-Si(R¹¹)₃;

R¹¹每次出现时独立选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、杂环烷基;

杂环烷基和杂芳基是具有 1-4 个杂原子的 3-10 元环;和

配体为非手性,或者为手性时是单种立体异构体或立体异构体混合物。

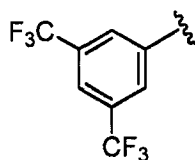
26. 权利要求 25 的配体,其中 R 是 Cy、i-Pr、C₅H₁₁、Me、Et、1- 金刚烷基、t-Bu、



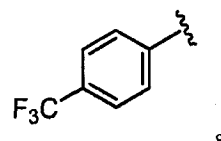
27. 权利要求 25 的配体,其中 R 是 Cy。

28. 权利要求 25 的配体,其中 R 是 1- 金刚烷基。

29. 权利要求 25 的配体,其中 R 是



30. 权利要求 25 的配体,其中 R 是



31. 权利要求 25 的配体,其中 R 是 t-Bu。

32. 权利要求 25 的配体,其中 R¹¹是烷基。

33. 权利要求 25 的配体,其中 R¹¹是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

34. 权利要求 25 的配体,其中一处出现的 R¹¹是 Me;一处出现的 R¹¹是 i-Pr。

35. 权利要求 25 的配体,其中 R¹¹是 Me。

36. 权利要求 25 的配体,其中 R¹¹是 i-Pr。

37. 权利要求 25 的配体,其中 R²和 R³是 -OR¹¹。

38. 权利要求 25 的配体,其中 R²和 R³是 -OR¹¹;R¹¹是烷基。

39. 权利要求 25 的配体,其中 R²和 R³是 -OR¹¹;R¹¹是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

40. 权利要求 25 的配体,其中 R²和 R³是 -OR¹¹;R¹¹是 Me。

41. 权利要求 25 的配体,其中 R²和 R³是烷基。

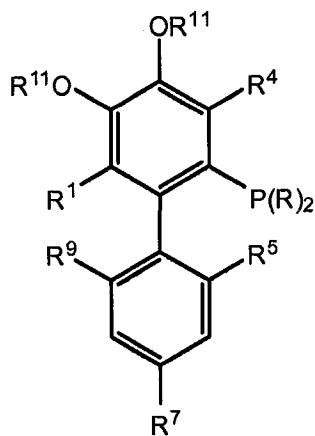
42. 权利要求 25 的配体,其中 R²和 R³是 Me。

43. 权利要求 25 的配体,其中 R⁵、R⁷和 R⁹是烷基。

44. 权利要求 25 的配体,其中 R⁵、R⁷和 R⁹是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

45. 权利要求 25 的配体,其中 R⁵、R⁷和 R⁹是 i-Pr。

46. 由 III 代表的配体:



III

其中

R 每次出现时独立选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基, 其中各 (C₆-C₁₀) 芳基任选被 (C₁-C₁₀) 烷基、卤素或 -CF₃ 取代;

R¹ 和 R⁴ 每次出现时独立选自氢、卤素、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、-Si(R¹¹)₃;

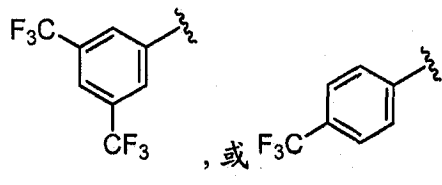
R⁵、R⁷ 和 R⁹ 每次出现时独立选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、杂环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基、杂芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 (C₁-C₁₀) 烷基、杂芳基 (C₁-C₁₀) 烷基、-Si(R¹¹)₃;

R¹¹ 每次出现时独立选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、杂环烷基;

杂环烷基和杂芳基是具有 1-4 个杂原子的 3-10 元环; 和

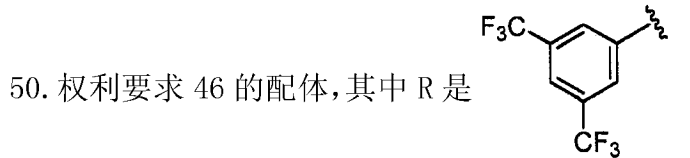
当配体为手性时, 是立体异构体混合物或单种对映体。

47. 权利要求 46 的配体, 其中 R 是 Cy、i-Pr、C₅H₁₁、Me、Et、1- 金刚烷基、t-Bu、

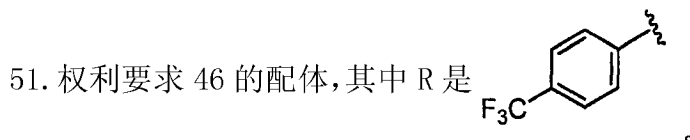


48. 权利要求 46 的配体, 其中 R 是 Cy。

49. 权利要求 46 的配体, 其中 R 是 1- 金刚烷基。



50. 权利要求 46 的配体, 其中 R 是



51. 权利要求 46 的配体, 其中 R 是

52. 权利要求 46 的配体, 其中 R¹¹ 是烷基。

53. 权利要求 46 的配体, 其中 R¹¹ 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

54. 权利要求 46 的配体, 其中 R¹¹ 是 Me。

55. 权利要求 46 的配体, 其中 R¹ 和 R⁴ 是 -OR¹¹。

56. 权利要求 46 的配体, 其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是烷基。

57. 权利要求 46 的配体, 其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

58. 权利要求 46 的配体, 其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me。

59. 权利要求 46 的配体, 其中 R^1 和 R^4 是烷基。

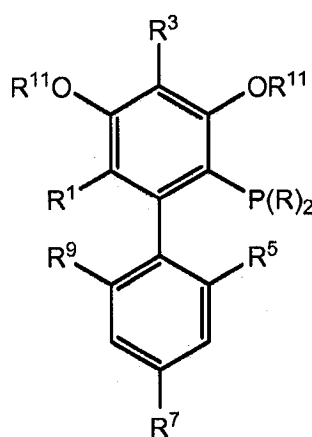
60. 权利要求 46 的配体, 其中 R^1 和 R^4 是 Me。

61. 权利要求 46 的配体, 其中 R^5 、 R^7 和 R^9 是烷基。

62. 权利要求 46 的配体, 其中 R^5 、 R^7 和 R^9 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

63. 权利要求 46 的配体, 其中 R^5 、 R^7 和 R^9 是 i-Pr。

64. 由 IV 代表的配体:



IV

其中

R 每次出现时独立选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基, 其中各 (C_6-C_{10}) 芳基任选被 (C_1-C_{10}) 烷基、卤素或 $-CF_3$ 取代;

R^1 和 R^3 每次出现时独立选自氢、卤素、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-Si(R^{11})_3$;

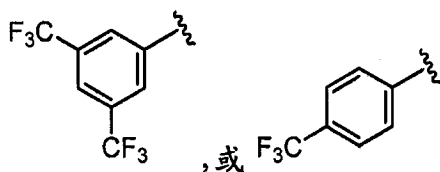
R^5 、 R^7 和 R^9 每次出现时独立选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、杂环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、杂芳基、 (C_6-C_{10}) 芳基 (C_1-C_{10}) 烷基、杂芳基 (C_1-C_{10}) 烷基、 $-Si(R^{11})_3$;

R^{11} 每次出现时独立选自 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、杂环烷基;

杂环烷基和杂芳基是具有 1-4 个杂原子的 3-10 元环; 和

当配体为手性时, 是立体异构体混合物或单种对映体。

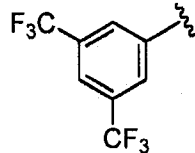
65. 权利要求 64 的配体, 其中 R 是 Cy、i-Pr、 C_5H_{11} 、Me、Et、1-金刚烷基、t-Bu、



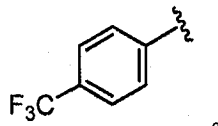
66. 权利要求 64 的配体, 其中 R 是 Cy。

67. 权利要求 64 的配体, 其中 R 是 1- 金刚烷基。

68. 权利要求 64 的配体, 其中 R 是



69. 权利要求 64 的配体, 其中 R 是



70. 权利要求 64 的配体, 其中 R 是 t-Bu。

71. 权利要求 64 的配体, 其中 R¹¹ 是烷基。

72. 权利要求 64 的配体, 其中 R¹¹ 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

73. 权利要求 64 的配体, 其中 R¹¹ 是 Me。

74. 权利要求 64 的配体, 其中 R¹ 和 R³ 是 -OR¹¹。

75. 权利要求 64 的配体, 其中 R¹ 和 R³ 是 -OR¹¹; R¹¹ 是烷基。

76. 权利要求 64 的配体, 其中 R¹ 和 R³ 是 -OR¹¹; R¹¹ 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

77. 权利要求 64 的配体, 其中 R¹ 和 R³ 是 -OR¹¹; R¹¹ 是 Me。

78. 权利要求 64 的配体, 其中 R¹ 和 R³ 是烷基。

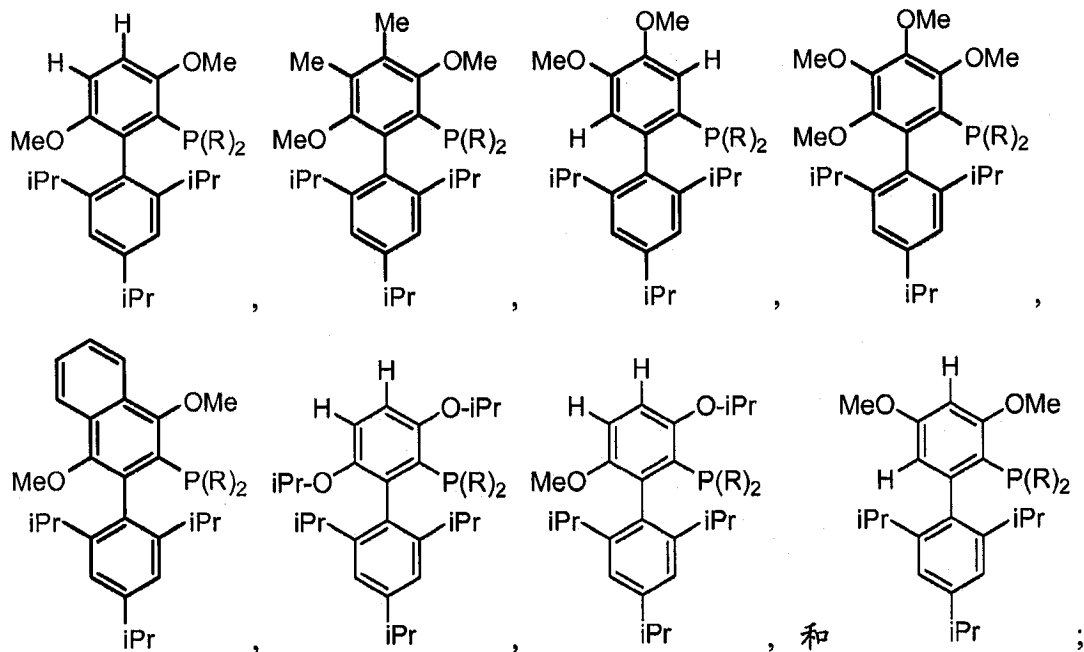
79. 权利要求 64 的配体, 其中 R¹ 和 R³ 是 Me。

80. 权利要求 64 的配体, 其中 R⁵、R⁷ 和 R⁹ 是烷基。

81. 权利要求 64 的配体, 其中 R⁵、R⁷ 和 R⁹ 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

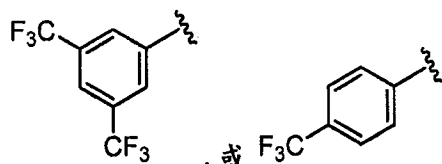
82. 权利要求 64 的配体, 其中 R⁵、R⁷ 和 R⁹ 是 i-Pr。

83. 一种配体, 所述配体选自:



其中 R 每次出现时独立选自 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基, 其中各 (C₆-C₁₀) 芳基任选被 (C₁-C₁₀) 烷基、卤素或 -CF₃ 取代。

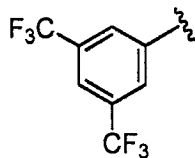
84. 权利要求 83 的配体, 其中 R 是 Cy、i-Pr、C₅H₁₁、Me、Et、1- 金刚烷基、t-Bu、



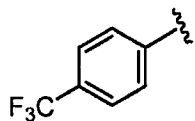
85. 权利要求 83 的配体, 其中 R 是 Cy。

86. 权利要求 83 的配体, 其中 R 是 1- 金刚烷基。

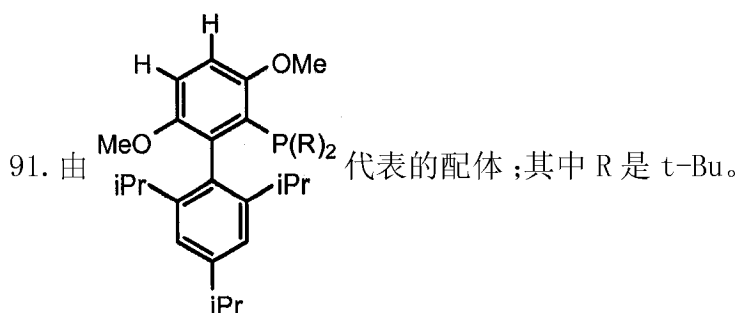
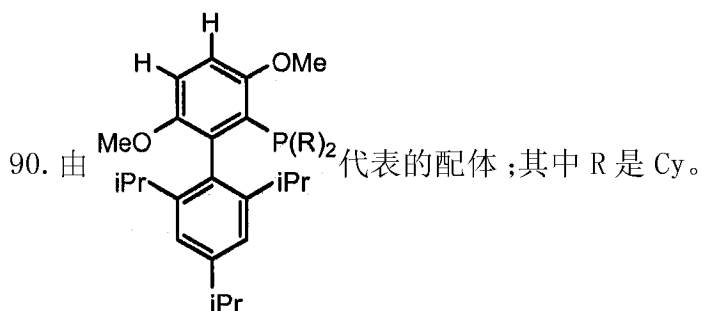
87. 权利要求 83 的配体, 其中 R 是



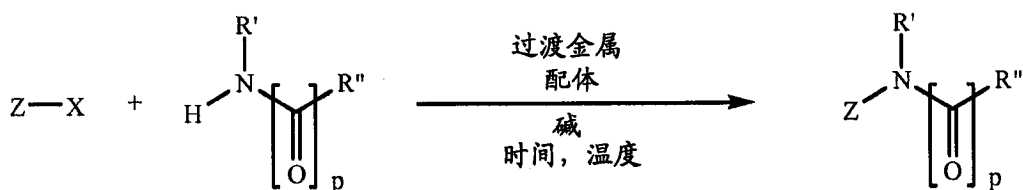
88. 权利要求 83 的配体, 其中 R 是



89. 权利要求 83 的配体, 其中 R 是 t-Bu。



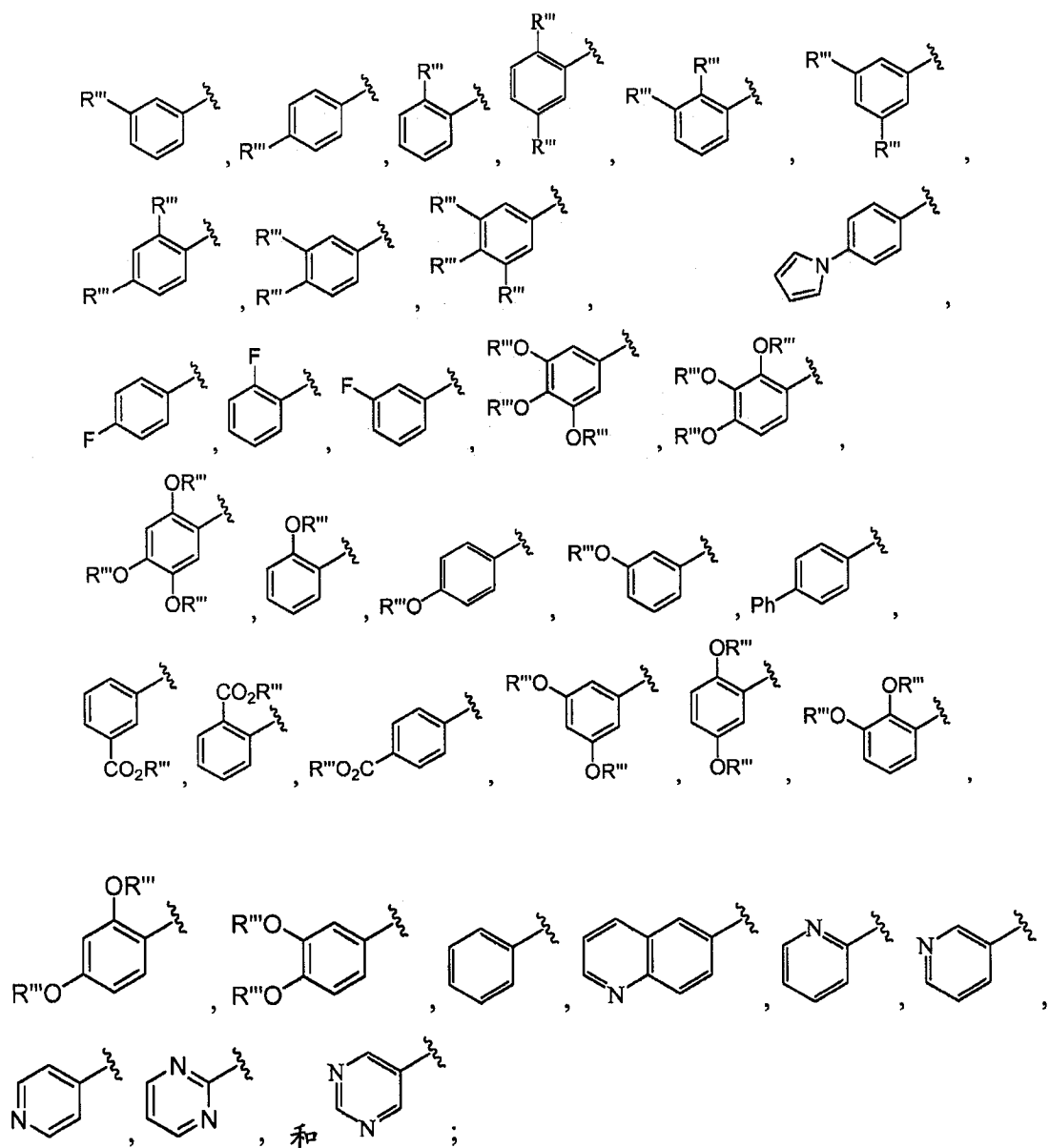
92. 由流程 1 代表的方法 :



流程 1

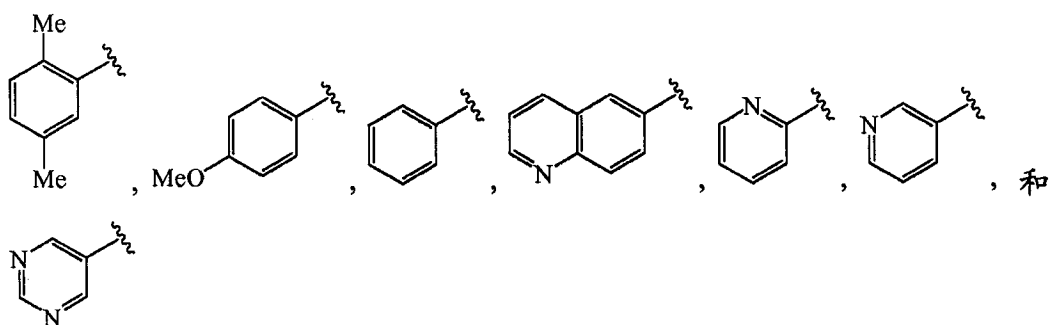
其中, 每次出现时独立是,

Z 选自 :

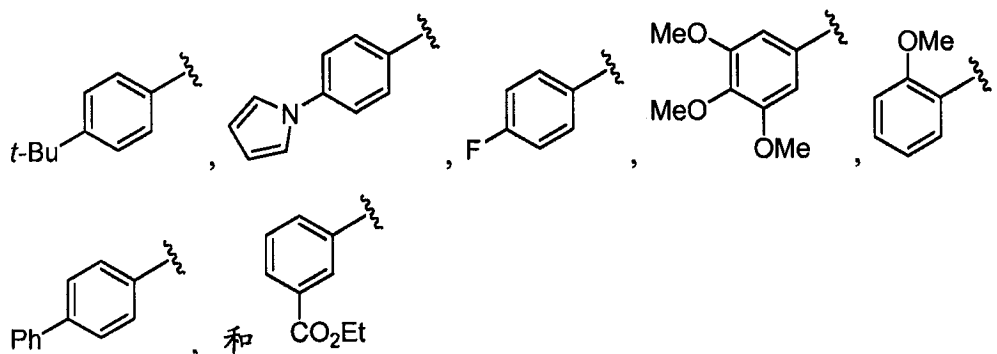


X 选自 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、Cl、Br 和 I；

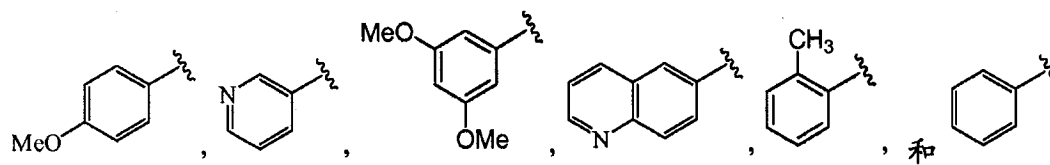
R' 和 R'' 每次出现时独立选自：



96. 权利要求 92 的方法, 其中 Z 选自:



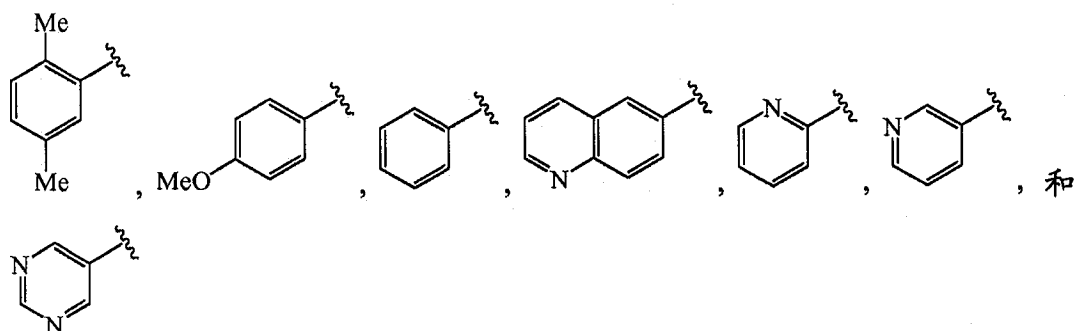
97. 权利要求 92 的方法, 其中 Z 选自:



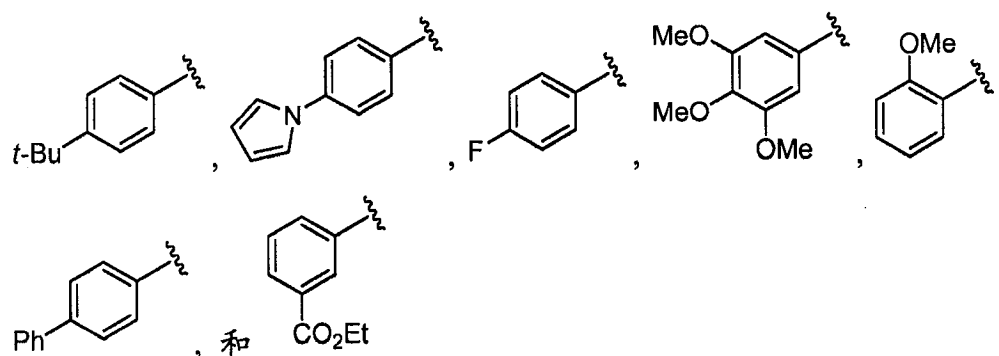
98. 权利要求 92 的方法, 其中 X 是 Cl。

99. 权利要求 92 的方法, 其中 X 是 OS(O)₂CH₃。

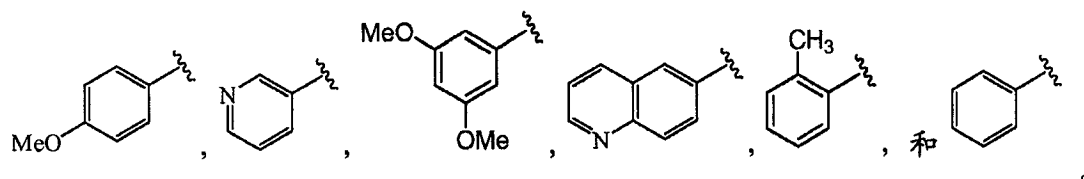
100. 权利要求 92 的方法, 其中 X 是 Cl; Z 选自:



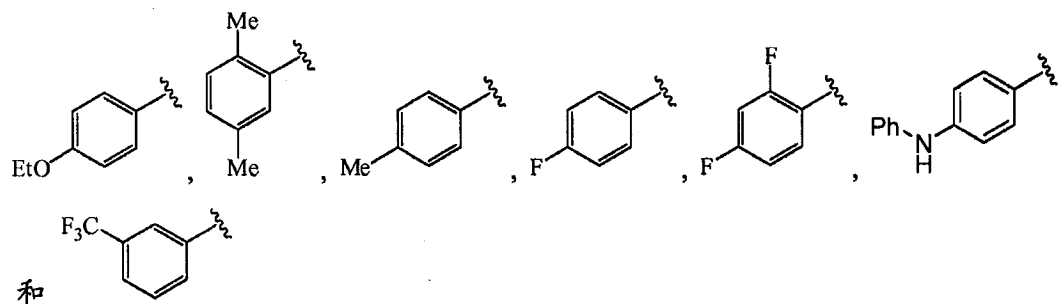
101. 权利要求 92 的方法, 其中 X 是 OS(O)₂CH₃; Z 选自:



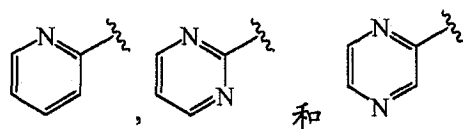
102. 权利要求 92 的方法, 其中 X 是 Cl; Z 选自:



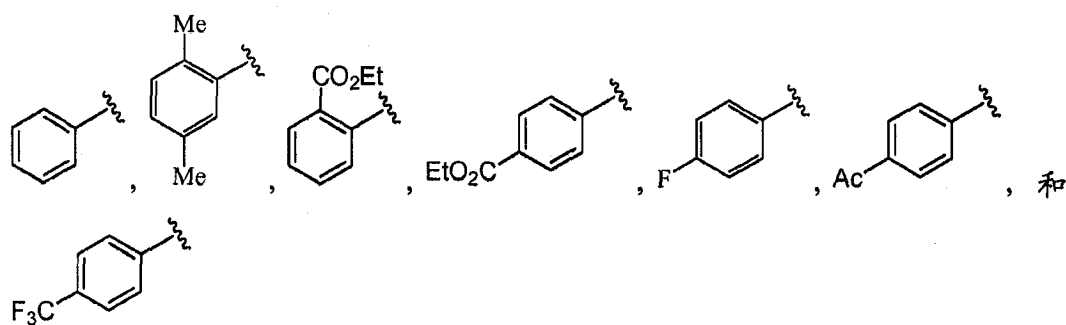
103. 权利要求 92 的方法, 其中 R' 选自:



104. 权利要求 92 的方法, 其中 R' 选自:



105. 权利要求 92 的方法, 其中 R' 选自:

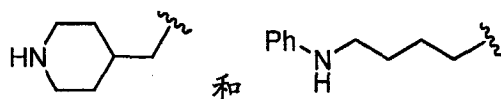


106. 权利要求 92 的方法, 其中 R' 是烷基、芳烷基、氨基烷基或杂环基烷基。

107. 权利要求 92 的方法, 其中 R' 选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基

和苄基。

108. 权利要求 92 的方法, 其中 R' 选自

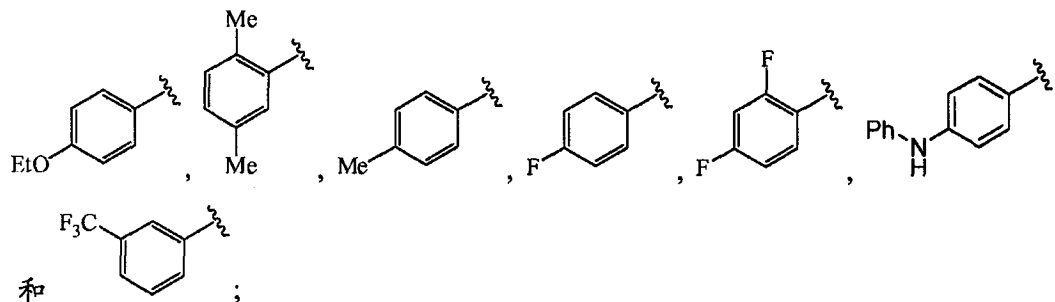


109. 权利要求 92 的方法, 其中 R' 是甲基。

110. 权利要求 92 的方法, 其中 R' 是己基。

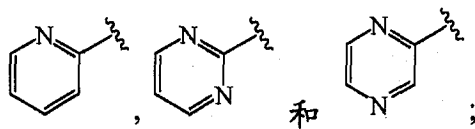
111. 权利要求 92 的方法, 其中 R' 是苄基。

112. 权利要求 92 的方法, 其中 R' 选自:



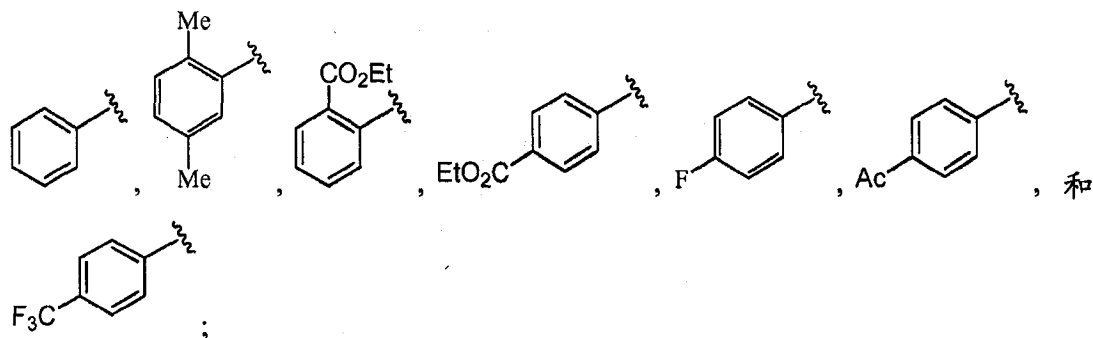
R'' 是氢;p 是 0。

113. 权利要求 92 的方法, 其中 R' 选自:



R'' 是氢;p 是 0。

114. 权利要求 92 的方法, 其中 R' 选自:

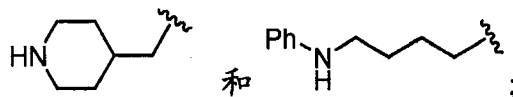


R'' 是氢;p 是 0。

115. 权利要求 92 的方法, 其中 R' 是烷基、芳烷基、氨基烷基或杂环基烷基; R'' 是氢; p 是 0。

116. 权利要求 92 的方法, 其中 R' 选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基和苄基; R'' 是氢;p 是 0。

117. 权利要求 92 的方法, 其中 R' 选自



R'' 是氢;p 是 0。

118. 权利要求 92 的方法, 其中 R' 是甲基; R'' 是氢; p 是 0。
119. 权利要求 92 的方法, 其中 R' 是己基; R'' 是氢; p 是 0。
120. 权利要求 92 的方法, 其中 R' 是苄基; R'' 是氢; p 是 0。
121. 权利要求 92 的方法, 其中 R' 是氢。
122. 权利要求 92 的方法, 其中 R'' 是甲基。
123. 权利要求 92 的方法, 其中 R'' 是苯基。
124. 权利要求 92 的方法, 其中 R' 和 $(C=O)_pR''$ 一起形成 5-元环, 包括与 R' 和 $(C=O)_pR''$ 键合的氮; p 是 1。
125. 权利要求 92 的方法, 其中 R' 和 $(C=O)_pR''$ 一起是 $-(C=O)_pCH_2CH_2CH_2-$; p 是 1。
126. 权利要求 92-125 中任一项的方法, 其中过渡金属是钯。
127. 权利要求 92-126 中任一项的方法, 其中与 Z-X 的量相比, 过渡金属为 0.001-10mol%。
128. 权利要求 92-126 中任一项的方法, 其中与 Z-X 的量相比, 过渡金属为 0.01-1mol%。
129. 权利要求 92-128 中任一项的方法, 其中碱是 NaOt-Bu、 K_2CO_3 或 K_3PO_4 。
130. 权利要求 92-129 中任一项的方法, 其中时间段为 30 分钟-4 小时。
131. 权利要求 92-129 中任一项的方法, 其中时间段为 30 分钟-2 小时。
132. 权利要求 92-129 中任一项的方法, 其中时间段为 1 小时。
133. 权利要求 92-132 中任一项的方法, 其中温度为 23°C。
134. 权利要求 92-132 中任一项的方法, 其中温度为 80°C。
135. 权利要求 92-132 中任一项的方法, 其中温度为 110°C。
136. 权利要求 92-135 中任一项的方法, 还包含溶剂。
137. 权利要求 136 的方法, 其中所述溶剂是醚或醇。
138. 权利要求 136 的方法, 其中所述溶剂是 Bu_2O 、二氧六环或 t-BuOH。

用于过渡金属催化的交联偶合反应的配体及其使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2007 年 12 月 12 日提交的美国临时专利申请序列号 61/013,174 和 2008 年 8 月 8 日提交的美国临时专利申请序列号 61/087,368 的优先权。

[0003] 政府支持

[0004] 本发明在由国立卫生院颁发的资助号 GM058160 的政府支持下进行。政府对本发明具有一定的权利。

[0005] 背景

[0006] 过渡金属催化剂络合物在许多化学领域包括聚合物和药物的制备中发挥重要作用。催化剂络合物的性质既受金属特性影响,也受与金属原子缔合的配体特性的影响。例如,配体的结构特征可影响反应速率、区域选择性和立体选择性。预计庞大的配体可减慢反应速率;预计吸电子配体在偶合反应中可减慢至金属中心的氧化加成和加速从金属中心的还原性消除;相反,预计富电子配体在偶合反应中可加速至金属中心的氧化加成和减慢从金属中心的还原性消除。

[0007] 在许多情况下,公认的偶合反应机制中氧化加成步骤被认为是限速步骤。因此,对于催化系统的增加氧化加成步骤速率的调节整体上应增加总反应速率。另外,当所有其它因素相等时,已知过渡金属催化剂对芳基卤的碳-卤素键氧化加成的速率随着卤化物从碘化物到溴化物到氯化物的变化而下降。因为这个事实,更稳定、更低分子量和可以说更容易获得的反应性有机卤化物成员-氯化物-通常是传统过渡金属催化的偶合反应等的最差底物。虽然溴化物已经通常是可接受的底物,但通常需要更高温度、更长反应时间和得到更低收率产物。

[0008] 形成碳-碳键的金属催化交联偶合法具有先进的有机合成方式。A., de Meijere, F. Diederich, Eds. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (金属催化的交联偶合反应), Vol. 2: Wiley-VCH, Weinheim, 2004。Suzuki-Miyaura 偶合是形成碳-碳键的优良方法之一,已用于多种合成尝试。N., Miyaura, *Topics in Current Chem.* 2002, 219, 11; 和 A. Suzuki, *Organomet. Chem.* 1999, 576, 147。最近报道了在非常广泛的范围内显示高活性的催化剂系统。T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4685; T. E. Barder, S. L. Buchwald *Org. Lett.* 2004, 6, 2649; S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald *Angew. Chem.* 2004, 116, 1907; 和 S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 1871。此外,已公开在芳基氯/甲苯磺酸酯和末端炔的无铜 Sonogashira 偶合中提供优良反应性的催化剂系统。D. Gelman, S. L. Buchwald *Angew. Chem.* 2003, 115, 6175; 和 D. Gelman, S. L. Buchwald *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5993。但是,只有在反应过程中缓慢加入炔时这种催化剂系统才成功地用于偶合芳基炔。该事实可能是由于在催化剂的存在下较高浓度炔的竞争性非产出性寡聚作用的缘故。而且,已公开用于水溶性芳基氯的偶合和将难以偶合的配偶子 (partner) 在水性条件中组合的催化剂系统和反应条件。Buchwald, S. et al., 2006 年 1 月 9 日提交的美国专利申请序列号 11/328,426,其通过引用全部结合到本文中。

[0009] 钯催化的 C-N 交联偶合反应在工业和学术上都是重要的方法。Schlummer, B. ;Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* 2004, 346, 1599 ;Jiang, L. ;Buchwald, S. L. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Eds. :deMeijere, A. ;Diederich, F.), 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2004 ;Hartwig, J. F. *Synlett* 2006, 1283. 最近几年, 已研究钯催化的胺与芳基卤或芳基磺酸酯偶合。Muci, A. R. ;Buchwald, S. L. *Top. Curr. Chem.* 2002, 219, 131 ;Yang, B. H. ;Buchwald, S. L. *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 125 ;Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1998, 37, 2047. 遗憾的是, 这些方法仍然受到不利限制, 但可用弱碱如磷酸钾或碳酸铯改善钯催化的 C-N 成键反应的底物范围。Old, D. W. et al, *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 9722 ;Wolfe, J. P. ;Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 6359. 虽然使用弱碱允许在反应中使用含酯、氰基、硝基和酮基的底物, 但含有醇、酚或酰胺官能团的芳基底物的反应仍然存在问题。见 Harris, M. H. et al. *Org. Lett.* 2002, 4, 2885. 尽管在本领域已有这些重要进展, 但仍存在显著的限制, 因而改良的方法将对该化学领域产生直接影响。Marion, N. ;Navarro, O. ;Mei, J. ;Stevens, E. D. ;Scott, N. M. ;Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 4101 ;Shen, Q. ;Shekhar, S. ;Stambuli, J. P. ;Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 1371 ;Rataboul, F. ;Zapf, A. ;Jackstell, R. ;Harkal, S. ;Riermeier, T. ;Monsees, A. ;Dingerdissen, U. ;Beller, M. *Chem. Eur. J.* 2004, 10, 2983.

[0010] 伯胺通过交联偶合反应的单芳基化也重要。虽然这种转化已长期用芳基溴进行, 最新进展已将该方法延伸至芳基氯。Wolfe, J. P. ;Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1144 ;Shen, Q. ;Ogata, T. ;Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 6586 ;Shen, Q. ;Shekhar, S. ;Stambuli, J. P. ;Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 1371. 但是, 尽管已获得这种成功, 挑战仍然存在, 包括甲胺的单芳基化, 这尚待描述。因为甲胺是最小的脂族伯胺, 因而最可能进行二芳基化, 所以甲胺是特别有挑战性的单芳基化偶合配偶子。

[0011] 由于其高稳定性、良好的原子经济和低成本, 芳基甲磺酸酯代表 C-N 交联偶合反应的重要底物种类。迄今为止, 尚未公开使这些材料胺化的方法。Percec, V. ;Golding, G. M. ;Smidrkal, J. ;Weichold, O. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 3447 ;Munday, R. H. ;Martinelli, J. R. ;Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 2754 ;So, M. C ;Zhou, Z. ;Lau, C ;Kwong, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, Early View. 但是, 已知芳基甲苯磺酸酯、苯磺酸酯和全氟丁磺酸酯的胺化反应。Anderson, K. W. ;Mendez-Perez, M. ;Priego, J. ;Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9563 ;Roy, A. H. ;Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 8704 ;Huang, X. ;Anderson, K. W. ;Zim, D. ;Jiang, L. ;Klapars, A. ;Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 6653. 最近, 证明取代联芳基单膦配体中的含膦芳烃可对催化反应中的实测反应性产生重要作用。Ikawa, T. ;Barder, T. E. ;Biscoe, M. R. ;Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 13001.

[0012] 但是, 仍然需要发展改良配体和反应条件 (如较低催化剂负载) 用于各种交联偶合反应。

[0013] 概述

[0014] 本发明一方面涉及过渡金属的配体。本发明第二方面涉及包含此类配体的催化剂在各种过渡金属催化的碳-杂原子和碳-碳成键反应中的用途。公开的方法改良了过渡金属催化反应的许多特征, 包括合适底物的范围、催化剂转换数、反应条件和效能。例如, 在过

渡金属催化的交联偶合反应中已实现显著的改良。

[0015] 附图简述

[0016] 图 1 描述本发明的选择配体,其中 R 每次出现时独立是例如 Cy(环己基)、i-Pr、C₅H₁₁、Me、Et 或 t-Bu。

[0017] 图 2 描述本发明配体的合成实施例。

[0018] 图 3 描述两种“基准”配体。

[0019] 图 4 描述用本发明配体在低催化剂负载下苯胺与芳基氯的交联偶合反应实施例。

[0020] 图 5 描述用本发明配体使杂芳胺与芳基氯和杂芳基氯交联偶合反应的实施例。

[0021] 图 6 描述用本发明配体使酰胺与芳基卤和杂芳基卤交联偶合反应的实施例。

[0022] 图 7 描述本发明的代表性配体、代表性“基准”配体和本发明的代表性预催化剂(precatalyst)。

[0023] 图 8 描述筛选用于苯胺与 4-叔丁基苯基甲磺酸酯偶合的一些配体和一些 Pd 源。

[0024] 图 9 描述可用芳基甲磺酸酯形成的二芳胺实例。

[0025] 图 10 描述评估一些用于甲胺芳基化的本发明配体。

[0026] 图 11 描述用本发明的代表性配体使甲胺进行单芳基化反应的实施例。

[0027] 图 12 描述用本发明的代表性配体以低催化剂负载和短反应时间进行偶合反应的实施例。

[0028] 图 13 描述在用本发明例示性配体的偶合反应实施例中伯胺优于仲胺的选择性。

[0029] 图 14 描述 17、18 和 19 的合成和 NOESY NMR 交叉峰(cross-peak),和 17a 的晶体结构。

[0030] 图 15 概述本发明的例示性方法。

[0031] 图 16 描述配体 20、21 和 22 的合成。

[0032] 图 17 描述杂芳基基配体 23 和 24 的合成。

[0033] 图 18 描述配体 1、21 和 22 在苯胺与 4-氯茴香醚偶合中的功效比较。

[0034] 图 19 描述在 4-氯茴香醚和己胺偶合中的配体 1 和 23 的比较;注明了反应时间和伯胺的单芳基化与二芳基化的比值。

[0035] 图 20 描述在芳基氯与亚硝酸钠的 Pd 催化硝化中的各种配体(6、25、26 和 27)的比较。

[0036] 图 21 描述用配体 6 与亚硝酸钠偶合的各种芳基氯和芳基磺酸酯。

[0037] 图 22 描述由芳基氯与氰酸钠或氰酸钾的偶合形成 N-芳基氨基甲酸酯的代表性合成。

[0038] 图 23 描述苯胺和芳基甲磺酸酯用杂芳基基配体 23 的交联偶合反应。

[0039] 图 24 描述在配体 6 的存在下酰胺与芳基甲磺酸酯反应形成的化合物实例。

[0040] 图 25 描述配体 1 和预催化剂 10 多用性的实施例:a)在与芳基甲磺酸酯的 Stille 交联偶合实施例中,和 b)酮的 α -芳基化中。

[0041] 图 26 描述配体 29、30、31、32、33 和 34 的结构。

[0042] 详述

[0043] 本发明一方面涉及过渡金属的配体。本发明第二方面涉及包含至少一种配体的催化剂在各种过渡金属催化的碳-杂原子和碳-碳成键反应中的用途。本配体和方法改良了

过渡金属催化反应的许多特征,包括合适底物的范围、催化剂转换数、反应条件和效能。例如,在过渡金属催化的芳基氯的胺化和酰胺化中已实现显著的改良。

[0044] 例如,本发明的配体在 C-N 交联偶合反应中显示空前的反应性。例示性配体已允许芳基甲磺酸酯的首次 Pd 催化胺化。用以本发明配体为基础的催化系统,还可以首次以对于单芳基化特别的选择性进行甲胺的芳基化。利用本发明的代表性配体,可使脂族伯胺和苯胺与芳基氯进行低催化剂负载和快速反应时间下的偶合,证明这些催化剂系统无法比拟的反应性和稳定性。

[0045] 本发明一方面涉及以新的联芳基单膦配体为基础的催化剂系统,所述配体显示优良的 C-N 交联偶合反应的反应性。在一个实施方案中,本发明催化剂系统使芳基甲磺酸酯能够作为偶合配偶子用于 C-N 成键反应。图 15。另外,用本发明配体的某些实施方案,可以低催化剂负载和快速反应时间进行一系列脂族伯胺和苯胺的高选择性单芳基化,包括甲胺的首次单芳基化。图 15。最后,包括本发明配体的氧化加成络合物,提供该系统反应性的起源的洞察。

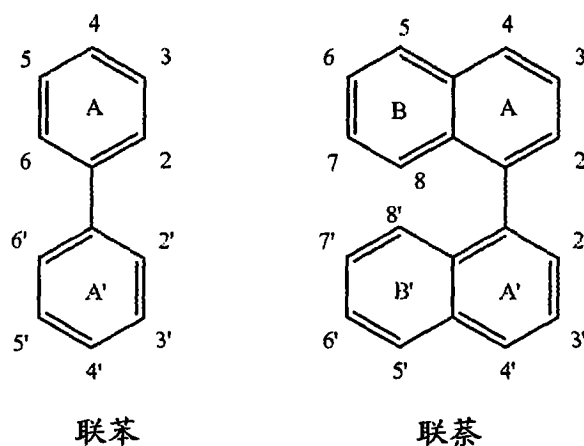
[0046] 本发明一方面涉及以新的芳基-杂芳基单膦配体为基础的催化剂系统,所述系统显示优良的对于 C-N 交联偶合反应的反应性。在一个实施方案中,本发明的催化剂系统使芳基甲磺酸酯能够作为偶合配偶子用于 C-N 成键反应。图 23。

[0047] 定义

[0048] 为方便起见,在进一步描述本发明之前,这里给出用于说明书、实施例和附属权利要求的某些术语。

[0049] 术语“联苯”和“联萘”指以下环系统。围绕在环系统周围的数字是用于本文的位置编号系统。同样,环系统中各环内包含的大写字母是用于本文的环描述符。

[0050]



[0051] 术语“底物芳基”指包含容易进行本交联偶合反应的亲电子原子的芳基,如亲电子原子携带离去基团。在反应流程 1 中,底物芳基由 ArX 表示, X 是离去基团。如果说除了 X 之外,所述芳基 Ar 还在其它位置被取代,则称所述芳基 Ar 为被取代的。底物芳基可以是单环分子,或者可以是大分子的组分。

[0052] 术语“亲核试剂”为本领域公认,用于本文指具有反应性电子对的化学部份。

[0053] 术语“亲电子试剂”为本领域公认,指可从本文限定的亲核试剂中接受电子对的化学部份。用于本发明方法的亲电子部份包括卤化物和磺酸酯。

[0054] 术语“亲电子原子”、“亲电子中心”和“反应中性”用于本文指被肼等的亲核杂原

子攻击并与胂等的亲核杂原子形成新键的底物芳基部份的原子。在多数（但并非所有）情况下，这也将是离去基团离开的芳基环原子。

[0055] 术语“吸电子基团”为本领域公认，指取代基从邻近原子吸引价电子的趋向，即取代基相对于邻近原子而言为负电性。由Hammett sigma 常数将吸电子能力的水平量化。这种众所周知的常数描述于许多文献中，例如 J. March, *Advanced Organic Chemistry*, McGraw Hill Book Company, New York, (1977 版) 251-259 页。Hammett 常数值对于供电子基团通常为负数 (NH_2 的 $s[\text{P}] = -0.66$)，对于吸电子基团通常为正数（硝基的 $s[\text{P}] = 0.78$ ）， $s[\text{P}]$ 表示对位取代。例示性吸电子基团包括硝基、酮、醛、磺酰基、三氟甲基、 $-\text{CN}$ 、氯等。例示性供电子基团包括氨基、甲氧基等。

[0056] 术语“反应产物”指胂等与底物芳基反应产生的化合物。一般来讲，术语“反应产物”在本文将用于指稳定、可分离的芳基醚加合物，不指不稳定的中间体或过渡状态。

[0057] 术语“催化量”为本领域公认，指与反应物相比试剂的亚化学计量。用于本文时，催化量指与反应物相比 0.0001-90 摩尔% 试剂，更优选与反应物相比 0.001-50 摩尔%、还更优选 0.01-10 摩尔%、甚至更优选 0.1-5 摩尔% 试剂。

[0058] 术语“杂原子”为本领域公认，指任何非碳或氢元素的原子。例示性杂原子包括硼、氮、氧、磷、硫和硒。

[0059] 术语“烷基”为本领域公认，包括饱和脂族基团，包括直链烷基、支链烷基、环烷基（脂环族）基团、烷基取代的环烷基和环烷基取代的烷基。在某些实施方案中，直链或支链烷基具有约 30 或更少碳原子在其主链中（如直链为 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ ，支链为 $\text{C}_3\text{-C}_{30}$ ），或者约 20 或更少。同样，环烷基具有约 3- 约 10 个碳原子在其环结构中，或者约 5、6 或 7 个碳在环结构中。

[0060] 除非另外指定碳的数量，“低级烷基”指如上文限定但主链结构中具有 1- 约 10 个碳、或者主链结构中具有 1- 约 6 个碳原子的烷基。同样，“低级烯基”和“低级炔基”具有类似链长。

[0061] 术语“芳烷基”为本领域公认，指被芳基（如芳族或杂芳族基团）取代的烷基。

[0062] 术语“烯基”和“炔基”为本领域公认，指长度和可能的取代与上文描述的烷基类似、但分别包含至少一个双键或三键的不饱和脂族基团。

[0063] 术语“芳基”为本领域公认，指可包含 0-4 个杂原子的 5-、6- 和 7- 元单环芳族基团，例如苯、萘、蒽、芘、吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、三唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。那些在环结构中具有杂原子的芳基还可称为“芳基杂环”或“杂芳族”或“杂芳基”。芳环可在一个或多个环位置上被上文描述的取代基取代，所述取代基例如卤素、叠氮基、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、烷氧基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰氨基、膦酸基、亚膦酸基、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、磺酰氨基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部份、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 等。术语“芳基”还包括具有两个或多个环的多环环系统，其中两个相邻的环（环是“稠环”）共用两个或多个碳，其中至少一个环是芳环，如其它环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基和 / 或杂环基。

[0064] 术语邻位、间位和对位为本领域公认，分别指 1,2-、1,3- 和 1,4- 二取代的苯。例如，名称 1,2- 二甲基苯和邻位 - 二甲基苯是同义词。

[0065] 术语“杂环基”、“杂芳基”或“杂环状基团”为本领域公认，指 3- 至约 10- 元环结构，或者 3- 至约 7- 元环，环结构包含 1-4 个杂原子。杂环还可以是多环。杂环基包括，例如噻

吩、噻蒽、呋喃、吡喃、异苯并呋喃、色烯、咕吨、菲、吡咯、咪唑、吡唑、异噻唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡嗪、异吡啶、吡啶、吡唑、嘌呤、喹啉、喹啉、酞嗪、萘啶、喹啉、喹啉、噻啉、蝶啶、咪唑、咪唑、菲啶、吡啶、嘧啶、菲啶、吩嗪、吩吡嗪、吩噻嗪、呋喃、吩噻嗪、吡咯烷、氧杂环戊烷、硫杂环戊烷、噁唑、呋喃、呋喃、吗啉、内酯、内酰胺如氮杂环丁酮和吡咯烷酮、磺内酰胺、磺内酯等。杂环可在一个或多个位置上被上文描述的取代基取代,所述取代基例如卤素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰氨基、膦酸基、亚膦酸基、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部份、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 等。

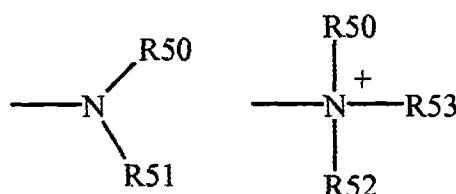
[0066] 术语“多环基”或“多环状基团”为本领域公认,指两个或多个环(如环烷基、环烯基、环炔基、芳基和/或杂环基),其中两个相邻的环共用两个或多个碳,如环是“稠环”。通过非相邻原子连接的环称为“桥”环。多环的每个环可被上文描述的取代基取代,所述取代基例如卤素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰氨基、膦酸基、亚膦酸基、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部份、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 等。

[0067] 术语“碳环”为本领域公认,指其中每个环原子都是碳的芳环或非芳环。

[0068] 术语“硝基”为本领域公认,指 $-\text{NO}_2$;术语“卤素”为本领域公认,指 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$;术语“巯基”为本领域公认,指 $-\text{SH}$;术语“羟基”指 $-\text{OH}$;和术语“磺酰基”为本领域公认,指 $-\text{SO}_2$ 。“卤离子”指卤素相应的阴离子,“拟卤化物”具有 Cotton and Wilkinson 的“*Advanced Inorganic Chemistry*”中 560 页列出的定义。

[0069] 术语“胺”和“氨基”为本领域公认,指未被取代和取代的胺,如可用以下通式代表的部份:

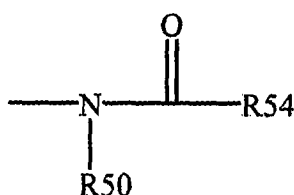
[0070]



[0071] 其中 R50、R51 和 R52 各自独立代表氢、烷基、烯基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R61}$,或者 R50 和 R51 与它们连接的 N 原子一起合成在环结构中具有 4-8 个原子的杂环;R61 代表芳基、环烷基、环烯基、杂环或多环;m 是 0 或 1-8 的整数。在其它实施方案中,R50 和 R51(和任选 R52)各自独立代表氢、烷基、烯基或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R61}$ 。因此,术语“烷基胺”包括具有取代或未被取代的烷基连接其上的如上文限定的胺基,即 R50 和 R51 其中至少一个是烷基。

[0072] 术语“酰基氨基”为本领域公认,指可用以下通式代表的部份:

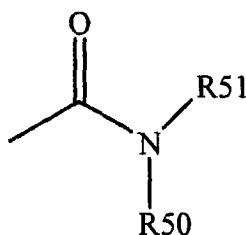
[0073]



[0074] 其中 R50 如上文限定,R54 代表氢、烷基、烯基或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R61}$,其中 m 和 R61 如上文限定。

[0075] 术语“酰氨基”为本领域公认,指氨基-取代的羰基,包括可用以下通式代表的部份:

[0076]

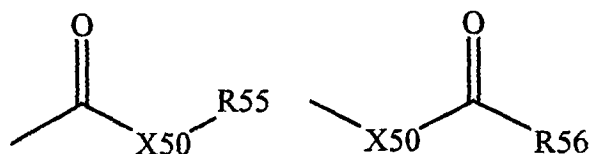


[0077] 其中 R50 和 R51 如上文限定。在本发明的某些实施方案中酰胺将不包括可能不稳定的酰亚胺。

[0078] 术语“烷硫基”指具有硫基团连接其上的如上文限定的烷基。在某些实施方案中,“烷硫基”部份用 -S- 烷基、-S- 烯基、-S- 炔基和 -S-(CH₂)_m-R61 其中之一表示,其中 m 和 R61 在上文限定。代表性烷硫基包括甲硫基、乙硫基等。

[0079] 术语“羧基”为本领域公认,包括可用以下通式代表的此类部份:

[0080]



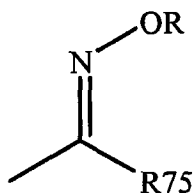
[0081] 其中 X50 是键或代表氧或硫, R55 和 R56 代表氢、烷基、烯基、-(CH₂)_m-R61 或药学上可接受的盐, R56 代表氢、烷基、烯基或 -(CH₂)_m-R61, 其中 m 和 R61 在上文限定。当 X50 是氧且 R55 或 R56 不是氢时,上式代表“酯”。当 X50 是氧且 R55 如上文限定时,该部份在本文指羧基,特别是当 R55 是氢时,上式代表“羧酸”。当 X50 是氧且 R56 是氢时,上式代表“甲酸酯”。一般来讲,当上式的氧原子被硫替代时,上式代表“巯基羰基”。当 X50 是硫且 R55 或 R56 不是氢时,上式代表“硫羧酸酯”。当 X50 是硫且 R55 是氢时,上式代表“硫羧酸”。当 X50 是硫且 R56 是氢时,上式代表“硫羧甲酸酯”。另一方面,当 X50 是键且 R55 不是氢时,上式代表“酮”基。当 X50 是键且 R55 是氢时,上式代表“醛”基。

[0082] 术语“氨基甲酰基”指 -O(C=O)NRR', 其中 R 和 R' 独立是 H、脂族基团、芳基或杂芳基。

[0083] 术语“氧代基”指羰基氧 (=O)。

[0084] 术语“肟”和“肟醚”为本领域公认,指可用以下通式代表的部份:

[0085]



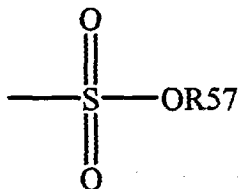
[0086] 其中 R75 是氢、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基或 -(CH₂)_m-R61。当 R 是 H 时该部份是“肟”;当 R 是烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基或 -(CH₂)_m-R61 时该部份是“肟醚”。

[0087] 术语“烷氧基”或“烷氧基”为本领域公认,指具有氧基连接其上的如上文限定的烷

基。代表性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。“醚”是通过氧共价连接的两个烃。因此,使烷基成为醚的烷基的取代基是或类似烷氧基,如可用 -O- 烷基、-O- 烯基、-O- 炔基、-O-(CH₂)_m-R61 其中之一代表,其中 m 和 R61 如上文描述。

[0088] 术语“磺酸酯”为本领域公认,指可用以下通式代表的部份:

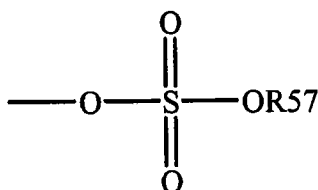
[0089]



[0090] 其中 R57 是电子对、氢、烷基、环烷基或芳基。

[0091] 术语“硫酸酯”为本领域公认,包括可用以下通式代表的部份:

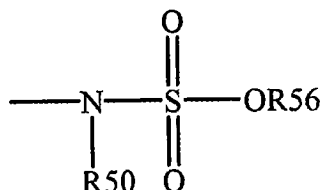
[0092]



[0093] 其中 R57 如上文限定。

[0094] 术语“磺酰氨基”为本领域公认,包括可用以下通式代表的部份:

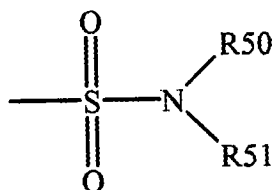
[0095]



[0096] 其中 R50 和 R56 如上文限定。

[0097] 术语“氮磺酰基”为本领域公认,指可用以下通式代表的部份:

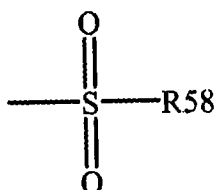
[0098]



[0099] 其中 R50 和 R51 如上文限定。

[0100] 术语“磺酰基”为本领域公认,指可用以下通式代表的部份:

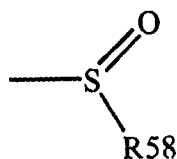
[0101]



[0102] 其中 R58 是下列基团其中之一:氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。

[0103] 术语“亚砷基”为本领域公认,指可用以下通式代表的部份:

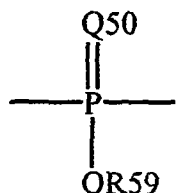
[0104]



[0105] 其中 R58 在上文限定。

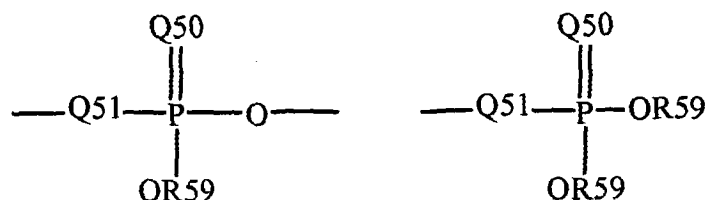
[0106] 术语“磷酰基”为本领域公认,通常可用下式代表:

[0107]



[0108] 其中 Q50 代表 S 或 O, R59 代表氢、低级烷基或芳基。当用于取代例如烷基时,磷酰基烷基的磷酰基可用以下通式代表:

[0109]



[0110] 其中 Q50 和 R59 各自独立在上文限定, Q51 代表 O、S 或 N。当 Q50 是 S 时,磷酰基部份是“硫代磷酸酯”。

[0111] 可对烯基和炔基进行类似取代以产生例如氨基烯基、氨基炔基、酰氨基烯基、酰氨基炔基、亚氨基烯基、亚氨基炔基、烯硫基 (thioalkenyl)、炔硫基 (thioalkynyl)、羰基-取代的烯基或炔基。

[0112] 当每种表达如烷基、m、n 等的定义不止一次出现在任何结构中时,预计独立于其在相同结构其它地方出现时的定义。

[0113] 术语三氟甲磺酰基、甲苯磺酰基、甲磺酰基和全氟丁基磺酰基为本领域公认,分别指三氟甲磺酰基、对甲苯磺酰基、甲磺酰基和全氟丁磺酰基。术语三氟甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯和全氟丁磺酸酯为本领域公认,分别指三氟甲磺酸酯、对甲苯磺酸酯、甲磺酸酯和全氟丁磺酸酯官能团和包含所述基团的分子。

[0114] 缩写 Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts 和 Ms 分别代表甲基、乙基、苯基、三氟甲磺酰基、全氟丁磺酰基、对甲苯磺酰基和甲磺酰基。关于有机化学领域技术人员所用缩写的更全面目录可参阅每卷 Journal of Organic Chemistry 的第一期;该目录通常显示于标题为 Standard List of Abbreviations 的表格中。

[0115] 包含在本发明组合物中的某些化合物可存在特定的几何或立体异构形式。此外,本发明的聚合物还可以具有旋光性。本发明包括所有此类化合物,包括顺式-和反式-异构体、R-和 S-对映体、非对映体、(D)-异构体、(L)-异构体、其外消旋混合物,及其它混合物,如落在本发明范围内的。其它不对称碳原子可存在于取代基如烷基中。所有此类异构

体及其混合物预计包括在本发明内。

[0116] 例如,如果需要本发明化合物的具体对映体,可通过不对称合成制备或者用手性助剂通过衍生制备,其中将所得非对映体混合物分离,分解辅助基团以得到纯的所需对映体。或者,当分子包含碱性官能团如氨基或酸性官能团如羧基时,用合适的旋光性酸或碱形成非对映体盐,接着通过本领域熟知的分步结晶或层析方法拆分由此形成的非对映体,然后回收纯对映体。

[0117] 应理解“取代”或“被取代”包括暗含的条件,即这样取代符合取代原子和取代基的允许化学价,并且取代产生稳定的化合物,如所述化合物不会自发地经历例如重排、环化、消除或其它反应的转化。

[0118] 术语“取代的”还包括有机化合物所有允许的取代基。从大方面来讲,允许的取代基包括有机化合物的非环状和环状、分支和非分支、碳环和杂环、芳族和非芳族取代基。例示性取代基包括例如上文描述的那些取代基。对于合适的有机化合物,允许的取代基可以是一种或多种,可以相同或不同。用于本发明时,杂原子如氮可具有氢取代基和/或满足杂原子化学价的本文所述有机化合物的任何允许的取代基。本发明不以任何方式限于有机化合物的允许取代基。

[0119] 词组“保护基团”用于本文指保护有可能反应的官能团不发生不理想的化学转化的临时取代基。此类保护基团的实例包括羧酸的酯、醇的甲硅烷基醚以及醛的缩醛和酮的缩酮。已综述保护基团化学的领域 (Greene, T. W. ;Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed. ;Wiley :New York, 1991)。本发明化合物的被保护形式包括在本发明范围内。

[0120] “极性溶剂”指介电常数 (ϵ) 为 2.9 或更大的溶剂,如 DMF、THF、乙二醇二甲醚 (DME)、DMSO、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇或 2-甲氧基乙基醚。优选极性溶剂是 DMF、DME、NMP 和乙腈。

[0121] “非质子溶剂”指在大气压下沸点范围高于环境温度的非亲核溶剂,所述沸点范围优选约 25°C - 约 190°C,更优选约 80°C - 约 160°C,最优选约 80°C - 150°C。此类溶剂的实例是乙腈、甲苯、DMF、二甘醇二甲醚、THF 或 DMSO。

[0122] “极性、非质子溶剂”指在反应过程中没有有效氢可与本发明化合物交换的如上文限定的极性溶剂,如 DMF、乙腈、二甘醇二甲醚、DMSO 或 THF。

[0123] “羟基溶剂”指包含羟基部份的溶剂;例如水、甲醇、乙醇、叔丁醇和乙二醇是羟基溶剂。

[0124] 用于本发明时,根据元素周期表, CAS 版, *Handbook of Chemistry and Physics*, 67th Ed., 1986-87, 封面内页识别化学元素。

[0125] 各种一般事宜

[0126] 在本发明反应的某些实施方案中,不需要使用大大过量的反应物,如胺、酰胺、芳基卤、杂芳基卤等。重要的是,用基本化学计量的试剂快速和高收率地进行反应以得到所需产物。例如,在本发明的胺化或酰胺化反应中,与芳族化合物相比,胺或酰胺的量可以稍过量至 2 倍或过量不超过 20%。或者,与胺或酰胺相比,芳族化合物的量可以稍过量至 2 倍或过量不超过 20%。

[0127] 反应通常在温和温度和压力下进行以得到高收率的产物芳基胺、芳基酰胺等。因

此,可根据本发明在温和温度下反应获得收率大于 45%、大于 75%和大于 80%的所需产物。反应可在低于 150°C或在 20-100°C的温度下进行。在某些实施方案中,反应在环境温度下进行。

[0128] 反应可在包括极性非质子溶剂的多种溶剂系统中进行。或者,在某些实施方案中,本反应可在不加入溶剂的情况下进行。在某些实施方案中,本反应可在极性溶剂中进行。在某些实施方案中,本发明可在非质子溶剂中进行。在某些实施方案中,本反应可在极性、非质子溶剂中进行。在某些实施方案中,本反应可在羟基溶剂中进行。

[0129] 提供可在温和条件下和 / 或用非极性溶剂进行芳基胺、芳基酰胺等的合成流程的能力具有广泛用途,特别是用于农业和制药工业,以及聚合物工业。在这方面,本反应特别适合包含敏感官能团的反应物或产物,如在苛刻反应条件下将发生变化的反应物或产物。

[0130] 本发明的胺芳基化、酰胺芳基化等可作为组合合成流程的一部分用于得到芳基胺、芳基酰胺库 (libraries) 等。因此,本发明另一方面涉及用本发明的方法产生芳基胺、芳基酰胺等多样化的库和库本身。所述库可为可溶性,或者例如通过反应物如芳基、胺、酰胺等的取代基 (在实施本发明反应之前) 或通过产物如芳基胺、芳基酰胺、联芳基等的取代基 (在实施本发明反应之后) 与不溶性支持物连接。

[0131] 本发明的配体和以此为基础的方法能够在用本领域已知的配体和方法将得不到可测得量实测产物的条件下 - 通过过渡金属催化的胺化、酰胺化等 - 形成碳 - 杂原子和碳 - 碳键。在某些实施方案中,本发明的配体和方法在低于 50°C 的温度下催化上述转化,在某些实施方案中它们在室温下进行。当提到反应在指定条件下进行时,指反应速率是这样的,在 48 小时内、24 小时内或 12 小时内消耗大量原料或者产生显著量的所需产物。在某些实施方案中,本发明的配体和方法用与限制剂 (limiting reagent) 相比小于 1mol% 催化剂络合物、在某些实施方案中用与限制剂相比小于 0.01mol% 催化剂络合物、在某些实施方案中用与限制剂相比小于 0.0001mol% 催化剂络合物催化上述转化。

[0132] 本发明的配体和以此为基础的方法可用于制备合成中间体,所述中间体在经过本领域已知的其它方法处理后转化为所需最终产物如在药物化学程序中的先导化合物、药物、杀虫剂、抗病毒剂和抗真菌剂。而且,本发明的配体和以此为基础的方法可用于提高所需终产物的功效和 / 或缩短得到所需终产物的已确定的途径,所需终产物如在药物化学程序中的先导化合物、药物、杀虫剂、抗病毒剂和抗真菌剂。

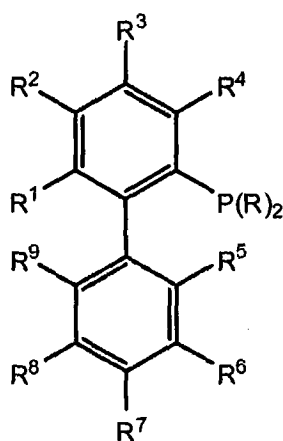
[0133] 本发明一方面提供包含新的联芳基二烷基膦配体的催化剂,所述催化剂在 C-N 交联偶合反应中显示优良的反应性和稳定性,并克服现有催化剂系统具有的许多限制。

[0134] 本发明的配体

[0135] 联苯 - 基配体

[0136] 在一个实施方案中,本发明涉及由 I 代表的配体:

[0137]



I

[0138] 其中

[0139] R 每次出现时独立选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基和 $-(CH_2)_m-R^{10}$;

[0140] R¹、R²、R³和 R⁴每次出现时独立选自氢、卤素、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-Si(R^{11})_3$ 和 $-(CH_2)_m-R^{10}$;或者 R¹、R²、R³和 R⁴中任何相邻两者与它们结合的碳一起形成 5- 或 6- 元取代或未被取代的芳环或杂芳环;前提是 R¹、R²、R³和 R⁴中至少一个是 $-OR^{11}$;

[0141] R⁵、R⁷和 R⁹每次出现时独立选自氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、 $-Si(R^{11})_3$ 、 $-(CH_2)_m-R^{10}$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{11}$ 和 $-N(R^{11})_2$;

[0142] R⁶和 R⁸每次出现时独立选自氢、低级烷基和卤素;或者 R⁵、R⁶、R⁷、R⁸或 R⁹中任何相邻两者与它们结合的碳一起形成 5- 或 6- 元取代或未被取代的芳环或杂芳环;

[0143] R¹⁰代表未被取代或取代的芳基、环烷基、环烯基、杂环或多环;

[0144] R¹¹每次出现时独立选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基;

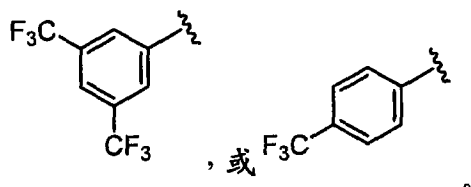
[0145] m 每次出现时独立是 0-8 的整数,包括 0 和 8;和

[0146] 配体为非手性,或者在为手性时是单种立体异构体或立体异构体混合物。

[0147] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是烷基、芳基或环烷基。

[0148] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 Cy、i-Pr、C₅H₁₁、Me、Et、1- 金刚烷基、t-Bu、

[0149]

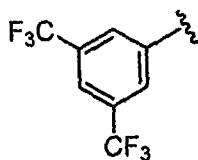


[0150] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 Cy。

[0151] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 1- 金刚烷基。

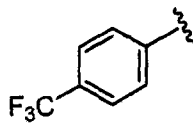
[0152] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是

[0153]



[0154] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是

[0155]



[0156] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 t-Bu。

[0157] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 i-Pr。

[0158] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 每次出现时独立选自氢、卤素、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-Si(R^{11})_3$ 和 $-(CH_2)_m-R^{10}$ 。

[0159] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^4 是 $-OR^{11}$ 。[0160] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是烷基。

[0161] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体, R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0162] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体, R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me。[0163] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$ 。

[0164] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是烷基。

[0165] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0166] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me。

[0167] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 -OMe 或 -Oi-Pr; R^4 是 -Oi-Pr。

[0168] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^3 是 $-OR^{11}$ 。

[0169] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^3 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是烷基。

[0170] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^3 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0171] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^3 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me。

[0172] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^4 是 $-OR^{11}$ 。

[0173] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是烷基。

[0174] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0175] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体 1,其中 R^2 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me。

[0176] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 是烷基。

[0177] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0178] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 是 Me。

[0179] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^3 是氢。

[0180] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 是氢。

[0181] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 、 R^7 和 R^9 是烷基。

[0182] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 、 R^7 和 R^9 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0183] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 、 R^7 和 R^9 是 i-Pr。

[0184] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 是 $-OR^{11}$ 。

[0185] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是烷基。

[0186] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0187] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me。

[0188] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 是 $-N(R^{11})_2$ 。

[0189] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 是 $-N(R^{11})_2$; R^{11} 是烷基。

[0190] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 是 $-N(R^{11})_2$; R^{11} 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0191] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 是 $-N(R^{11})_2$; R^{11} 是 Me。

[0192] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 和 R^9 是 $-OR^{11}$ 。

[0193] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 和 R^9 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是烷基。

[0194] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 和 R^9 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0195] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 和 R^9 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me。

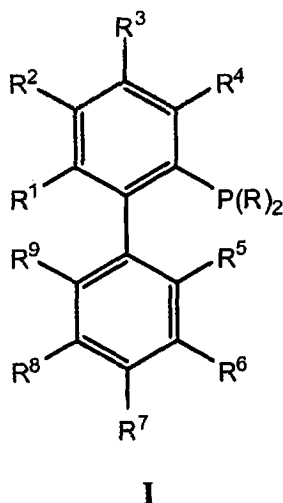
[0196] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^8 和 R^9 与它们连接的碳一起形成芳环。

[0197] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^8 和 R^9 与它们连接的碳一起形成 6-元环。

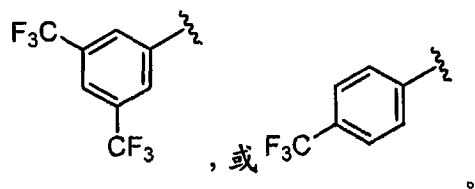
[0198] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^8 和 R^9 与它们连接的碳一起形成 6-元芳环。

[0199] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^6 和 R^7 是氢。

- [0200] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^6 和 R^8 是氢。
- [0201] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^6 、 R^7 和 R^8 是氢。
- [0202] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 是氢。
- [0203] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 是氢。
- [0204] 在一个实施方案中,本发明涉及由 I 代表的配体:
- [0205]



- [0206] 其中
- [0207] R 每次出现时独立选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基和 $-(CH_2)_m-R^{10}$;
- [0208] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 每次出现时独立选自氢、卤素、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-Si(R^{11})_3$ 和 $-(CH_2)_m-R^{10}$; 或者 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中任何相邻两者与它们结合的碳一起形成 5- 或 6- 元取代或未被取代的芳环或杂芳环; 前提是 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中至少两个是 $-OR^{11}$;
- [0209] R^5 、 R^7 和 R^9 每次出现时独立选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、 $-Si(R^{11})_3$ 和 $-(CH_2)_m-R^{10}$;
- [0210] R^6 和 R^8 每次出现时独立选自氢、低级烷基和卤素;
- [0211] R^{10} 代表未被取代或取代的芳基、环烷基、环烯基、杂环或多环;
- [0212] R^{11} 每次出现时独立选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基;
- [0213] m 每次出现时独立是 0-8 的整数, 包括 0 和 8; 和
- [0214] 配体为非手性, 或者在为手性时是单种立体异构体或立体异构体混合物。
- [0215] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是烷基、芳基或环烷基。
- [0216] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 Cy、i-Pr、 C_5H_{11} 、Me、Et、1- 金刚烷基、t-Bu、
- [0217]

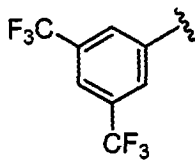


[0218] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 Cy。

[0219] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 1- 金刚烷基。

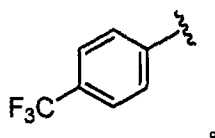
[0220] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是

[0221]



[0222] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是

[0223]



[0224] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 t-Bu。

[0225] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 每次出现时独立选自氢、卤素、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-Si(R^{11})_3$ 和 $-(CH_2)_m-R^{10}$ 。

[0226] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$ 。

[0227] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是烷基。

[0228] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0229] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me。

[0230] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 -OMe 或 -Oi-Pr; R^4 是 -Oi-Pr。

[0231] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^3 是 $-OR^{11}$ 。

[0232] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^3 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是烷基。

[0233] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^3 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0234] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^3 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me。

[0235] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^4 是 $-OR^{11}$ 。

[0236] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是烷

基。

[0237] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0238] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体 1,其中 R^2 和 R^4 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me。

[0239] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 是烷基。

[0240] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0241] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 是 Me。

[0242] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 、 R^7 和 R^9 是烷基。

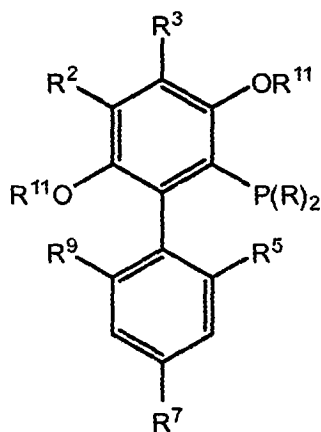
[0243] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 、 R^7 和 R^9 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0244] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 、 R^7 和 R^9 是 i-Pr。

[0245] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^6 和 R^8 是氢。

[0246] 在一个实施方案中,本发明涉及由 II 代表的配体:

[0247]



II

[0248] 其中

[0249] R 每次出现时独立选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基和 $-(CH_2)_m-R^{10}$;

[0250] R^2 和 R^3 每次出现时独立选自氢、卤素、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-Si(R^{11})_3$ 和 $-(CH_2)_m-R^{10}$; 或者 R^2 和 R^3 中任何相邻两者与它们结合的碳一起形成 5 或 6-元取代或未被取代的芳环或杂芳环;

[0251] R^5 、 R^7 和 R^9 每次出现时独立选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、 $-Si(R^{11})_3$ 和 $-(CH_2)_m-R^{10}$;

[0252] R^6 和 R^8 每次出现时独立选自氢、低级烷基和卤素;

[0253] R^{10} 代表未被取代或取代的芳基、环烷基、环烯基、杂环或多环;

[0254] R^{11} 每次出现时独立选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基;

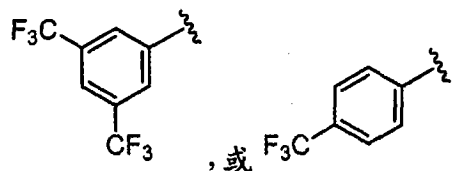
[0255] m 每次出现时独立是 0-8 的整数,包括 0 和 8;和

[0256] 配体为非手性,或者在为手性时是单种立体异构体或立体异构体混合物。

[0257] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是烷基、芳基或环烷基。

[0258] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 Cy、i-Pr、C₅H₁₁、Me、Et、1-金刚烷基、t-Bu、

[0259]

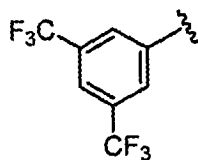


[0260] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 Cy。

[0261] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 1-金刚烷基。

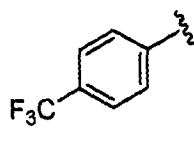
[0262] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是

[0263]



[0264] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是

[0265]



[0266] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 t-Bu。

[0267] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹¹ 是烷基。

[0268] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹¹ 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0269] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中一次出现的 R¹¹ 是 Me; 一次出现的 R¹¹ 是 i-Pr。

[0270] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹¹ 是 Me。

[0271] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹¹ 是 i-Pr。

[0272] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R² 和 R³ 每次出现时独立选自氢、卤素、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、-Si(R¹¹)₃ 和 -(CH₂)_m-R¹⁰。

[0273] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R² 和 R³ 是 -OR¹¹。

[0274] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R² 和 R³ 是 -OR¹¹; R¹¹ 是烷基。

[0275] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R² 和 R³ 是 -OR¹¹; R¹¹ 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0276] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^3 是 $-OR^{11}$; R^{11} 是 Me。

[0277] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^3 是烷基。

[0278] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^3 是 Me。

[0279] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^3 与它们结合的碳一起形成 5 或 6-元取代或未被取代的芳环或杂芳环。

[0280] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^3 与它们结合的碳一起形成 6-元取代或未被取代的芳环。

[0281] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^3 结合一起是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 。

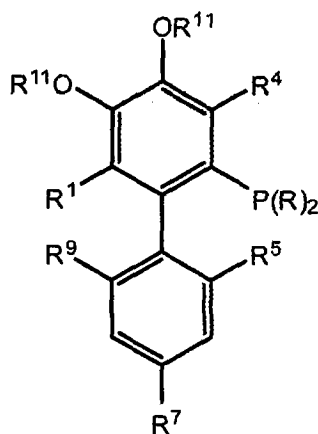
[0282] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 、 R^7 和 R^9 是烷基。

[0283] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 、 R^7 和 R^9 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0284] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 、 R^7 和 R^9 是 i-Pr。

[0285] 在一个实施方案中,本发明涉及由 III 代表的配体:

[0286]



III

[0287] 其中

[0288] R 每次出现时独立选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基和 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{10}$;

[0289] R^1 和 R^4 每次出现时独立选自氢、卤素、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{11})_3$ 和 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{10}$;

[0290] R^5 、 R^7 和 R^9 每次出现时独立选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、 $-\text{Si}(\text{R}^{11})_3$ 和 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{10}$;

[0291] R^6 和 R^8 每次出现时独立选自氢、低级烷基和卤素;

[0292] R^{10} 代表未被取代或取代的芳基、环烷基、环烯基、杂环或多环;

[0293] R^{11} 每次出现时独立选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基;

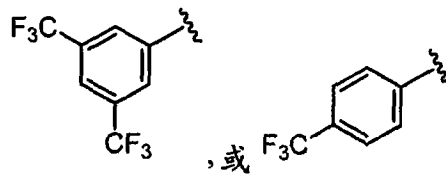
[0294] m 每次出现时独立是 0-8 的整数,包括 0 和 8;和

[0295] 当配体为手性时,是立体异构体混合物或单种对映体。

[0296] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是烷基、芳基或环烷基。

[0297] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 Cy、i-Pr、C₅H₁₁、Me、Et、1- 金刚烷基、t-Bu、

[0298]

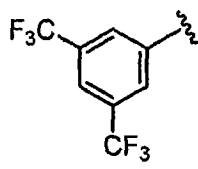


[0299] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 Cy。

[0300] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 1- 金刚烷基。

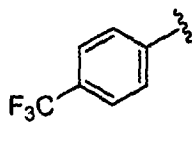
[0301] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是

[0302]



[0303] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是

[0304]



[0305] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹¹是烷基。

[0306] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹¹是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0307] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹¹是 Me。

[0308] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹和 R⁴每次出现时独立选自氢、卤素、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、-Si(R¹¹)₃和 -(CH₂)_m-R¹⁰。

[0309] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹和 R⁴是 -OR¹¹。

[0310] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹和 R⁴是 -OR¹¹;R¹¹是烷基。

[0311] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹和 R⁴是 -OR¹¹;R¹¹是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0312] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹和 R⁴是 -OR¹¹;R¹¹是 Me。

[0313] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹和 R⁴是烷基。

[0314] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹和 R⁴是 Me。

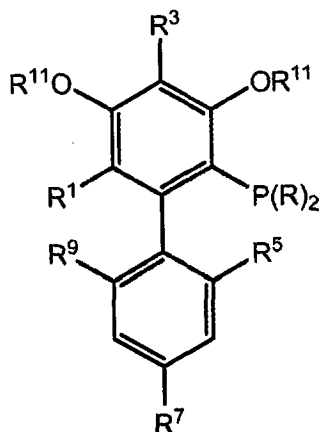
[0315] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R⁵、R⁷和 R⁹是烷基。

[0316] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 、 R^7 和 R^9 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0317] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 、 R^7 和 R^9 是 i-Pr。

[0318] 在一个实施方案中,本发明涉及由 IV 代表的配体:

[0319]



IV

[0320] 其中

[0321] R 每次出现时独立选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基和 $-(CH_2)_m-R^{10}$;

[0322] R^1 和 R^3 每次出现时独立选自氢、卤素、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-Si(R^{11})_3$ 和 $-(CH_2)_m-R^{10}$;

[0323] R^5 、 R^7 和 R^9 每次出现时独立选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、 $-Si(R^{11})_3$ 和 $-(CH_2)_m-R^{10}$;

[0324] R^6 和 R^8 每次出现时独立选自氢、低级烷基和卤素;

[0325] R^{10} 代表未被取代或取代的芳基、环烷基、环烯基、杂环或多环;

[0326] R^{11} 每次出现时独立选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基;

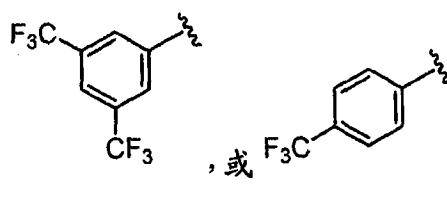
[0327] m 每次出现时独立是 0-8 的整数,包括 0 和 8;和

[0328] 当配体为手性时,则是立体异构体混合物或单种对映体。

[0329] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是烷基、芳基或环烷基。

[0330] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 Cy、i-Pr、 C_5H_{11} 、Me、Et、1-金刚烷基、t-Bu、

[0331]

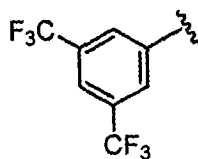


[0332] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 Cy。

[0333] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 1- 金刚烷基。

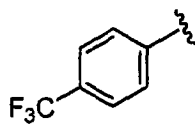
[0334] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是

[0335]



[0336] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是

[0337]



[0338] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 t-Bu。

[0339] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹¹是烷基。

[0340] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹¹是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0341] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹¹是 Me。

[0342] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹和 R³每次出现时独立选自氢、卤素、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、-Si(R¹¹)₃和 -(CH₂)_m-R¹⁰。

[0343] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹和 R³是 -OR¹¹。

[0344] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹和 R³是 -OR¹¹; R¹¹是烷基。

[0345] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹和 R³是 -OR¹¹; R¹¹是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0346] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹和 R³是 -OR¹¹; R¹¹是 Me。

[0347] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹和 R³是烷基。

[0348] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R¹和 R³是 Me。

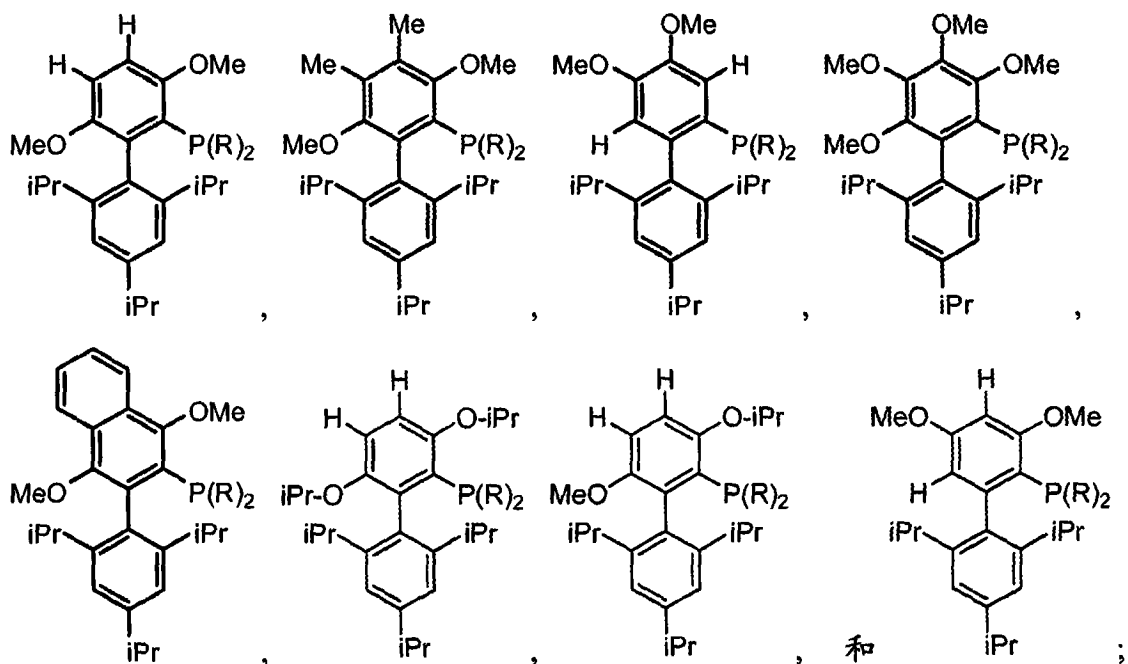
[0349] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R⁵、R⁷和 R⁹是烷基。

[0350] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R⁵、R⁷和 R⁹是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。

[0351] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R⁵、R⁷和 R⁹是 i-Pr。

[0352] 在一个实施方案中,本发明涉及选自下列的配体:

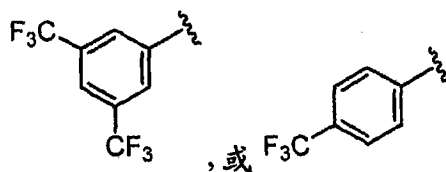
[0353]



[0354] 其中 R 每次出现时独立选自烷基、芳基和环烷基。

[0355] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 Cy、i-Pr、C₅H₁₁、Me、Et、1- 金刚烷基、t-Bu、

[0356]

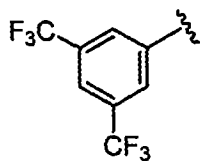


[0357] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 Cy。

[0358] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 1- 金刚烷基。

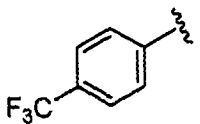
[0359] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是

[0360]



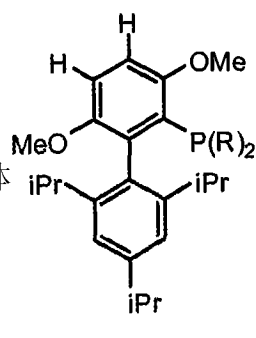
[0361] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是

[0362]



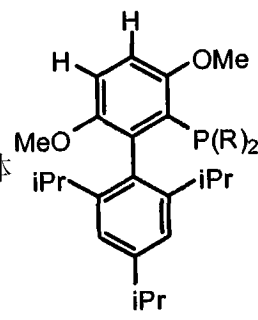
[0363] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 t-Bu。

[0364] 在一个实施方案中,本发明涉及下式代表的配体



其中 R 是 Cy。

[0365] 在一个实施方案中,本发明涉及下式代表的配体



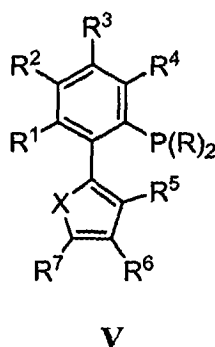
其中 R 是

t-Bu。

[0366] 杂芳基 - 基配体

[0367] 在一个实施方案中,本发明涉及由 V 代表的配体 :

[0368]



[0369] 其中

[0370] X 选自 O、NR⁸和 S ;

[0371] R 每次出现时独立选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基和 -(CH₂)_m-R¹⁰;

[0372] R¹、R²、R³和 R⁴每次出现时独立选自氢、卤素、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、-Si(R¹¹)₃和 -(CH₂)_m-R¹⁰;或者 R¹、R²、R³和 R⁴中任何相邻两者与它们结合的碳一起形成 5- 或 6- 元取代或未被取代的芳环或杂芳环 ;前提是 R¹、R²、R³和 R⁴中至少两个是 -OR¹¹;

[0373] R⁵、R⁶和 R⁷每次出现时独立选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、-Si(R¹¹)₃和 -(CH₂)_m-R¹⁰;或者 R⁵、R⁶和 R⁷中任何相邻两者与它们结合的碳一起形成 5- 或 6- 元取代或未被取代的芳环或杂芳环 ;

[0374] R⁸代表氢、卤素、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、-Si(R¹¹)₃和 -(CH₂)_m-R¹⁰;

[0375] R¹⁰代表未被取代或取代的芳基、环烷基、环烯基、杂环或多环 ;

[0376] R^{11} 每次出现时独立选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基；

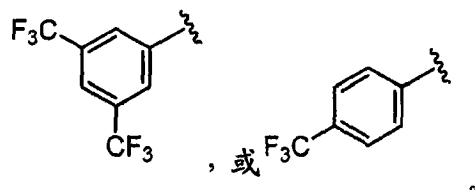
[0377] m 每次出现时独立是 0-8 的整数，包括 0 和 8；和

[0378] 配体为非手性，或者在为手性时是单种立体异构体或立体异构体混合物。

[0379] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种配体，其中 R 是烷基、芳基或环烷基。

[0380] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种配体，其中 R 是 Cy、 i -Pr、 C_5H_{11} 、Me、Et、1-金刚烷基、 t -Bu、

[0381]



[0382] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种配体，其中 R 是 Cy。

[0383] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种配体，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 每次出现时独立选自氢、卤素、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-Si(R^{11})_3$ 和 $-(CH_2)_m-R^{10}$ 。

[0384] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种配体，其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$ 。

[0385] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种配体，其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$ ； R^{11} 是烷基。

[0386] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种配体，其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$ ； R^{11} 是 Me、Et、 n -Pr、 i -Pr、 n -Bu、 i -Bu 或 s -Bu。

[0387] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种配体，其中 R^1 和 R^4 是 $-OR^{11}$ ； R^{11} 是 Me。

[0388] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种配体，其中 X 是 O 或 NR^8 。

[0389] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种配体，其中 X 是 O。

[0390] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种配体，其中 X 是 NR^8 。

[0391] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种配体，其中 R^8 是氢或烷基。

[0392] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种配体，其中 R^8 是烷基。

[0393] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种配体，其中 R^8 是 Me、Et、 n -Pr、 i -Pr、 n -Bu、 i -Bu 或 s -Bu。

[0394] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种配体，其中 R^8 是 Me。

[0395] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种配体，其中 R^6 和 R^7 与它们结合的碳一起形成环。

[0396] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种配体，其中 R^6 和 R^7 与它们结合的碳一起形成 6-元环。

[0397] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种配体，其中 R^6 和 R^7 与它们结合的碳一起形成芳环。

[0398] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种配体，其中 R^6 和 R^7 与它们结合的碳

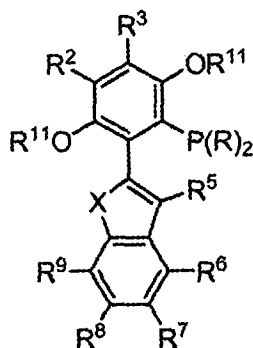
一起形成 6- 元芳环。

[0399] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 是氢。

[0400] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^3 是氢。

[0401] 在一个实施方案中,本发明涉及由 VI 代表的配体:

[0402]



VI

[0403] 其中

[0404] X 选自 O、 NR^{12} 和 S;

[0405] R 每次出现时独立选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基和 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{10}$;

[0406] R^2 和 R^3 每次出现时独立选自氢、卤素、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{11})_3$ 和 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{10}$; 或者 R^2 和 R^3 中任何相邻两者与它们结合的碳一起形成 5- 或 6- 元取代或未被取代的芳环或杂芳环;

[0407] R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 每次出现时独立选自氢、卤素、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{11})_3$ 和 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{10}$;

[0408] R^{10} 代表未被取代或取代的芳基、环烷基、环烯基、杂环或多环;

[0409] R^{11} 每次出现时独立选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基;

[0410] R^{12} 代表氢、卤素、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{11})_3$ 和 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{10}$;

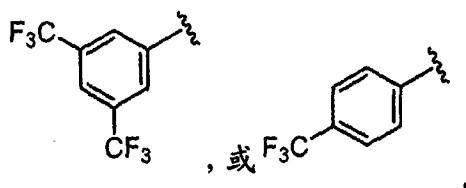
[0411] m 每次出现时独立是 0-8 的整数,包括 0 和 8;且

[0412] 配体为非手性,或者在为手性时是单种立体异构体或立体异构体混合物。

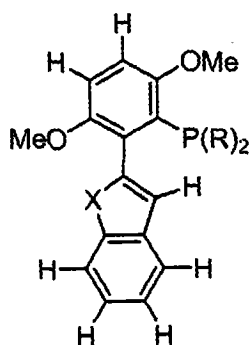
[0413] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是烷基、芳基或环烷基。

[0414] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 Cy、i-Pr、 C_5H_{11} 、Me、Et、1- 金刚烷基、t-Bu、

[0415]

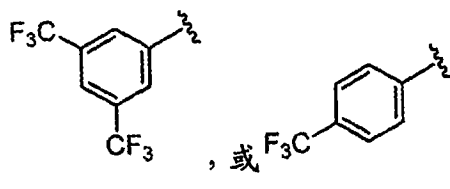


- [0416] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 Cy。
- [0417] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^{11} 是烷基。
- [0418] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^{11} 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。
- [0419] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^{11} 是 Me。
- [0420] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 X 是 O 或 NR^{12} 。
- [0421] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 X 是 O。
- [0422] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 X 是 NR^{12} 。
- [0423] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^{12} 是氢或烷基。
- [0424] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^{12} 是烷基。
- [0425] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^{12} 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu 或 s-Bu。
- [0426] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^{12} 是 Me。
- [0427] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 是氢。
- [0428] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^3 每次出现时独立选自氢、卤素、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-Si(R^{11})_3$ 和 $-(CH_2)_m-R^{10}$ 。
- [0429] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R^2 和 R^3 是氢。
- [0430] 在一个实施方案中,本发明涉及由 VII 代表的配体:
- [0431]

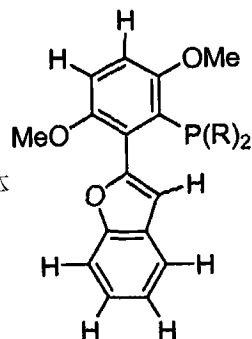


VII

- [0432] 其中,每次出现时独立进行以下选择,
- [0433] R 选自烷基、环烷基、芳基 ;和
- [0434] X 是 O 或 NR^{12} 。
- [0435] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 X 是 O。
- [0436] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 X 是 NR^{12} 。
- [0437] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 Cy、i-Pr、 C_5H_{11} 、Me、Et、1- 金刚烷基、t-Bu、
- [0438]



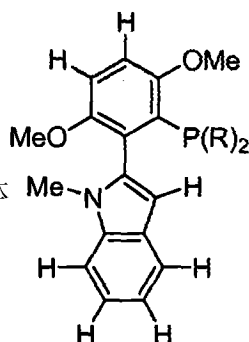
[0439] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种配体,其中 R 是 Cy。



[0440] 在一个实施方案中,本发明涉及下式代表的配体

其中 R 是

Cy. o



[0441] 在一个实施方案中,本发明涉及下式代表的配体

其中 R 是 C_Y 。

[0442] 例示性催化反应

[0443] 如本文描述,本发明一方面涉及过渡金属的新配体。本发明第二方面涉及包含这些配体的催化剂在过渡金属催化的碳-杂原子和碳-碳成键反应(如 Suzuki 偶合、Sonogashira 偶合和 Stille 交联偶合)中的用途。本方法改良过渡金属催化的反应的许多特点,包括合适底物的范围、催化剂转换数、反应条件和效能。

[0444] 本发明一方面涉及过渡金属催化的胺化或酰胺化反应,包括将胺或酰胺与携带活化基团X的底物芳基组合。反应包括至少催化量的过渡金属催化剂(包含新配体),在适合金属催化剂催化胺或酰胺芳基化的条件下保持组合。

[0445] 合适的底物芳基化合物包括以下化合物，所述化合物衍生自单纯芳环（单环或多环）如苯、萘、蒽和菲；或杂芳环（单环或多环），如吡咯、噁吩、噻吩、呋喃、吡喃、异苯并呋喃、色烯、咕吨、吩噻嗪（phenoxathiin）、吡咯、咪唑、吡唑、噻唑、异噻唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、𫏓嗪、异𫏓嗪、𫏓嗪、吲哚、喹啉、异喹啉、喹啉、酞嗪、茶啶、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、蝶啶、咔唑、咔琳、菲啶、吡啶、**吡啶**、菲咯琳、吩嗪、吩吡嗪、吩噻嗪、呋咱、吩噻嗪、吡咯烷、氧杂环戊烷、硫杂环戊烷、噁唑、𫍇啶、𫍇嗪、吗啉等。在优选实施方案中，活性基团 X 在 5、6 或 7 元环（但它可以是更大多环的一部分）上取代。

[0446] 在某些实施方案中,芳基底物可选自苯基和苯基衍生物、杂芳族化合物、多环芳族和杂芳族化合物,及其官能化衍生物。来自单纯芳环和杂芳环的合适芳族化合物包括但不

限于吡啶、imidazole、喹啉、呋喃、吡咯、噻吩等。来自稠环系统的合适芳族化合物包括但不限于萘、蒽、四氢萘、吲哚等。

[0447] 合适的芳族化合物可具有式 Z_pArX , 其中 X 是活化取代基。活化取代基 X 的特征是良好的离去基团。一般来讲, 离去基团是基团如卤基或磺酸酯。合适的活化取代基包括 (只用于举例) 卤素如氯、溴和碘, 磺酸酯如三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯、全氟丁磺酸酯和甲苯磺酸酯。在某些实施方案中, 离去基团是选自碘、溴和氯的卤素。

[0448] Z 代表芳环上的一个或多个任选取代基, 但 Z 每次出现时 ($p > 1$) 独立选择。如果化学价和稳定性允许, 取代每次出现时可以独立是 (只用于举例) 卤素、低级烷基、低级烯基、低级炔基、羰基 (如酯、羧酸酯或甲酸酯)、硫代羰基 (如硫羧酸酯、硫羧酸酯或硫羧甲酸酯)、羰游离基、醛、氨基、酰基氨基、酰氨基、脒基、氰基、硝基、叠氮基、磺酰基、亚砷基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、磺酰氨基、磷酰基、膦酸基、亚膦酸基、 $-(CH_2)_m-R_{80}$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O$ - 低级烷基、 $-(CH_2)_m-O$ - 低级烯基、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-R_{80}$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、 $-(CH_2)_m-S$ - 低级烷基、 $-(CH_2)_m-S$ - 低级烯基、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-R_{80}$, 或者上述保护基团或固体或聚合支持物; R_{80} 代表取代或未被取代的芳基、芳烷基、环烷基、环烯基或杂环; n 和 m 每次出现时独立是 0 或 1-6 的整数。P 优选 0-5。对于稠环, 当芳基上的取代位置数增加时, p 可以适当调整。

[0449] 在某些实施方案中, 合适的取代基 Z 包括烷基、芳基、酰基、杂芳基、氨基、羧酸酯、羧酸、氢、醚、硫醚、酰胺、甲酰胺、硝基、膦酸、羟基、磺酸、卤化物、拟卤化物基团及其取代的衍生物, p 在 0-5 范围。特别地, 预计反应与缩醛、酰胺和甲硅烷基醚相容。对于稠环, 当芳环上的取代位置数增加时, p 可以适当调整。

[0450] 多种底物芳基可用于本发明的方法。选择底物将取决于因素如将使用的胺、硼酸、酮等和所需产物, 技术人员通过这些教导将清楚合适的芳基底物。应理解芳基底物优选不包含任何干扰性官能团。还应理解并非所有活化芳基底物将与每一种胺、酰胺等反应。

[0451] 活性胺、酰胺等可以是与底物芳基分离的分子, 或者是相同分子的取代基 (如分子内变化)。含氮分子如亚硝酸酯或氰酸酯也可用本发明的方法偶合, 应视为包括在术语“胺、酰胺等”的范围内。

[0452] 选择胺、酰胺等以提供所需反应产物。可将胺、酰胺等官能化。胺、酰胺等可选自多种结构类型, 包括但不限于非环状、环状或杂环化合物、稠环化合物、芳基化合物、杂芳基化合物或其衍生物。可包含芳族化合物和胺、酰胺等作为单分子的一部份, 从而以分子内反应进行芳基化反应。

[0453] 在某些实施方案中, 在反应条件下通过前体的转化原位产生胺、酰胺等。

[0454] 在某些实施方案中, 使芳基底物和 / 或胺、酰胺或配体直接或通过系链 (tether) 与固体支持物连接。

[0455] 在某些实施方案中, 胺是伯胺。在某些实施方案中, 胺是低级烷基胺。在某些实施方案中, 胺是甲基胺。在某些实施方案中, 伯胺和仲胺存在于相同分子内, 在交联偶合反应中伯胺反应的选择性超过仲胺。

[0456] 或者, 可制备胺、酰胺等的相应的盐, 代替胺、酰胺等使用。当胺、酰胺等的相应的盐用于反应时, 可能不需要加入碱。

[0457] 应理解本发明的“过渡金属催化剂”, 如该术语用于本文时, 应包括任何催化性过

渡金属和 / 或引入反应器内时的形式的催化剂前体 (如果需要, 将催化剂前体原位转化为活化形式), 以及参与反应的催化剂活化形式。

[0458] 在某些实施方案中, 将催化量的过渡金属催化剂络合物提供在反应混合物中。在某些实施方案中, 相对于限制剂, 所述量为 0.0001–20mol %, 优选 0.05–5mol %, 最优选 1–4mol %, 限制剂可以是芳族化合物胺、硼酸、酮等 (或其相应的盐), 取决于哪一种试剂为化学计量过量。在催化剂络合物分子式包括不止一个金属的情况下, 可相应地调节催化剂络合物用于反应的量。例如, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 具有两个金属中心; 因此可以在不损害催化活性的情况下将用于反应的 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 摩尔量减半。

[0459] 在某些实施方案中, 优选含钯和镍的催化剂。预计这些催化剂将发挥类似作用, 因为已知它们发生类似反应, 即氧化加成反应和还原消除反应, 认为这将包含于形成本发明产物的过程。新的配体被认为可通过例如调节反应性和防止不良副反应调节催化剂性能。

[0460] 在合适的情况下, 用于本方法的催化剂涉及使用可介导如上文限定的芳基 ArX 与胺、酰胺等进行的交联偶合的金属。一般来讲, 任何过渡金属 (如具有 d 电子) 都可用于形成催化剂, 例如选自周期表 3–12 族其中之一或镧系的金属。但是, 在某些实施方案中, 金属将选自后面的过渡金属族, 如优选 5–12 族, 甚至更优选 7–11 族。例如, 合适的金属包括铂、钯、铁、镍、钨和铑。选择将用于反应的具体金属形式以便在反应条件下得到配位不饱和和非其最高氧化状态下的金属中心。催化剂的金属核心应为 0 价过渡金属, 如能够氧化加成至 Ar-X 键的 Pd 或 Ni。可以例如用 M(II) 原位产生 0 价状态 M(0) 。

[0461] 为进一步说明, 合适的过渡金属催化剂包括铂、钯和镍的可溶性或不溶性络合物。特别优选镍和钯, 最优选钯。假定 0 价金属中心参与催化性碳 – 杂原子或碳 – 碳成键过程。因此, 优选金属中心为 0 价状态或能够还原为金属 (0)。合适的可溶性钯络合物包括但不限于三 (二亚苺基丙酮) 二钯 $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ 、双 (二亚苺基丙酮) 钯 $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ 和乙酸钯。或者, 特别是对于镍催化剂, 氧化加成步骤的活性物可为金属 (+1) 氧化状态。

[0462] 优选含钯和镍的催化剂。预计这些催化剂将发挥同等作用, 因为已知它们进行类似反应, 即交联偶合反应, 可能包含于形成本发明产物, 如芳基胺、二芳基化合物、 α – 芳基酮等的过程。

[0463] 可用钯催化剂催化偶合, 可将钯提供为 (只用于举例说明) Pd/C 、 PdCl_2 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$ 、 $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$ 和聚合物支持的 Pd(0) 形式。在其它实施方案中, 可用镍催化剂催化反应, 可将镍提供为 (只用于举例说明) $\text{Ni}(\text{acac})_2$ 、 $\text{NiCl}_2[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)]_2$ 、 $\text{Ni}(1,5\text{-环辛二烯})_2$ 、 $\text{Ni}(1,10\text{-菲咯啉})_2$ 、 $\text{Ni}(\text{dppf})_2$ 、 $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ 、 $\text{NiCl}_2(1,10\text{-菲咯啉})$ 、Raney 镍等形式, 其中 “acac” 代表乙酰丙酮根。

[0464] 优选将催化剂作为包含结合支持配体的金属 – 配体络合物即金属 – 支持配体络合物提供在反应混合物中。配体作用可能是 (特别) 有利于制备产物的还原消除途径等而不是有利于副反应如 β – 氢化物消除的关键。如果配体为手性, 可提供为外消旋混合物或纯化的立体异构体。

[0465] 催化剂络合物可根据需要包括另外的支持配体以获得稳定的络合物。而且, 可将金属络合物形式的配体加入反应混合物内, 或者相对于加入金属而言作为单独试剂加入。

[0466] 可将支持配体作为单独化合物加入反应溶液内, 或者可将其在引入反应溶液之前与金属中心络合以形成金属 – 支持配体络合物。支持配体是能够与催化性金属中心结合的

加入反应溶液内的化合物。在一些优选实施方案中,支持配体是螯合配体。尽管不受任何操作理论的约束,假定支持配体抑制不需要的副反应和提高所需过程的速率和效率。另外,它们通常防止催化性过渡金属沉淀。虽然本发明不需要形成金属-支持配体络合物,但已显示此类络合物符合它们是这些反应的中间体的假说,并且已观察到支持配体的选择对反应过程有影响。

[0467] 与限制剂即胺、硼酸、酮等或芳族化合物相比,支持配体占 0.0001-40mol%。支持配体与催化剂络合物的比值通常在约 1 至 20,优选约 1 至 4 范围,最优选 2。这些比值以单一金属络合物和单一结合位点配体为基础。在配体包含其它结合位点(即螯合配体)或催化剂包含不止一个金属的情况下,相应地调整比值。仅以举例说明,支持配体 BINAP 包含两个配位磷原子,因此 BINAP 与催化剂的比值向下调整为约 1 至 10,优选约 1 至 2,最优选 1。相反, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 包含两个钯金属中心,非螯合配体与 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 的比值向上调整至 1 至 40,优选 1 至 8,最优选 4。

[0468] 在本方法的某些实施方案中,过渡金属催化剂包括一种或多种膦或氨基膦配体,如作为 Lewis 碱性配体,控制过渡金属催化剂的稳定性和电子转运特性和/或稳定金属中间体。膦配体可市售获得,或者可用与已知过程类似的方法制备。膦可以是单齿膦配体,如三甲基膦、三乙基膦、三丙基膦、三异丙基膦、三丁基膦、三环己基膦、亚磷酸三甲酯、亚磷酸三乙酯、亚磷酸三丙酯、亚磷酸三异丙酯、亚磷酸三丁酯和亚磷酸三环己酯,特别是三苯基膦、三(邻甲苯基)膦、三异丙基膦或三环己基膦;或者二齿膦配体如 2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘(BINAP)、1,2-双(二甲基膦)乙烷、1,2-双(二乙基膦)乙烷、1,2-双(二丙基膦)乙烷、1,2-双(二异丙基膦)乙烷、1,2-双(二丁基膦)乙烷、1,2-双(二环己基膦)乙烷、1,3-双(二环己基膦)丙烷、1,3-双(二异丙基膦)丙烷、1,4-双(二异丙基膦)丁烷和 2,4-双(二环己基膦)戊烷。氨基膦可以是单齿配体,如每个氨基膦分子只供给催化性金属原子 Lewis 碱性氮原子或 Lewis 碱性磷原子。或者,氨基膦可以是螯合配体,如能够为催化性金属原子既供给 Lewis 碱性氮原子也供给 Lewis 碱性磷原子。

[0469] 在一些情况下,可能需要包括其它试剂在反应混合物中以促进过渡金属催化剂或活化的芳基核的反应性。具体来讲,可有利地包括合适的碱。一般来讲,多种碱可用于实施本发明。尚未明确碱参与本转化机制中的哪些点。所述碱可任选为空间位阻的,以防止在可能发生碱的金属配位的情况下(即碱金属醇盐情况下)发生碱的金属配位。例示性碱包括例如(只用于举例):醇盐如叔丁醇钠;碱金属氮化物如氨基钠、二异丙基氨基锂,和碱金属双(三烷基甲硅烷基)氮化物,如双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(LiHMDS)或双(三甲基甲硅烷基)氨基钠(NaHMDS);叔胺(如三乙胺、三甲胺、4-(二甲基氨基)吡啶(DMAP)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,5-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-5-烯(DBU);碱金属或碱土金属碳酸盐、碳酸氢盐或氢氧化物(如钠、镁、钙、钡、钾碳酸盐、磷酸盐、氢氧化物和碳酸氢盐)。仅以举例说明,合适的碱包括 NaH 、 LiH 、 KH 、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Ti_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 $\text{K}(\text{Ot-Bu})$ 、 $\text{Li}(\text{Ot-Bu})$ 、 $\text{Na}(\text{Ot-Bu})$ 、 $\text{K}(\text{OAr})$ 、 $\text{Na}(\text{OAr})$ 和三乙胺或其混合物。优选碱包括 CsF 、 K_3PO_4 、DBU、 NaOt-Bu 、 KOt-Bu 、 $\text{LiN}(\text{i-Pr})_2$ (LDA)、 $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ 、 $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ 和 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 。

[0470] 将大约化学计量比例的碱用于本方法中。本发明已证实温和反应条件下不需要大量过量的碱以获得高收率的所需产物。需要不超过 4 当量碱,优选不超过 2 当量。而且,在用胺等的相应的盐反应时,可不需要另外的碱。

[0471] 从以上讨论中可清楚,通过本发明反应可制备的产物可进一步反应以得到其所需衍生物。此类可允许的衍生反应可用本领域已知的常规程序完成。例如,可能的衍生反应包括酯化、醇氧化为醛和酸、酰胺的 N-烷基化、腈还原、酯将醇酰基化、胺的酰基化等。

[0472] 苯胺与芳基氯

[0473] 在文献中以低催化剂负载进行苯胺和芳基氯的交联偶合反应有两个实例。Nolan 和合作者已显示他们可以使用 0.01% 催化剂负载,但仅适用于大的 2,6-二异丙基苯胺。Marion, N.; Navarro, O.; Mei, J.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Nolan, S. P. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 4101-4111。Bellar 和合作者也已显示 0.01% 催化剂负载的一个实例,但他们必须使用 50 : 1 的配体 : Pd 比和 140°C 的反应温度。Rataboul, F.; Zapf, A.; Jackstell, R.; Harkal, S.; Riermeier, T.; Monsees, A.; Dingerdissen, U.; Beller, M. Chem. Eur. J. 2004, 10, 2983-2990。

[0474] 如图 4 显示,已用 0.01% 催化剂负载和 2 : 1 的配体 : Pd 比完成苯胺与芳基氯的偶合反应。具有邻位取代基的芳基氯和苯胺 (图 4, 条目 1 和 2) 和不包含邻位取代基的底物 (图 4, 条目 3 和 4) 都能得到良好收率。此外,氟化缺电子苯胺也高效偶合 (图 4, 条目 5、6 和 7)。

[0475] 进行 1 与 XPhos (13) (见图 3) 的直接对比以突出这种新型配体的稳定性和反应性。当 XPhos (13) 用于对乙氧基苯胺和 2-氯代-对二甲苯的偶合时,1 小时后反应已完成大约 1 个半衰期和得到 44% 收率。使用配体 1 时,在相同时间内已完成相同反应并得到 93% 分离收率 (图 4, 条目 1)。

[0476] 当使用以 13 为基础的催化剂系统时,可以低至 0.05mol% 的催化剂负载成功地使苯胺与芳基氯偶合。Fors, B. P.; Krattiger, P.; Strieter, E.; Buchwald, S. L. Org. Lett. 2008. ASAP。换为配体 1 时,催化剂负载降低至 0.01mol%,但反应时间保持为 1 小时 (图 12, 表 8, 底行)。这是在已报道的苯胺与芳基氯的 C-N 成键反应中最低的钯负载。Marion, N.; Navarro, O.; Mei, J.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Nolan, S. P. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 4101。这些结果清楚地证实与先前报道的催化剂系统相比 1 在这些反应中的特殊反应性。

[0477] 如图 18 显示,筛选几种配体在苯胺和 4-氯茴香醚偶合中的最佳收率。证明基准配体 1 可与配体 21 相比,两种配体在仅 15 分钟反应时间后就产生超过 85% 收率的所需产物。这些反应的通用程序详细描述于实施例 53 中。

[0478] 杂芳胺与芳基氯

[0479] 图 5 证实配体 1 在杂芳胺交联偶合反应中的功效。虽然已知将偶合氨基嘧啶、氨基吡嗪和氨基吡啶的催化剂系统,但反应需要 18-24 小时并且收率低至 57%。Anderson, K. W.; Tundel, R. E.; Ikawa, T.; Altman, R. A.; Buchwald, S. L. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 6523-6527。通过使用配体 1,使氨基嘧啶 (图 5, 条目 1)、氨基吡嗪 (图 5, 条目 2) 和氨基吡啶 (图 5, 条目 3) 全部以短反应时间和良好收率成功偶合。

[0480] 为了显示 1 在包含杂芳胺的反应中的活性,直接与 XPhos 相比。当 XPhos 用于 2-氨基嘧啶和 6-氯喹啉的偶合时,1.5 小时后收率为 37%。当用 1 代替 XPhos 时,1 小时后反应完成,分离收率是 91% (图 5, 条目 1)。

[0481] 酰胺与芳基氯

[0482] 还研究本发明配体在酰胺偶合中的效能(见图6)。已知用配体7使乙酰胺与2-氯甲苯偶合(见图3)需要18小时,得到71%收率。Ikawa, T.;Barder, T. E.;Biscoe, M. R.;Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2007, 2183-2192。但是,用配体6时相同偶合进行1.5小时,收率为85%(图6,条目2)。

[0483] 还进行两个其它实施例以显示使用配体6的催化剂系统可偶合杂环底物(图6,条目3和4)。此外,用配体7和配体6进行苯甲酰胺与对氯茴香醚的偶合,分别得到79%和92%收率。

[0484] 伯胺与芳基氯

[0485] 联苯-基配体

[0486] 本发明配体的实例还(首次)促进用低催化剂负载的单膦-基催化剂进行伯胺的高选择性单芳基化。因为本发明的催化系统在交联偶合反应中总体上已显示高水平反应性,检验用这些系统使伯胺单芳基化。通过使用10,将甲胺与4-氯茴香醚以单芳基化优于二芳基化 $> 97 : 3$ 的选择性成功偶合(图10,表6,条目1)。在室温下用11进行类似反应得不到任何产物。使温度上升至80℃后可进行反应,但偏向二芳基化,选择性逆转为 $20 : 80$ (图10,表6,条目3)。使用更大配体12,选择性增加至 $82 : 18$ (图10,表6,条目4),但选择性仍不及1。Anderson, K. W.;Tundel, R. E.;Ikawa, T.;Altman, R. A.;Buchwald, S. L. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 6523。对于图10显示并在室温下进行的反应(条目1、2和4),不需要用额外当量的1产生最稳定的催化系统。另外,使用配体1可以成功地抑制涉及二取代胺的反应并允许在室温下使甲胺高选择性单芳基化(图11,表7)。

[0487] 然后检测用联芳基膦配体难以完成的其它脂族伯胺的选择性单芳基化。通过用1作为配体的催化剂系统,使几种脂族伯胺与芳基氯在1小时内以0.05mol%催化剂负载以良好收率成功地偶合(图12,表8,顶行)。还值得注意的是在所有情况下检测的二芳基化产物都小于1%。通常认为在这些偶合中需要用螯合双膦配体抑制二芳基化。但是,这些结果不仅显示联芳基单膦可以有效地支持涉及脂族伯胺的交联偶合反应,而且有时它们比双膦系统更有效。例如,以前用双膦基催化剂系统使辛胺与4-氯茴香醚偶合需要0.1mol% Pd和48小时反应时间。Shen, Q.;Ogata, T.;Hartwig, J. F. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 6586;Shen, Q.;Shekhar, S.;Stambuli, J. P.;Hartwig, J. F. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 1371。使用以1为基础的催化剂系统后,仅用0.05mol% Pd在1小时后即完成己胺与4-氯茴香醚(图12,表8,条目1)的反应。

[0488] 联苯-基配体:伯胺相比仲胺的反应性

[0489] 上述结果提示应检测到伯胺优于仲胺的芳基化的高水平化学选择性。通过使用1,使14的伯氨基在仲苯胺基的存在下以 $> 40 : 1$ 选择性偶合(图13,表9)。该结果与先前关于苯胺优于脂族胺反应的报道互补。Biscoe, M. R.;Barder, T. E.;Buchwald, S. L. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 7232。而且在15中伯胺与环状仲胺之间和在16中伯苯胺与仲苯胺之间的分子内竞争中,伯氨基为N-优选芳基化,以 $> 20 : 1$ 的选择性获得良好收率(图13,表9)。Cabelllo-Sanchez, N.;Jean, L.;Maddaluno, J.;Lasne, M.;Rouden, J. J. Org. Chem. 2007, 72, 2030。

[0490] 杂芳基-基配体

[0491] 在联苯基配体(1)或杂芳基-基配体(23)的辅助下,使4-氯茴香醚和己胺进行

Pd-催化的交联偶合,比较两者的反应时间和单芳基化与二芳基化的比值,可见于图 19。虽然使用杂芳基-基配体(23)的反应时间明显更长,该配体得到更高的单芳基化:二芳基化产物比值。这些反应的通用程序可见于实施例 59。

[0492] 亚硝酸钠与芳基氯

[0493] 有趣的是,这些配体还在亚硝酸钠和合适催化剂的存在下催化芳基氯硝化(图 20 和 21)。如图 1 显示,仅在 2 小时反应时间后配体 6 得到超过 50%收率(通过 GC)。但是,在 24 小时反应时间后用配体 6 得到几乎 100%所需硝化产物。配体 25、26 和 27 在催化该反应时效果较差。

[0494] 图 21 描述可通过配体 6 与亚硝酸钠偶合的一系列芳基氯。收率从 60%至 99%不等,取决于所用底物。富电子、少电子、电子中性、空间位阻和高度取代的芳基氯成功硝化,提高了这些配体的多用性。

[0495] 实施例 54 说明这些反应的通用程序。

[0496] 氰酸盐与芳基氯

[0497] 还证明本发明配体成功地用于用芳基氯和金属氰酸盐合成 N-芳基氨基甲酸酯。在 t-BuOH 的存在下,配体 6 以 74%收率催化所需产物的合成(图 22)。该反应的通用程序可见于实施例 55。

[0498] 苯胺与芳基甲磺酸酯

[0499] 联苯-基配体

[0500] 本发明的改良配体使芳基甲磺酸酯首次能够胺化。在研究该作用的不断尝试中,制备了新的配体(图 7),其中一种在含膦芳烃上包含甲氧基取代(BrettPhos, 1, 实施例 9),已发现可有效地使芳基甲磺酸酯胺化。

[0501] 最初的研究集中于 4-叔丁基苯基甲磺酸酯与苯胺偶合。以 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和 1 组合为基础的催化剂系统得不到产物(图 8, 表 4, 条目 1),但预催化剂 10 在 3 小时内得到 98%收率(图 8, 表 4, 条目 2)。Biscoe, M. R. ;Fors, B. P. ;Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 6686。同样,使用 1 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 的水介导催化剂活化,以 99%收率得到所需产物(条目 3)。Ozawa, F. ;Kubo, A. ;Hayashi, T. Chem. Lett. 1992, 2177 ;Amatore, C ;Carre, E. ;Jutand, A. ;M¹ Barki, M. A. Organometallics 1995, 14, 1818 ;Fors, B. P. ;Krattiger, P. ;Strieter, E. ;Buchwald, S. L. Org. Lett. 2008. ASAP。相反,使用配体 13(XPhos)(已显示该配体有效地用于其它芳基磺酸酯的偶合,但缺乏甲氧基)只得到痕量产物,无论是作为预催化剂 11 还是与水介导性活化方案一起使用(图 8, 表 4, 条目 4 和 5)。Huang, X. ;Anderson, K. W. ;Zim, D. ;Jiang, L. ;Klapars, A. ;Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 6653。

[0502] 因为这些结果清楚地显示在 1 中上面的芳烃取代的重要性,还检测了四甲基取代的配体 7 的用途,该配体是已显示有效用于酰胺化反应的配体的同类物。Ikawa, T. ;Barder, T. E. ;Biscoe, M. R. ;Buchwald S. L. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 13001。与使用 1 的反应不同,使用 7 的反应甚至得不到可检测量的所需产物(图 8, 表 4, 条目 7)。这些结果证明芳烃取代基的性质是 1 的性能的关键。而且,通过与二甲氧基配体 9 相比,证明 2', 4', 6'-三异丙基苯基在 1 中的重要性。与 7 相同,用 9 作为配体得不到可检测的产物(图 8, 表 4, 条目 8)。这些结果共同揭示甲氧基取代基与 2', 4', 6'-三异丙基苯环的协同作

用,证明两者都是在使用配体 1 的催化反应中实测反应性所需的。

[0503] 在确定有效的催化系统后,接着研究芳基甲磺酸酯偶合反应的范围。如图 9 表 5 显示,使多种缺电子苯胺(在偶合反应中反应性低于富电子或电子中性苯胺)成功地与富电子和缺电子芳基甲磺酸酯以良好收率反应。Hartwig, J. F. *Inorg. Chem.* 2007, 46, 1936。在苯胺和芳基甲磺酸酯上的邻位取代基和几种官能团都很好地耐受(图 9, 表 5)。

[0504] 杂芳基-基配体

[0505] 本发明的杂芳基-基配体例如配体 23 还可成功地催化芳基甲磺酸酯与苯胺的反应。图 23 描述该配体在该反应中的用途。详细程序提供于实施例 60。

[0506] 酰胺与芳基甲磺酸酯

[0507] 芳基甲磺酸酯成功偶合的其它实施例描述于图 24。在暴露于 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和配体 6 之后,在 K_2CO_3 、 $t\text{-BuOH}$ 和水活化的存在下,使多种酰胺与多种芳基甲磺酸酯偶合,在 24 小时后得到 100% 原料转化。这些反应的通用程序可见于实施例 56。

[0508] 亚硝酸钠与芳基三氟甲磺酸酯、芳基全氟丁磺酸酯

[0509] 在本发明配体的辅助下,除了成功地使芳基氯硝化之外,还成功地使芳基三氟甲磺酸酯和芳基全氟丁磺酸酯硝化。图 21 描述在用配体 6 的反应中偶合的几种芳基三氟甲磺酸酯和芳基全氟丁磺酸酯实例。与芳基氯的情况相似,底物的空间电子性质对反应收率的作用很小或没有作用。这些反应的通用程序显示于实施例 54。

[0510] 芳基甲磺酸酯的碳-碳偶合

[0511] Stille 交联偶合

[0512] 本发明的配体在 Stille 交联偶合的催化中表现其极端多用性,如图 25(a) 显示。仅在 2 小时后,GC 显示配体 1 得到 90% 收率的所需产物。

[0513] 酮的 α -芳基化

[0514] 本发明配体催化反应的广泛性的另一种实施例显示于图 25(b)。用芳基甲磺酸酯在酮的 α -位使酮成功地芳基化,以约 80% 收率得到所需产物。

[0515] 配体结构

[0516] 为理解 1 与其它配体相比的独特反应性,通过合并 $(\text{COD})\text{Pd}(\text{CH}_2\text{SiPhMe}_2)_2$ 、1 和 ArX 制备一系列 $1 \cdot \text{Pd}(\text{II})\text{ArX}$ ($\text{X} = \text{Cl}$ 或 Br , 图 14) 络合物。Pan, Y.; Young, G. B. *J. Organomet. Chem.* 1999, 577, 257。这些络合物作为两种明确构象异构体的混合物存在于溶液中。原位 ^{31}P NMR 检测反应混合物揭示两种产物比值为约 2 : 1。将戊烷加入溶液内引起 $\text{Pd}(\text{II})$ 络合物沉淀,其结晶为单种构象异构体。新鲜制备的分离络合物溶液只显示主要构象异构体的信号(^1H 和 ^{31}P NMR)。但是,看到快速异构化,在室温下 5 分钟内开始检测到少量异构体。在这些实验中所有浓度都与内标物比较测量。

[0517] 用显示于图 14 的条件处理 13 或 7 得到与用 1 所得明显不同的结果。13 反应的原位 ^{31}P NMR 谱很复杂,显示尚待去卷积的宽共振。用 7 反应形成 Pd 黑 (Pd black)。在一定程度上反映所得 $\text{Pd}(\text{II})$ 络合物行为的这些差异可能与用这些配体观察到的反应性的实测差异有关。

[0518] 17 的 X- 线晶体分析揭示络合物在固态时作为单体存在,尽管检测到 Br 原子的一些杂乱,所得结构清楚证明 Pd 中心结合在三异丙基苯环上方(图 14)。在溶液中,17、18 和 19 的主要和次要旋转异构体的构象相似(^1H NMR)。特别是,在该评估时甲氧基和异丙基共

振是特征性的,见实施例 43、44 和 45。对于全部三种络合物,两种构象异构体都表现与 D_2 对称一致的 1H NMR 共振。19 的平衡样品 (2 : 1 混合物) 的 NOESY NMR 分析允许两种旋转异构体的溶液态构象的归属。主要旋转异构体的构象与固态时检测的相同。次要异构体, $P-C_{Ar}$ 键旋转 180° , 钯原子被磷原子和近端甲氧基螯合。用于这些归属的重要交叉峰概述于图 14。17、18 和 19 是 C-N 成键反应的高活性预催化剂。

[0519] 从结构数据中产生两个重要点。首先, NMR 数据证实 1 的 Pd(II) 芳基卤络合物可能在溶液中保持单体, 不与非- D_2 对称二聚体形式平衡。第二, 观察到的单体平衡证实近端甲氧基不妨碍绕 $P-C_{Ar}$ 键旋转。理论研究已显示这种旋转可在用其它联芳基磷的催化系统中发挥重要作用。Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. Chem. Lett. 1992, 2177; Amatore, C.; Carre, E.; Jutand, A.; M' Barki, M. A. Organometallics 1995, 14, 1818; Fors, B. P.; Krattiger, P.; Strieter, E.; Buchwald, S. L. Org. Lett. 2008, ASAP。这些发现的含义尚未完全清楚, 正在进行阐明甲氧基在 1 中作用的进一步研究。

[0520] 分离 1 的氧化加成络合物可掌握靠近磷的甲氧基取代基对这种催化剂系统反应性的重要性。目前正在进行关于 1 的反应性来源的进一步研究。

[0521] 反应条件

[0522] 本发明的反应可在多种条件下进行, 但应理解本文引用的溶剂和温度范围并非限制性, 只对应于本发明过程的优选方式。

[0523] 一般来讲, 希望用对反应物、催化剂或产物不产生不利影响的温和条件进行反应。例如, 反应温度影响反应速度, 以及反应物和催化剂的稳定性。反应将通常在 $25^\circ C$ - $300^\circ C$, 更优选 $25^\circ C$ - $150^\circ C$ 范围的温度进行。

[0524] 一般来讲, 本反应在液体反应介质中进行。可以不加入溶剂进行反应。或者, 反应可在惰性溶剂中进行, 优选反应成分、包括催化剂基本溶于其中的溶剂。合适溶剂包括醚例如乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、叔丁基甲醚、四氢呋喃、水等; 卤化溶剂如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、氯苯等; 脂族或芳族烃溶剂如苯、二甲苯、甲苯、己烷、戊烷等; 酯和酮, 如乙酸乙酯、丙酮和 2-丁酮; 极性非质子溶剂如乙腈、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺等; 或两种或多种溶剂的混合物。

[0525] 本发明还包括在溶剂双相混合物、在乳液或混悬液中的反应, 或者在脂囊泡或双层中的反应。在某些实施方案中, 可优选在固相进行催化的反应, 其中一种反应物或配体锚定于固体支持物。

[0526] 在某些实施方案中, 优选在惰性气氛如氮气或氩气下进行反应。

[0527] 在某些实施方案中, 优选在微波照射下进行反应。术语“微波”指波长位于约 1 毫米 (1mm) - 1 米 (1m)、约 300-300,000 兆赫 (MHz) 的电磁波谱部份。当然, 这些是任意限值, 但帮助量化低于红外线照射频率但高于称为无线电频率的微波。同样, 因为频率与波长之间明确的负相关, 所以微波具有比红外线照射更长但比无线电频率波长更短的波长。在学术和商业领域中已广泛建立微波辅助的化学技术。微波在加热某些物质时具有一些显著优点。具体来讲, 当微波与它们可偶合的物质最常见是极性分子或离子物相互作用时, 微波可以立即在此类物质中产生大量动能, 为启动或加速各种化学反应提供充分能量。微波还具有优于传导加热的优点, 因为不需要加热环境, 因为微波可以与所需物质即时反应。

[0528] 本发明的反应过程可按照连续、半连续或分批方式进行, 根据需要可包括液体再

循环操作。本发明的过程优选以分批方式进行。同样,反应成分、催化剂和溶剂的添加方式或顺序通常也不是反应成功的关键,可以任何常规方式完成。在一些情况下,在可提高反应速率的事件顺序中,碱例如 $t\text{-BuONa}$ 是最后加入反应混合物内的成分。

[0529] 反应可在单个反应区或串联或并联的多个反应区中进行,或者可在狭长的管状区域或一组此类区域中分批或连续进行。所用的构造材料应在反应中对原料为惰性,设备的制造应能够耐受反应温度和压力。在反应过程中引入和 / 或调节原料或成分(分批或连续引入反应区内)量的方法可以方便地用于所述过程中,特别是用于维持原料的所需摩尔比。可通过将一种原料递增地加入另一种中完成反应步骤。此外,可通过将原料联合加入金属催化剂中合并反应步骤。当不需要或不能实现完全转化时,可将原料与产物分离,然后再循环回反应区内。

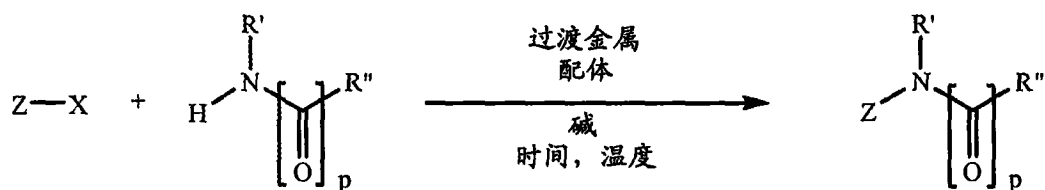
[0530] 过程可在玻璃内衬、不锈钢或相似类型反应设备中进行。反应区可配备一个或多个内和 / 或外热交换器以控制温度波动过大,或者防止任何可能的“失控”反应温度。

[0531] 而且,可以例如用一种或多种芳基取代基衍生,将一种或多种反应物固定或加入聚合物或其它不溶性基体中。

[0532] 发明的方法

[0533] 在一个实施方案中,本发明涉及由流程 1 代表的方法:

[0534]



流程 1

[0535] 其中

[0536] Z 选自任选取代的芳基、杂芳基和烯基;

[0537] X 选自 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ 烷基、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ 全氟烷基和 $-\text{OS}(\text{O})_2$ 芳基;

[0538] R' 和 R'' 每次出现时独立选自氢、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、烷氧基、氨基、氨基烷基、杂环基烷基、三烷基甲硅烷基和三芳基甲硅烷基;或者 R' 和 $(\text{C}=\text{O})_p\text{R}''$ 一起形成由 3-10(包括 3 和 10)个骨架(backbone)原子组成的任选取代的环,所述环除了包含与 R' 和 $(\text{C}=\text{O})_p\text{R}''$ 键合的氮之外,任选包含 1、2 或 3 个杂原子;

[0539] R' 可与 Z 共价连接;

[0540] R'' 可与 Z 共价连接;

[0541] p 是 0 或 1;

[0542] 过渡金属选自 Ni、Pd 和 Pt;

[0543] 碱选自氟化物、氢化物、氢氧化物、碳酸盐、磷酸盐、醇盐、金属氨化物和负碳离子;和

[0544] 配体是上述任何一种联苯-基配体。

[0545] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,配体为约 0.0001-约 20mol%。

[0546] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,配体为

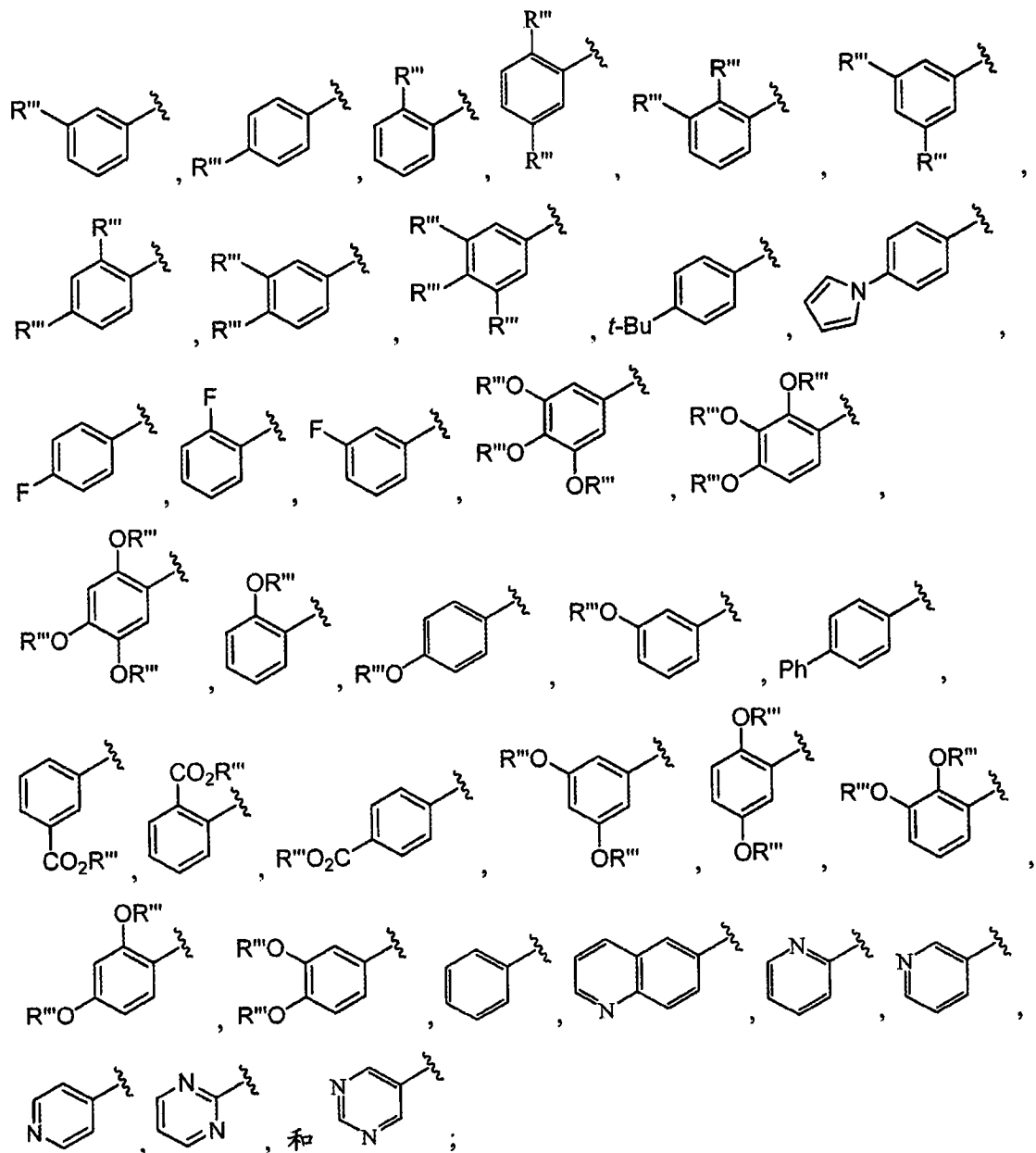
约 0.001- 约 10mol%。

[0547] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,配体为约 0.01- 约 1mol%。

[0548] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 选自芳基和杂芳基。

[0549] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 选自:

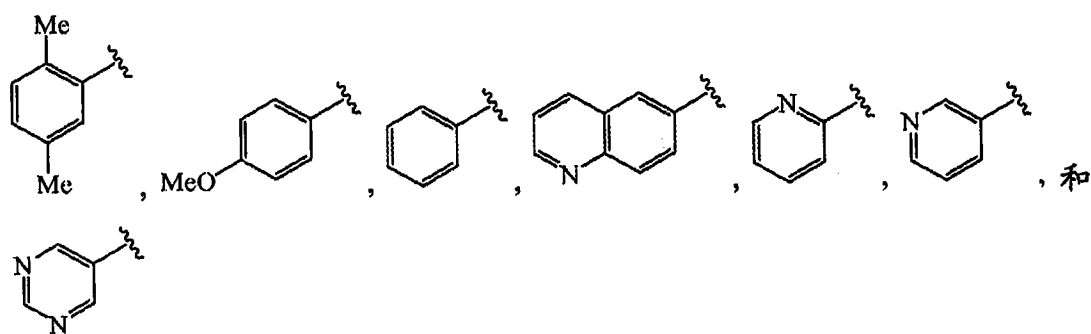
[0550]



[0551] R''' 是低级烷基。

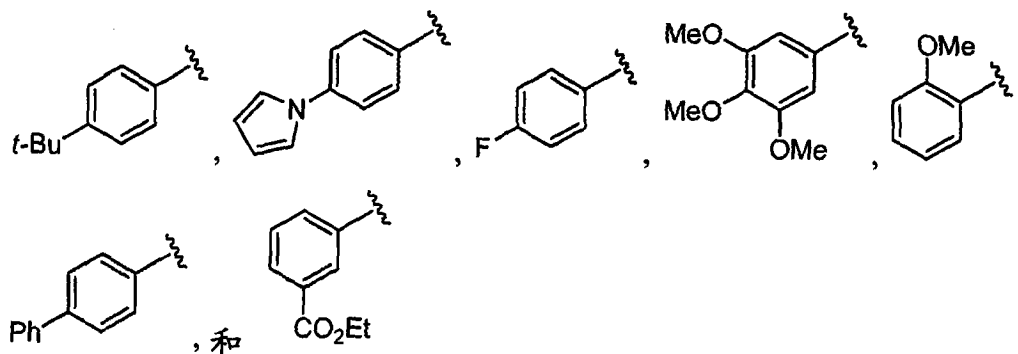
[0552] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 选自:

[0553]



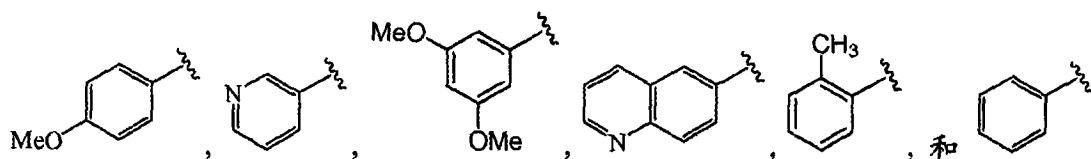
[0554] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 选自:

[0555]



[0556] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 选自:

[0557]



[0558] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、Cl、Br 或 I。

[0559] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 Cl。

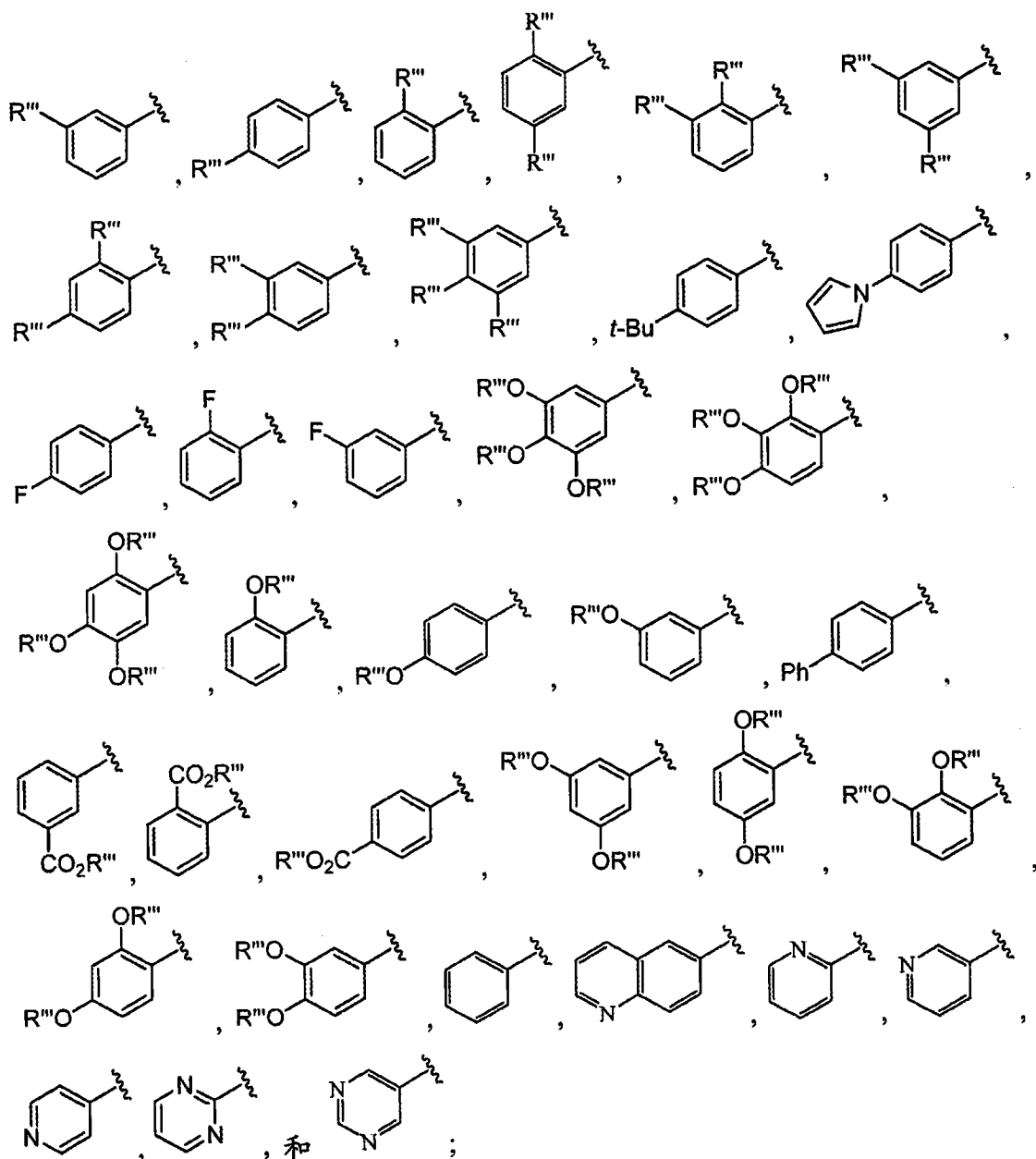
[0560] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 。

[0561] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、Cl、Br 或 I ;和

[0562] Z 选自芳基和杂芳基。

[0563] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、Cl、Br 或 I ;Z 选自:

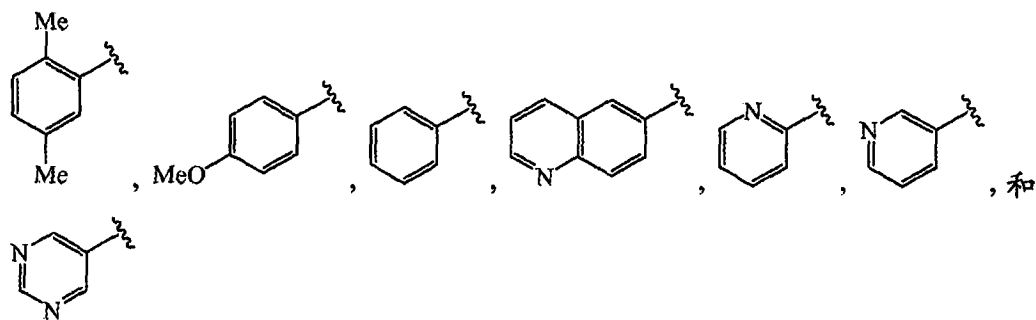
[0564]



[0565] R''' 是低级烷基。

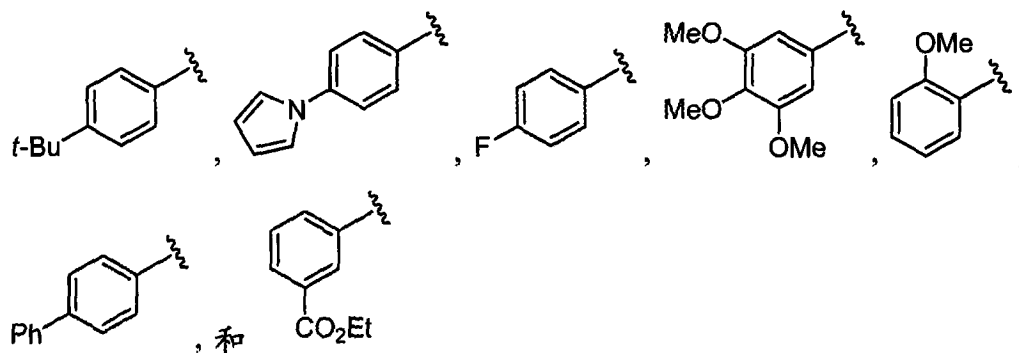
[0566] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 C1;Z 选自:

[0567]



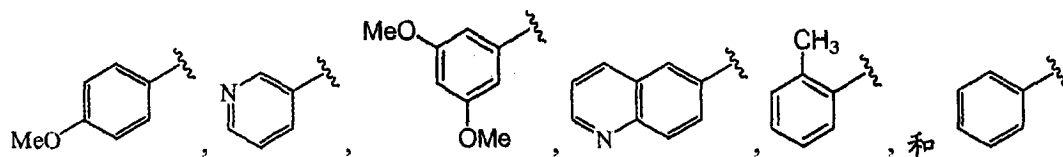
[0568] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 $OS(O)_2CH_3$;Z 选自:

[0569]



[0570] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 Cl ;Z 选自 :

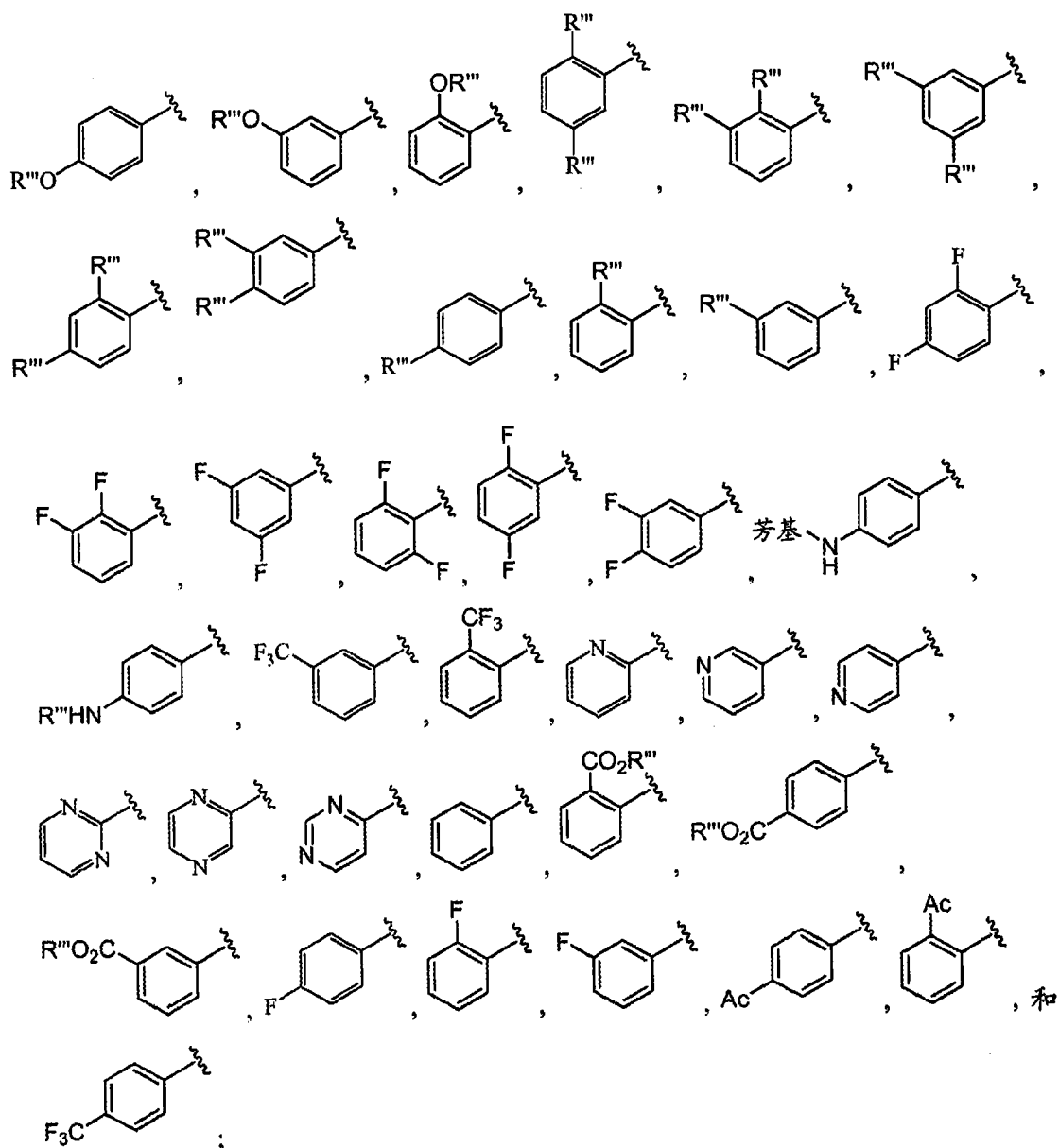
[0571]



[0572] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 和 R'' 每次出现时独立选自氢、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、烷氧基、氨基、氨基烷基、杂环基烷基、三烷基甲硅烷基和三芳基甲硅烷基。

[0573] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自 :

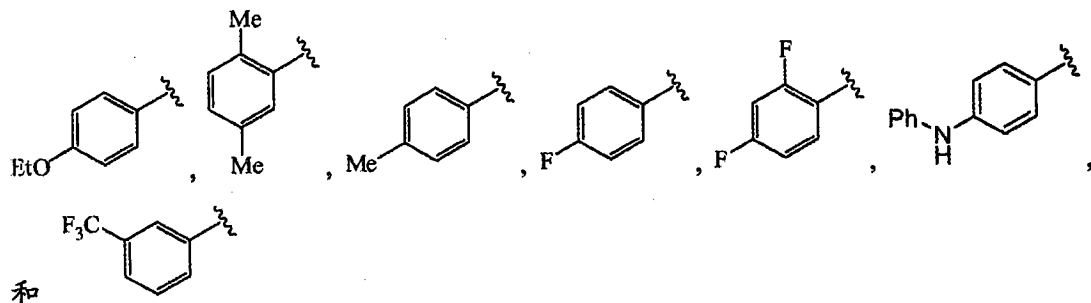
[0574]



[0575] R'' ' 是低级烷基。

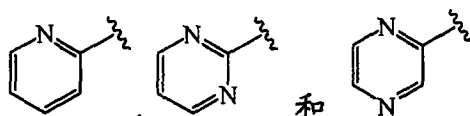
[0576] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自:

[0577]



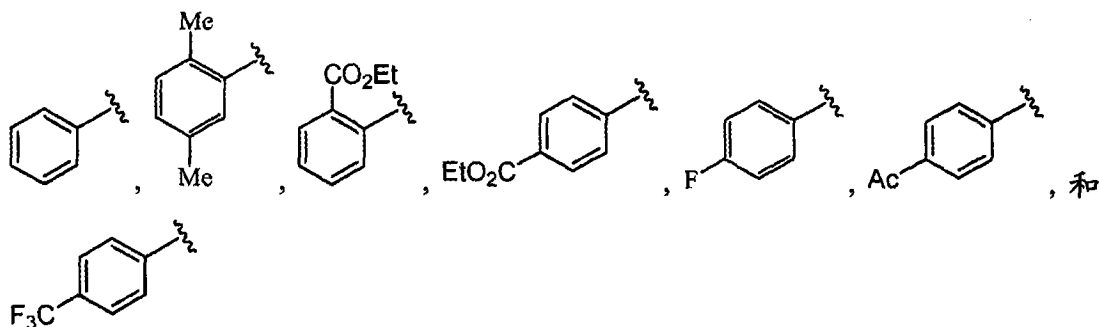
[0578] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自:

[0579]



[0580] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自:

[0581]

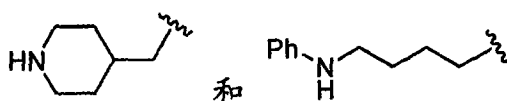


[0582] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是烷基、芳烷基、氨基烷基或杂环基烷基。

[0583] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基和苄基。

[0584] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自

[0585]



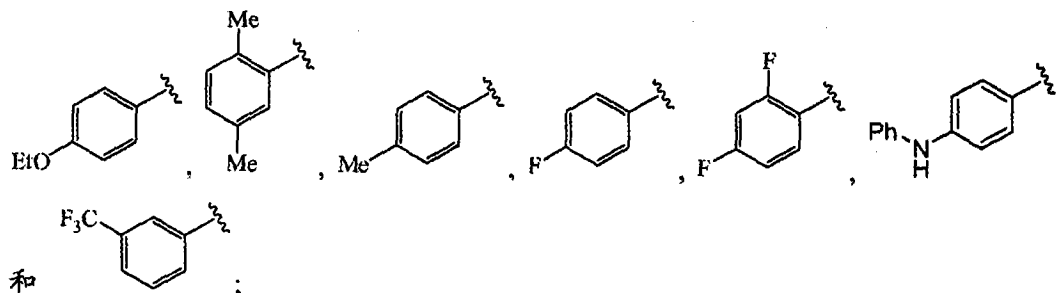
[0586] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是甲基。

[0587] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是己基。

[0588] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是苄基。

[0589] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自:

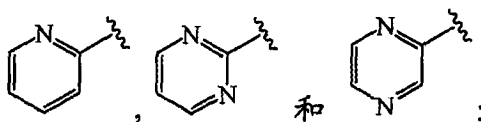
[0590]



[0591] R'' 是氢;p 是 0。

[0592] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自:

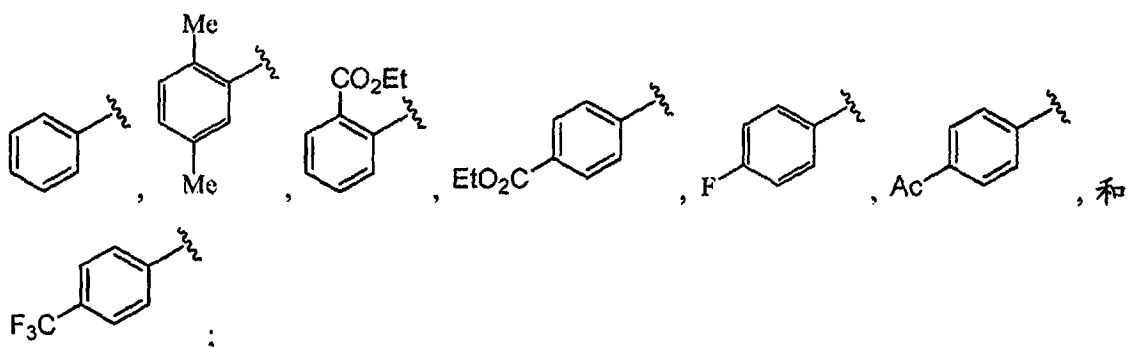
[0593]



[0594] R'' 是氢 ; p 是 0。

[0595] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自 :

[0596]



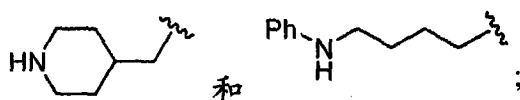
[0597] R'' 是氢 ; p 是 0。

[0598] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是烷基、芳烷基、氨基烷基或杂环基烷基 ; R'' 是氢 ; p 是 0。

[0599] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基和苄基 ; R'' 是氢 ; p 是 0。

[0600] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自

[0601]



[0602] R'' 是氢 ; p 是 0。

[0603] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是甲基 ; R'' 是氢 ; p 是 0。

[0604] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是己基 ; R'' 是氢 ; p 是 0。

[0605] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是苄基 ; R'' 是氢 ; p 是 0。

[0606] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是氢。

[0607] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R'' 选自未被取代和取代的苯基。

[0608] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R'' 是取代的苯基。

[0609] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R'' 是低级烷基或芳基。

[0610] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R'' 是甲基。

[0611] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R'' 是苯基。

[0612] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 和 R'' 一起形成由 3-10 (包括 3 和 10) 个骨架原子组成的任选取代的环,所述环除了包含与 R' 和 R'' 键合的氮之外,任选包含 1、2 或 3 个杂原子。

[0613] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 和 $(C=O)_p R''$ 一起形成 5-元环,包括与 R' 和 $(C=O)_p R''$ 键合的氮 ; p 是 1。

[0614] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 和 $(C=O)_p R''$ 一起

是 $-(C=O)_pCH_2CH_2CH_2-$; p 是 1。

[0615] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中过渡金属是钯。

[0616] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 $Z-X$ 的量相比,过渡金属为约 0.0001-约 20mol%。

[0617] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 $Z-X$ 的量相比,过渡金属为约 0.001-约 10mol%。

[0618] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 $Z-X$ 的量相比,过渡金属为约 0.01-约 1mol%。

[0619] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中碱是醇盐、氨化物、磷酸盐或碳酸盐。

[0620] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中碱是 $NaOt-Bu$ 、 K_2CO_3 或 K_3PO_4 。

[0621] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 30 分钟-约 4 小时。

[0622] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 30 分钟-约 2 小时。

[0623] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 1 小时。

[0624] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中温度为约 $23^{\circ}C$ 。

[0625] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中温度为约 $80^{\circ}C$ 。

[0626] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中温度为约 $110^{\circ}C$ 。

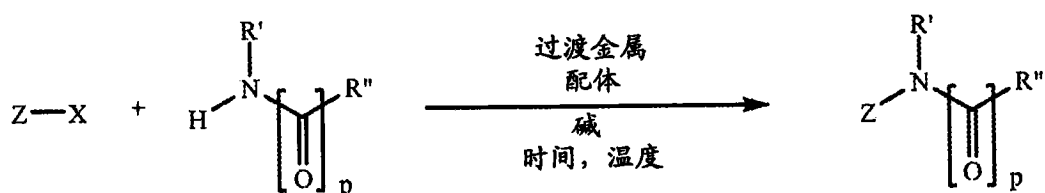
[0627] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,还包含溶剂。

[0628] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中所述溶剂是醚或醇。

[0629] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中所述溶剂是 Bu_2O 、二氧六环或 $t-BuOH$ 。

[0630] 在一个实施方案中,本发明涉及由流程 1 代表的方法:

[0631]

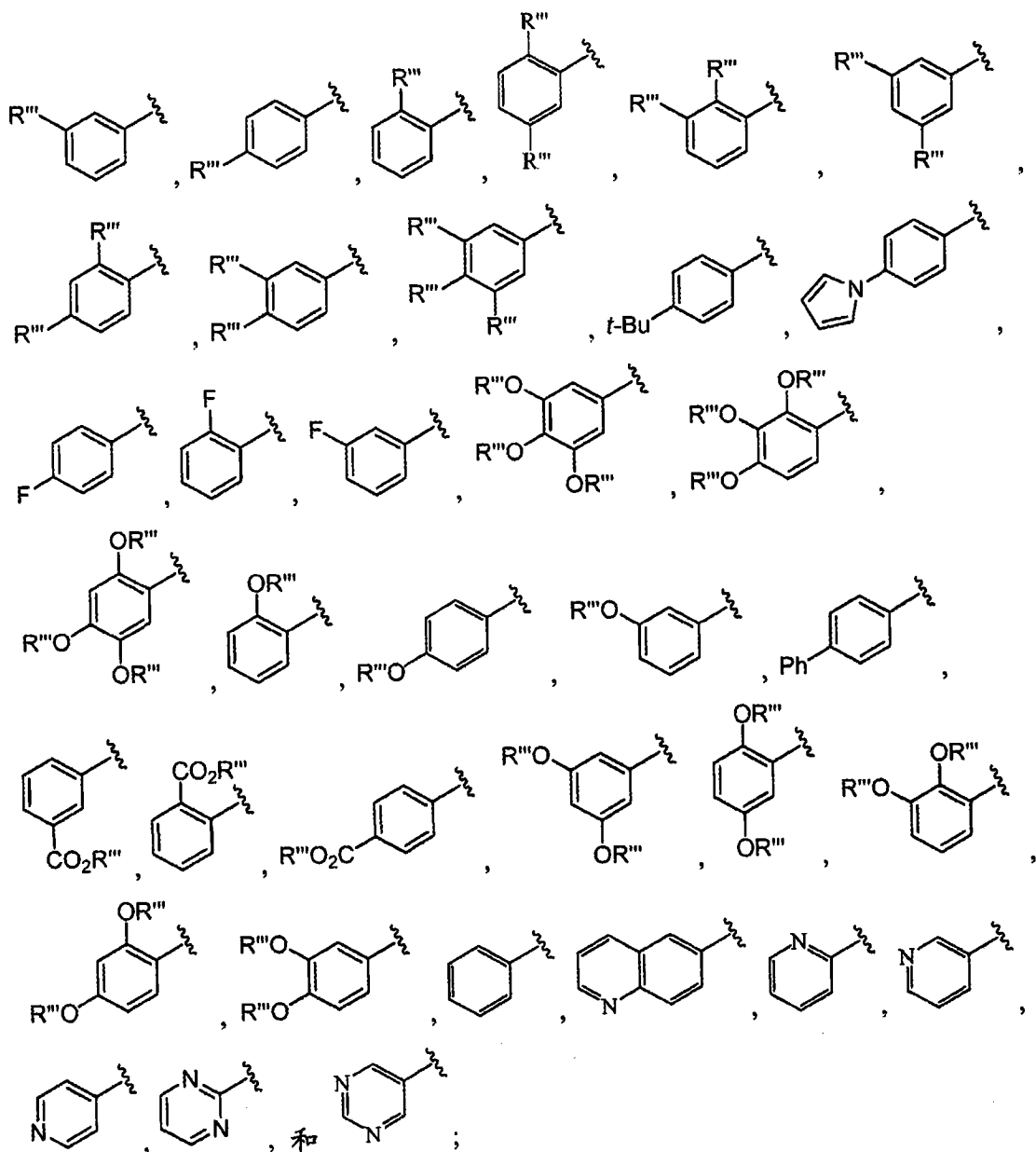


流程 1

[0632] 其中,每次出现时独立地,

[0633] Z 选自:

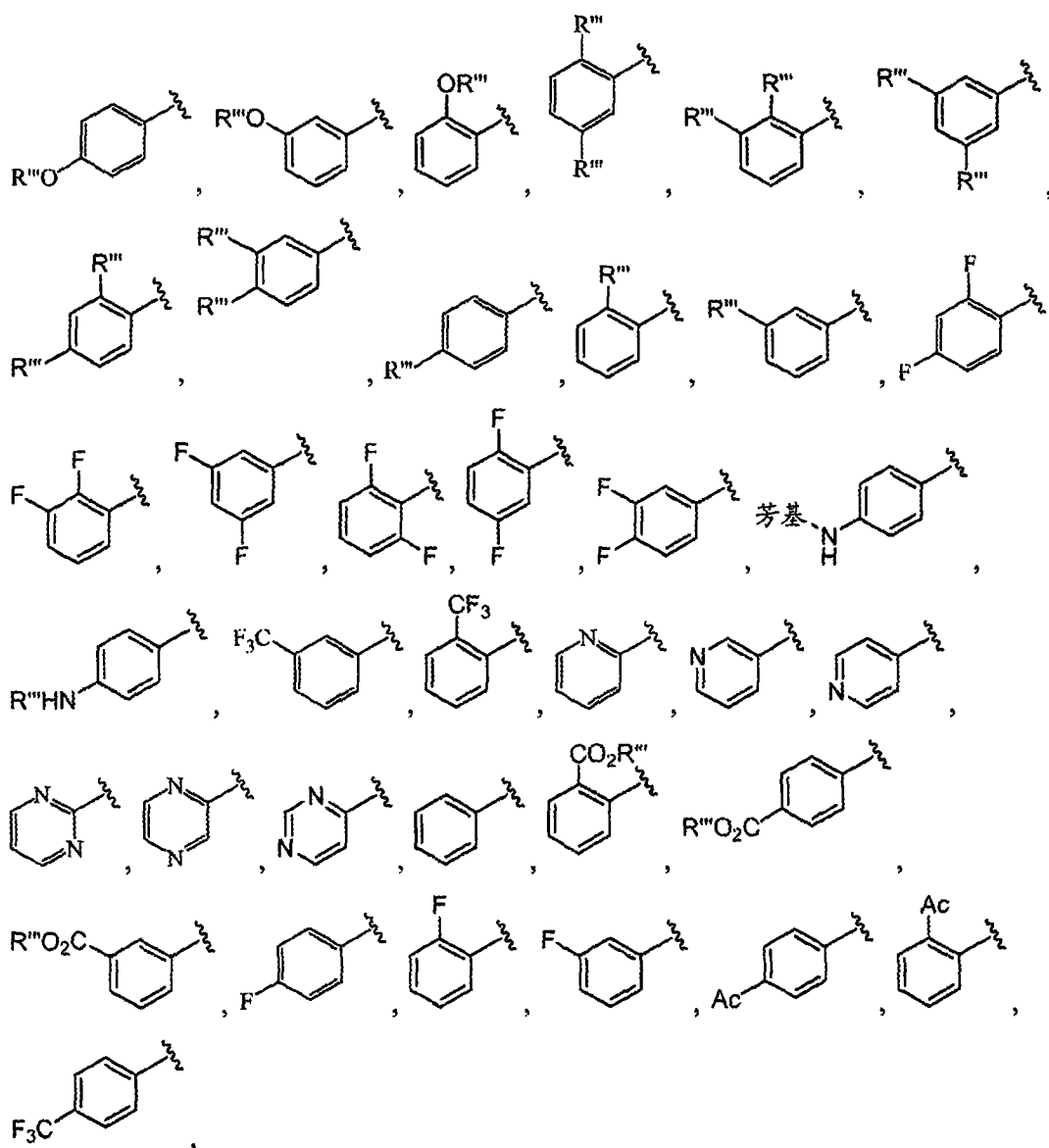
[0634]



[0635] X 选自 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、Cl、Br 和 I；

[0636] R' 和 R'' 选自：

[0637]



[0638] 氢、烷基、芳烷基、氨基烷基和杂环基烷基；或者 R' 和 $(C=O)_pR''$ 一起形成由 5-7 (包括 5 和 7) 个骨架原子组成的任选取代的环, 所述环除了包含与 R' 和 $(C=O)_pR''$ 键合的氮之外, 任选包含 1、2 或 3 个杂原子；

[0639] R''' 是低级烷基；

[0640] R' 可与 Z 共价连接；

[0641] R'' 可与 Z 共价连接；

[0642] p 是 0 或 1；

[0643] 过渡金属是 Pd 或 Pt；

[0644] 碱选自氢氧化物、碳酸盐、磷酸盐和醇盐；和

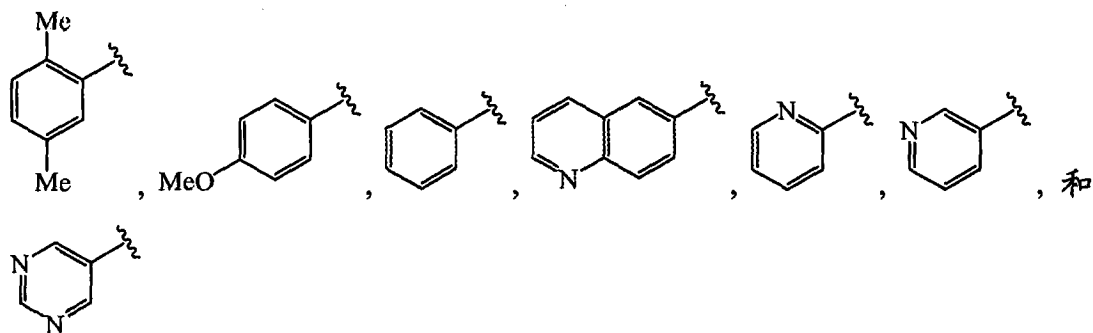
[0645] 配体是上述任何一种联苯-基配体。

[0646] 在某些实施方案中, 本发明涉及上述任何一种方法, 其中与 Z-X 的量相比, 配体为约 0.001- 约 10mol%。

[0647] 在某些实施方案中, 本发明涉及上述任何一种方法, 其中与 Z-X 的量相比, 配体为约 0.01- 约 1mol%。

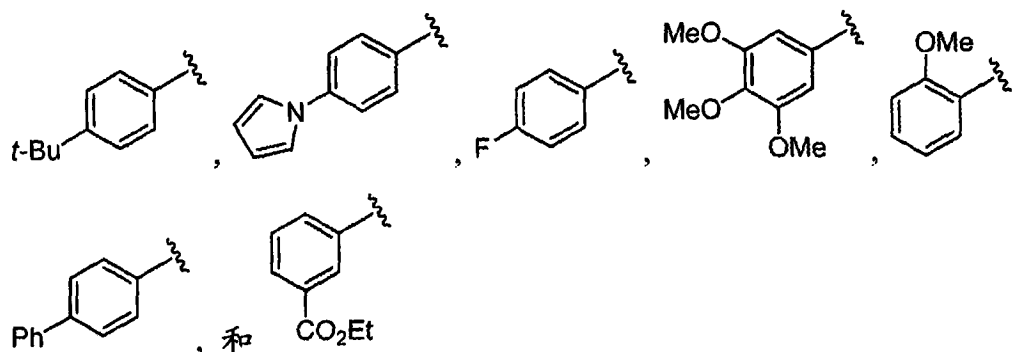
[0648] 在某些实施方案中, 本发明涉及上述任何一种方法, 其中 Z 选自：

[0649]



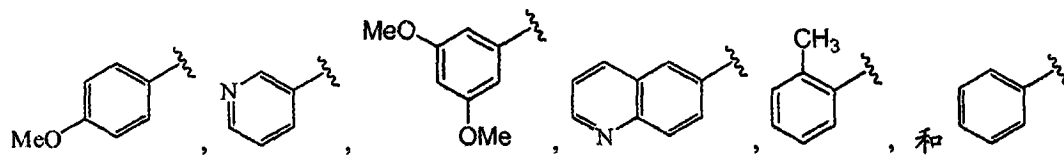
[0650] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 选自:

[0651]



[0652] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 选自:

[0653]

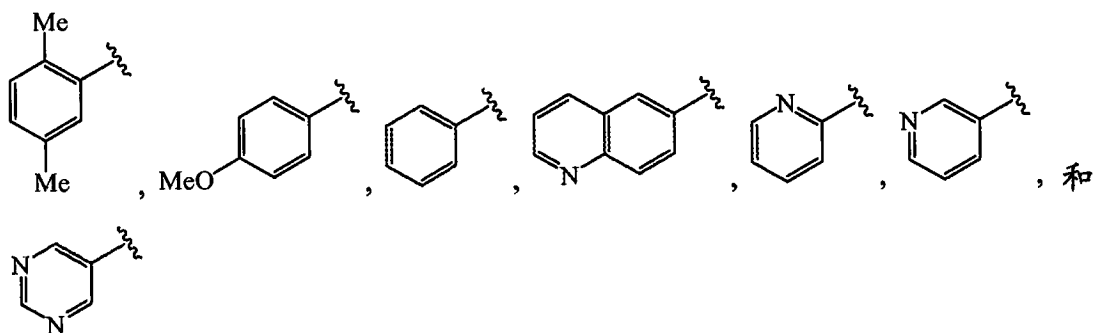


[0654] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 Cl。

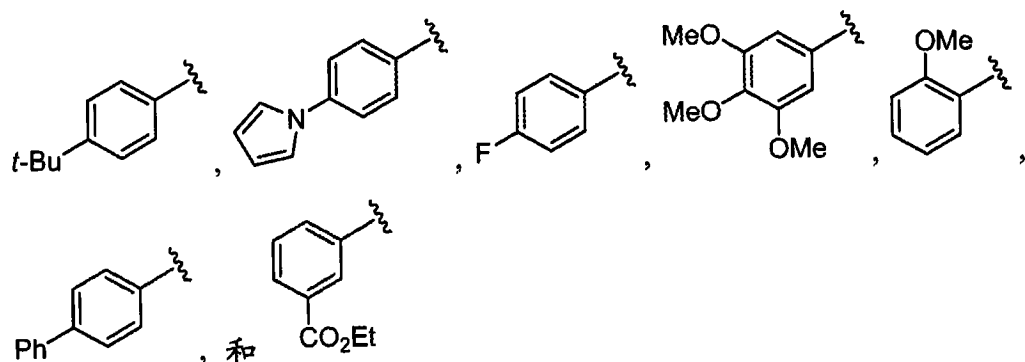
[0655] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 OS(O)₂CH₃。

[0656] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 Cl; Z 选自:

[0657]

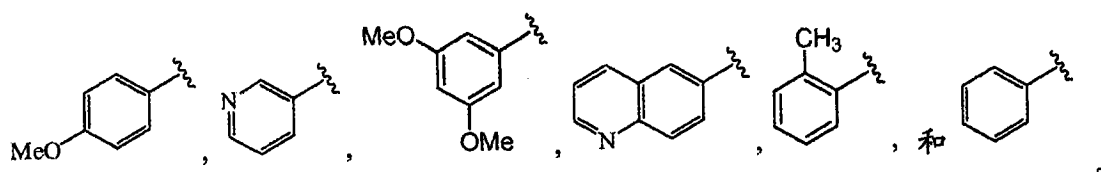
[0658] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 OS(O)₂CH₃; Z 选自:

[0659]



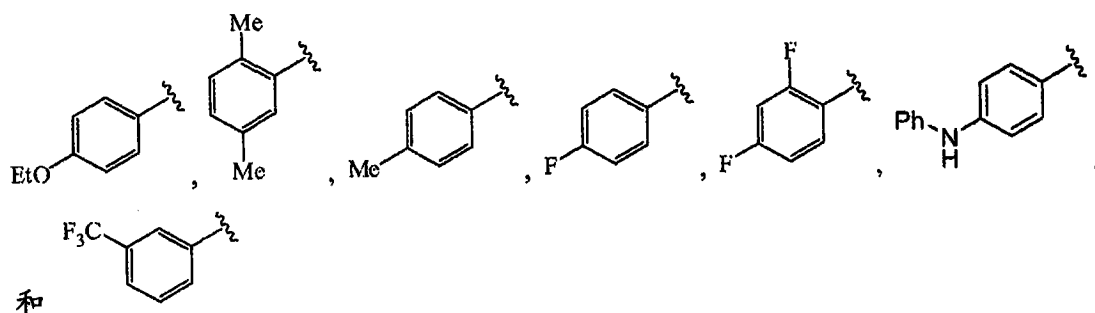
[0660] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 Cl; Z 选自:

[0661]



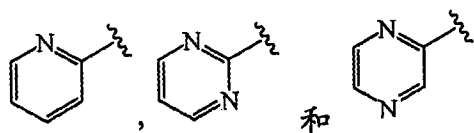
[0662] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自:

[0663]



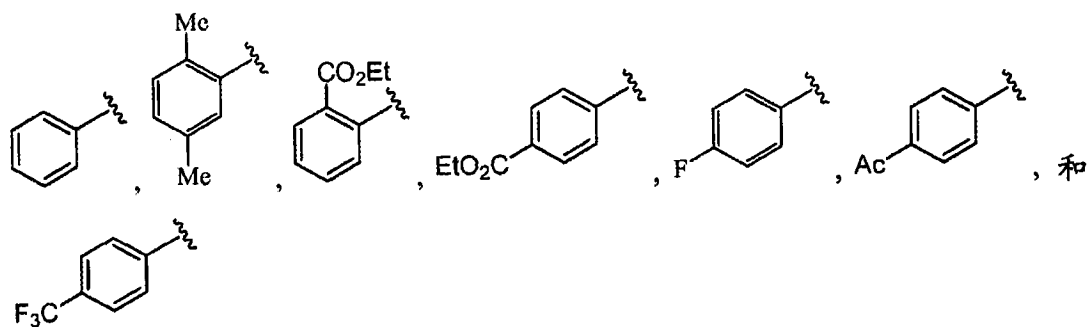
[0664] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自:

[0665]



[0666] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自:

[0667]

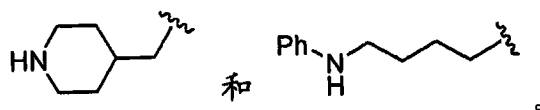


[0668] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是烷基、芳烷基、氨基烷基或杂环基烷基。

[0669] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基和苄基。

[0670] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自

[0671]



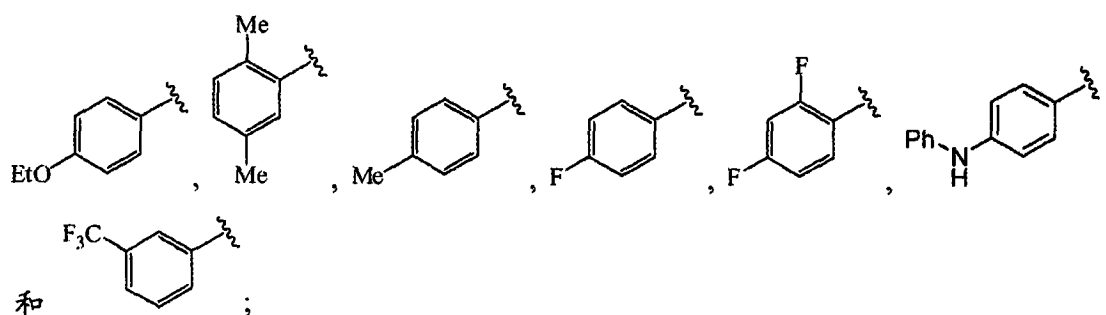
[0672] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是甲基。

[0673] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是己基。

[0674] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是苄基。

[0675] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自:

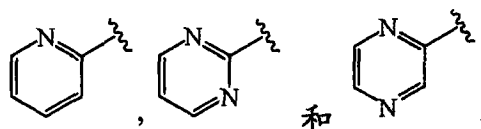
[0676]



[0677] R'' 是氢;p 是 0。

[0678] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自:

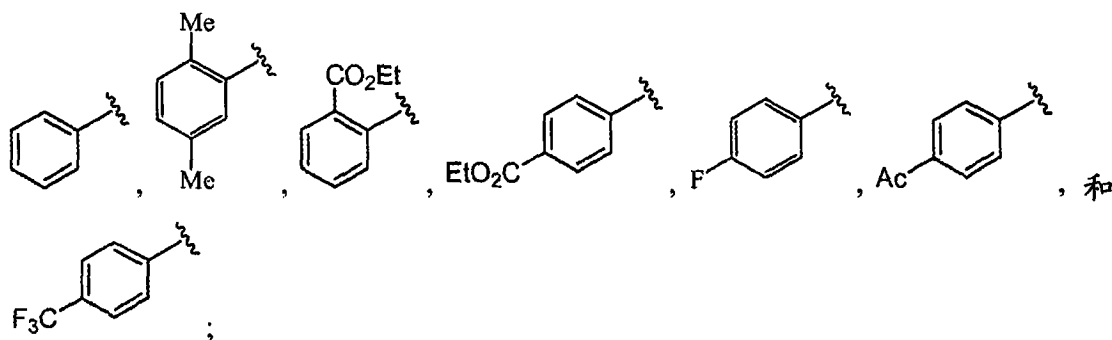
[0679]



[0680] R'' 是氢;p 是 0。

[0681] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自:

[0682]



[0683] R'' 是氢;p 是 0。

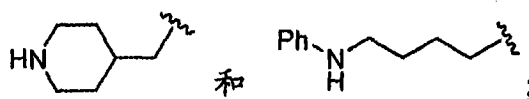
[0684] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是烷基、芳烷基、氨基烷基或杂环基烷基;R'' 是氢;p 是 0。

[0685] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自甲基、乙基、丙

基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基和苄基； R'' 是氢； p 是 0。

[0686] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中 R' 选自

[0687]



[0688] R'' 是氢； p 是 0。

[0689] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中 R' 是甲基； R'' 是氢； p 是 0。

[0690] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中 R' 是己基； R'' 是氢； p 是 0。

[0691] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中 R' 是苄基； R'' 是氢； p 是 0。

[0692] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中 R' 是氢。

[0693] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中 R'' 选自未被取代和取代的苯基。

[0694] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中 R'' 是取代的苯基。

[0695] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中 R'' 是低级烷基或芳基。

[0696] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中 R'' 是甲基。

[0697] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中 R'' 是苯基。

[0698] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中 R' 和 $(C=O)_pR''$ 一起形成 5-元环，包括与 R' 和 $(C=O)_pR''$ 键合的氮； p 是 1。

[0699] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中 R' 和 $(C=O)_pR''$ 一起是 $-(C=O)_pCH_2CH_2CH_2-$ ； p 是 1。

[0700] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中过渡金属是钯。

[0701] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中与 Z-X 的量相比，过渡金属为约 0.001-约 10mol%。

[0702] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中与 Z-X 的量相比，过渡金属为约 0.01-约 1mol%。

[0703] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中碱是 NaOt-Bu、 K_2CO_3 或 K_3PO_4 。

[0704] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中时间段为约 30 分钟-约 4 小时。

[0705] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中时间段为约 30 分钟-约 2 小时。

[0706] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中时间段为约 1 小时。

[0707] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中温度为约 23℃。

[0708] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中温度为约 80℃。

[0709] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中温度为约 110℃。

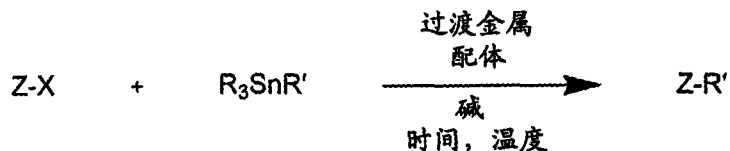
[0710] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，还包含溶剂。

[0711] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中所述溶剂是醚或醇。

[0712] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中所述溶剂是 Bu₂O、二氧六环或 t-BuOH。

[0713] 在一个实施方案中,本发明涉及由流程 2 代表的方法:

[0714]



流程 2

[0715] 其中,

[0716] Z 选自任选取代的芳基、杂芳基和烯基;

[0717] X 选自 -Cl、-Br、-I、-OS(O)₂烷基、-OS(O)₂全氟烷基和 -OS(O)₂芳基;

[0718] R 代表甲基、乙基、丙基、丁基或戊基;

[0719] R' 代表烯丙基、烯基或芳基;

[0720] 过渡金属选自 Ni、Pd 和 Pt;

[0721] 碱选自氟化物、氢化物、氢氧化物、碳酸盐、磷酸盐、醇盐、金属氨化物和负碳离子;
和

[0722] 配体是上述任何一种联苯-基配体。

[0723] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,配体为约 0.0001- 约 20mol%。

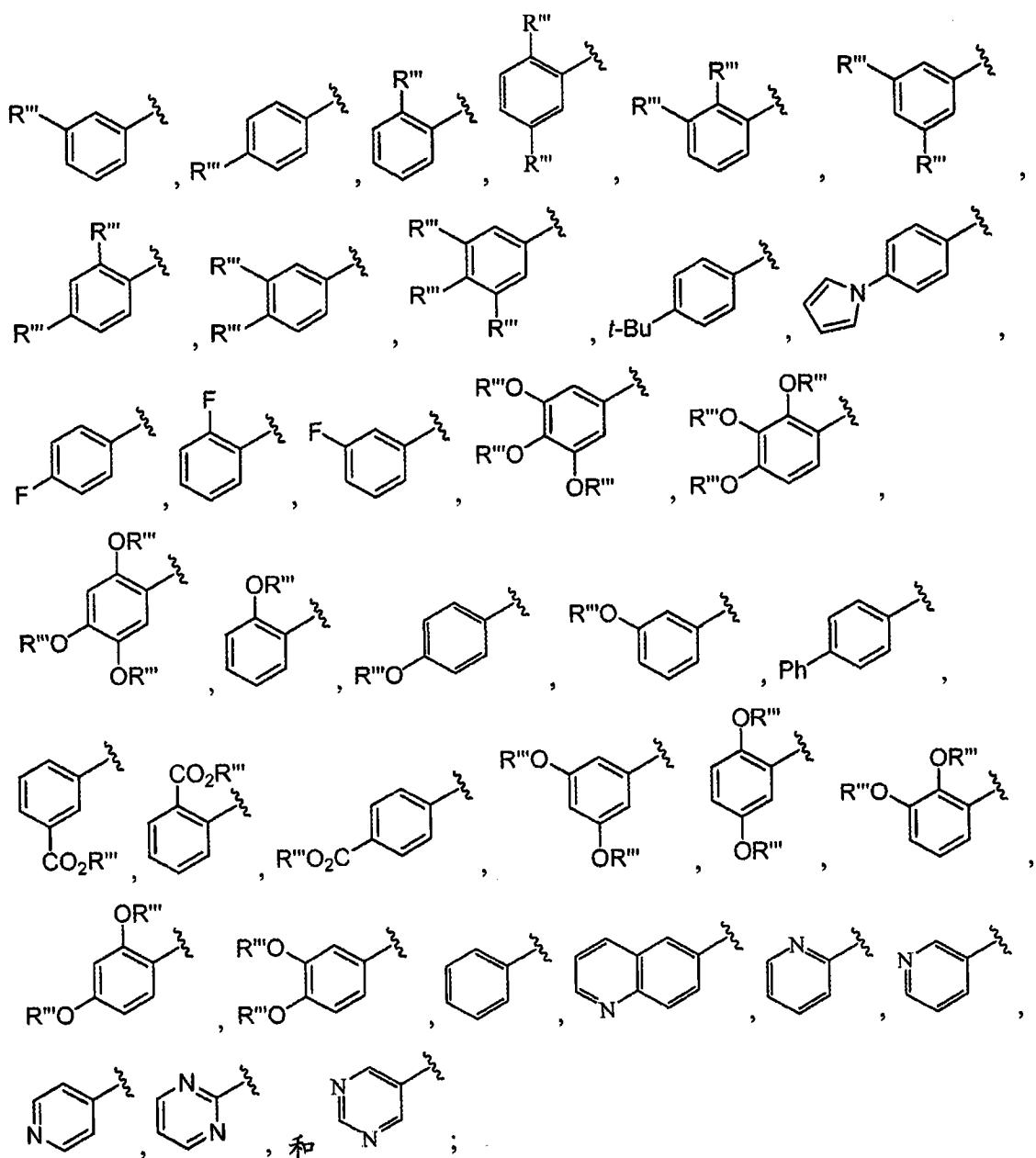
[0724] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,配体为约 0.001- 约 10mol%。

[0725] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,配体为约 0.01- 约 1mol%。

[0726] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 选自芳基和杂芳基。

[0727] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 选自:

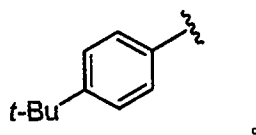
[0728]



[0729] R''' 是低级烷基。

[0730] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 是

[0731]



[0732] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中X是OS(O)₂CH₃、OS(O)₂CF₃、Cl、Br或I。

[0733] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 C1。

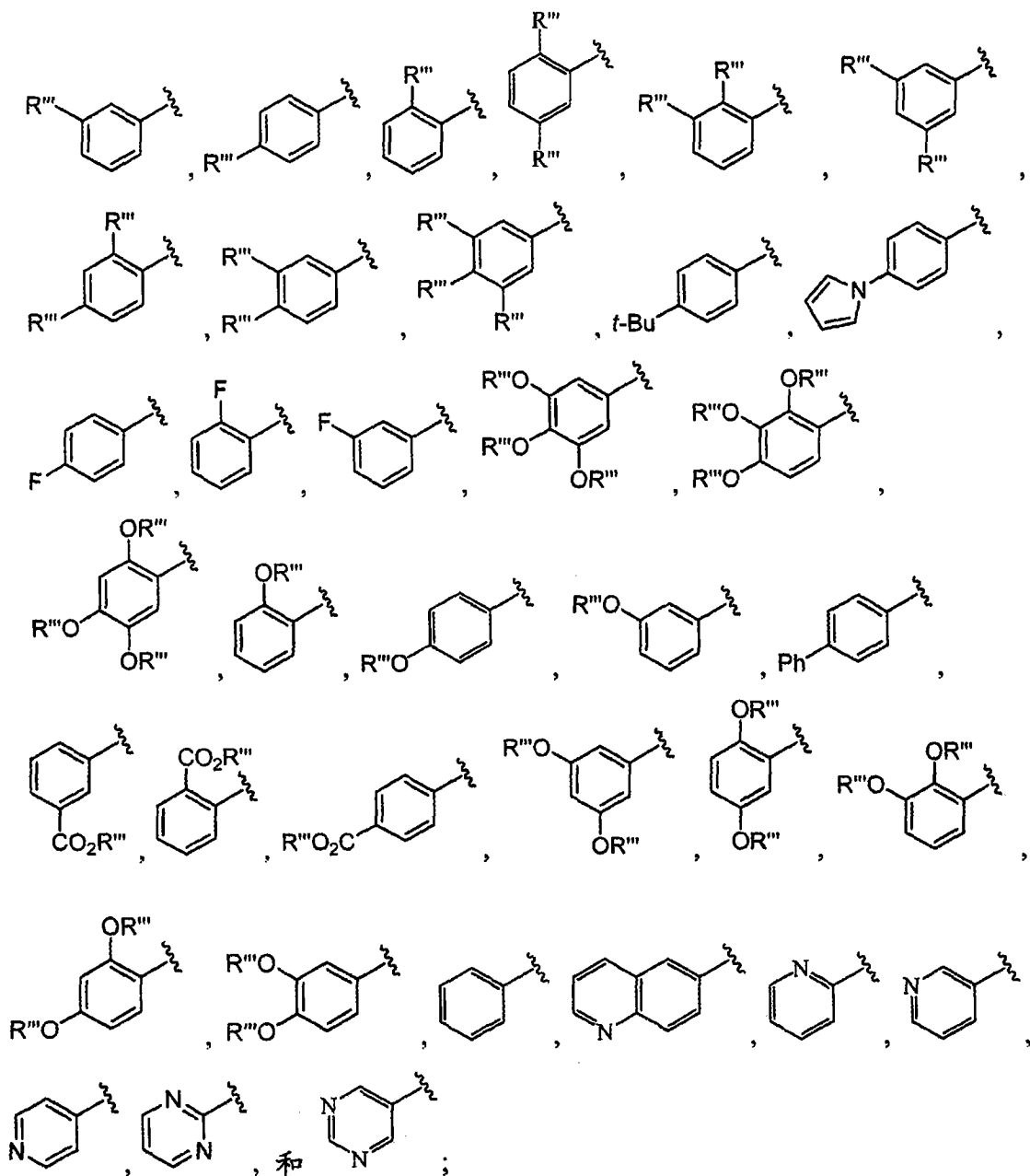
[0734] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 OS(O),CH₃。

[0735] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中X是OS(O)₂CH₃、OS(O)₂CF₃、Cl、Br或I;Z选自芳基和杂芳基。

[0736] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中X是 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、

OS(O)₂CF₃、Cl、Br 或 I ;Z 选自 :

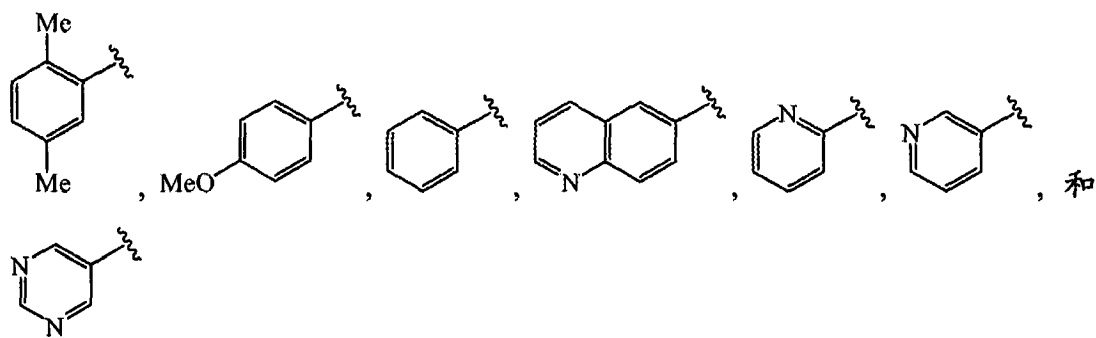
[0737]



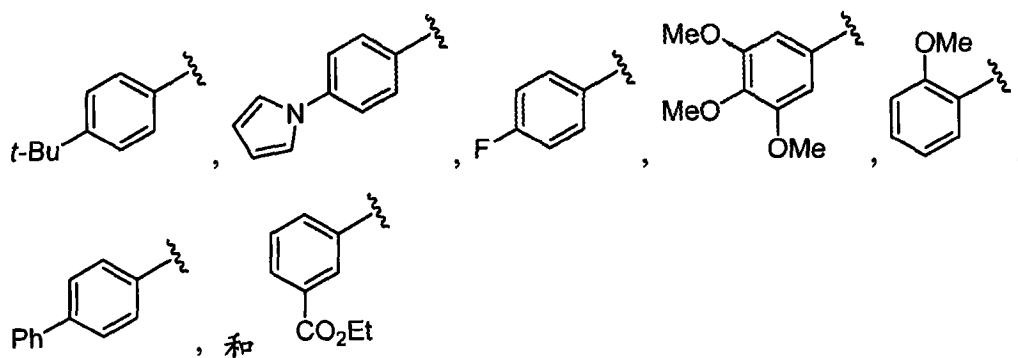
[0738] R'' ' 是低级烷基。

[0739] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 Cl; Z 选自:

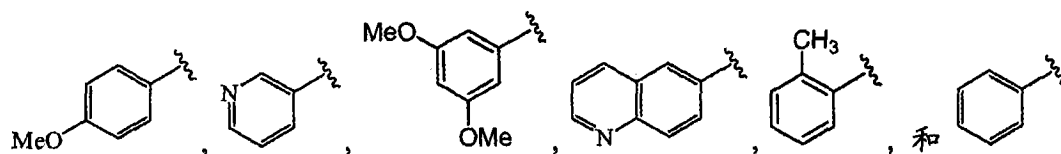
[0740]



[0741] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$; Z 选自:
[0742]



[0743] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 Cl; Z 选自:
[0744]



[0745] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R 是丁基。

[0746] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是烯丙基。

[0747] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中过渡金属是钯。

[0748] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,过渡金属为约 0.0001- 约 20mol%。

[0749] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,过渡金属为约 0.001- 约 10mol%。

[0750] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,过渡金属为约 0.01- 约 1mol%。

[0751] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中碱是醇盐、氨化物、磷酸盐或碳酸盐。

[0752] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中碱是 NaOt-Bu 、 K_2CO_3 或 K_3PO_4 。

[0753] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 30 分钟 - 约 4 小时。

[0754] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 30 分钟 - 约 2 小时。

[0755] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 1 小时。

[0756] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中温度为约 23°C 。

[0757] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中温度为约 80°C 。

[0758] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中温度为约 110°C 。

[0759] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,还包含溶剂。

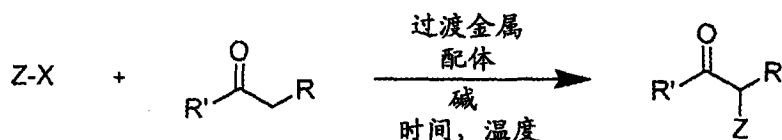
[0760] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中所述溶剂是醚或醇。

[0761] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中所述溶剂是 Bu_2O 、二氧六环或 $t\text{-BuOH}$ 。

[0762] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,还包含 CsF 。

[0763] 在一个实施方案中,本发明涉及由流程 3 代表的方法:

[0764]



流程 3

[0765] 其中,

[0766] Z 选自任选取代的芳基、杂芳基和烯基;

[0767] X 选自 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ 烷基、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ 全氟烷基和 $-\text{OS}(\text{O})_2$ 芳基;

[0768] R 代表取代或未被取代的芳基、杂芳基或 $t\text{-Bu}$;

[0769] R' 代表烷基、芳基或杂芳基;

[0770] R 和 R' 可以共价键合一起;

[0771] 过渡金属选自 Ni、Pd 和 Pt;

[0772] 碱选自氟化物、氢化物、氢氧化物、碳酸盐、磷酸盐、醇盐、金属氮化物 and 负碳离子;
和

[0773] 配体是上述任何一种联苯-基配体。

[0774] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,配体为约 0.0001- 约 20mol%。

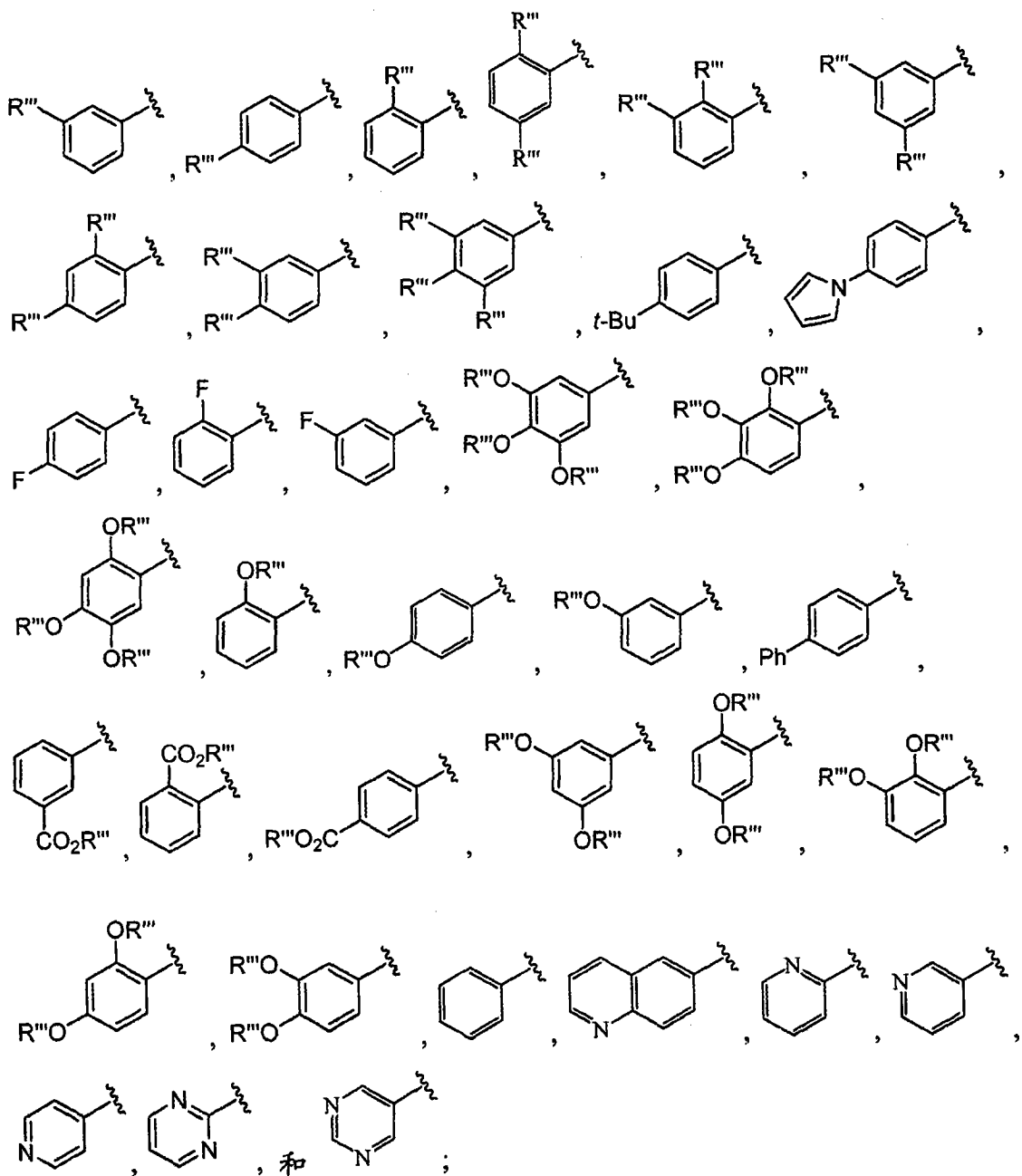
[0775] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,配体为约 0.001- 约 10mol%。

[0776] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,配体为约 0.01- 约 1mol%。

[0777] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 选自芳基和杂芳基。

[0778] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 选自:

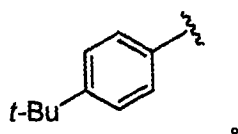
[0779]



[0780] R''' 是低级烷基。

[0781] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 是

[0782]

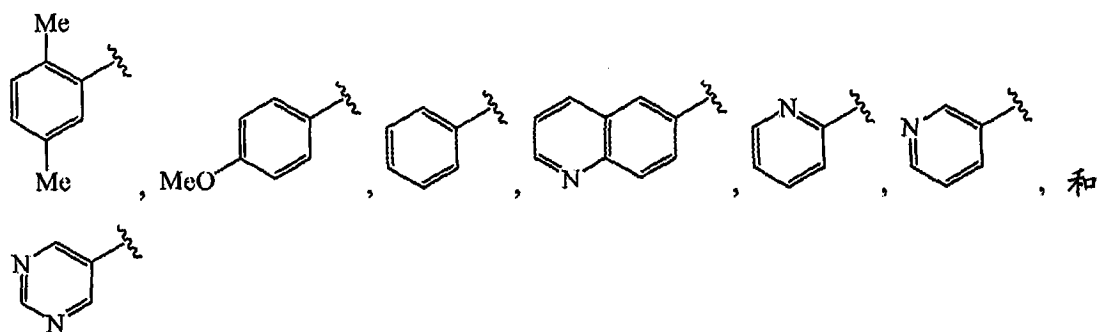


[0783] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中X是OS(O)₂CH₃、OS(O)₂CF₃、Cl、Br或I。

[0784] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 C1。

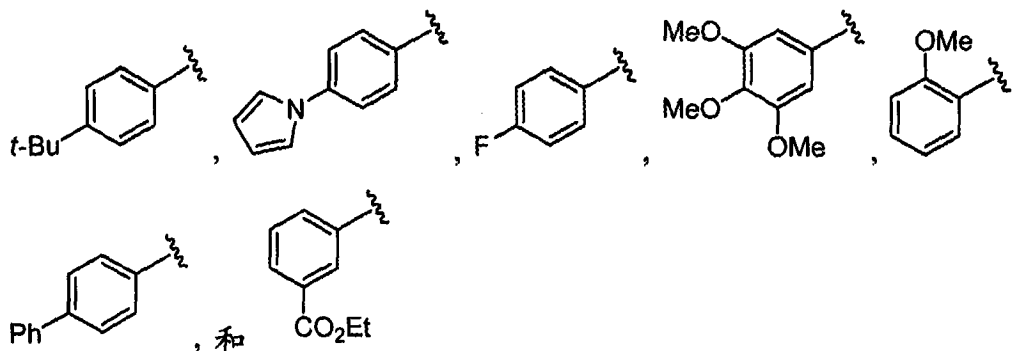
[0785] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 OS(O)₂CH₃。

[0786] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中X是OS(0),CH₃、



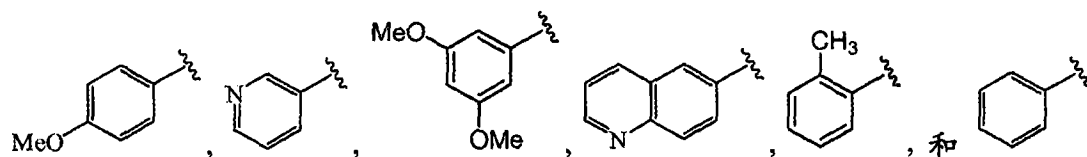
[0793] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 $\text{OS(O)}_2\text{CH}_3$; Z 选自:

[0794]



[0795] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 Cl; Z 选自:

[0796]



[0797] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是苯基。

[0798] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R 是 $-\text{CH}_2-$; R 与 R' 共价键合,从而形成稠合的 6,5-环系统。

[0799] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中过渡金属是钯。

[0800] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,过渡金属为约 0.0001-约 20mol%。

[0801] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,过渡金属为约 0.001-约 10mol%。

[0802] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,过渡金属为约 0.01-约 1mol%。

[0803] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中碱是醇盐、氨化物、磷酸盐或碳酸盐。

[0804] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中碱是 NaOt-Bu、 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 或 K_3PO_4 。

[0805] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 30 分钟-约 24 小时。

[0806] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 30 分钟 - 约 4 小时。

[0807] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 1 小时。

[0808] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中温度为约 23℃。

[0809] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中温度为约 80℃。

[0810] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中温度为约 110℃。

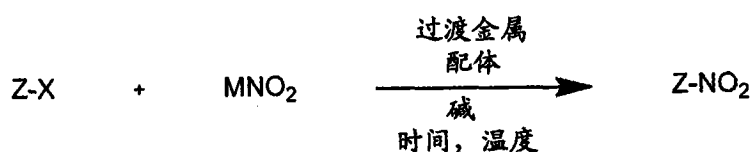
[0811] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,还包含溶剂。

[0812] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中所述溶剂是醚或醇。

[0813] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中所述溶剂是 Bu₂O、二氧六环或 t-BuOH。

[0814] 在一个实施方案中,本发明涉及由流程 4 代表的方法:

[0815]



流程 4

[0816] 其中,

[0817] Z 选自任选取代的芳基、杂芳基和烯基;

[0818] X 选自 -Cl、-Br、-I、-OS(O)₂烷基、-OS(O)₂全氟烷基和 -OS(O)₂芳基;

[0819] M 代表锂、钠或钾;

[0820] 过渡金属选自 Ni、Pd 和 Pt;

[0821] 碱选自氟化物、氢化物、氢氧化物、碳酸盐、磷酸盐、醇盐、金属氨化物和负碳离子;
和

[0822] 配体是上述任何一种联苯-基配体。

[0823] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,配体为约 0.0001-约 20mol%。

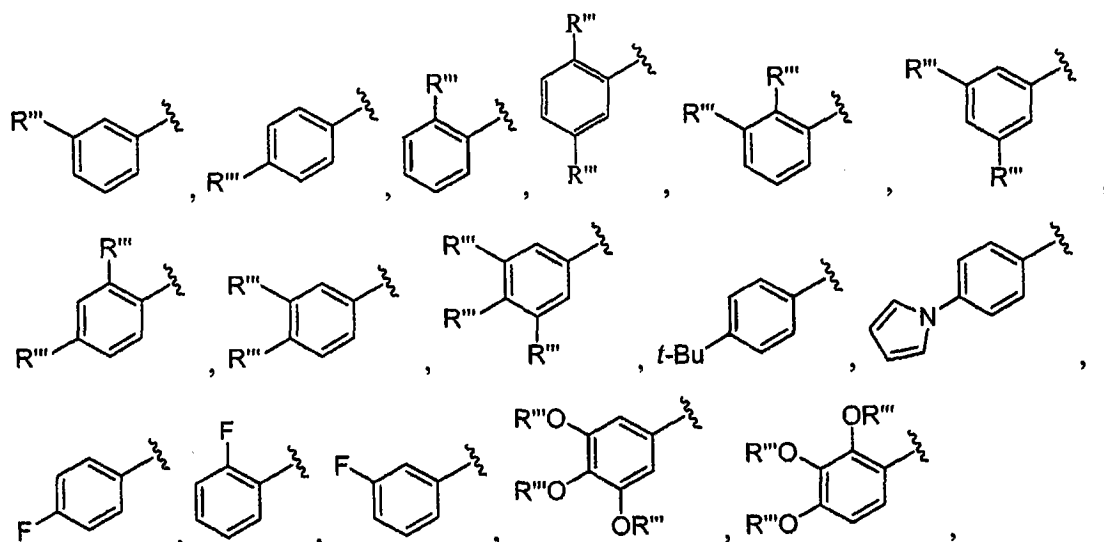
[0824] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,配体为约 0.001-约 10mol%。

[0825] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,配体为约 0.01-约 1mol%。

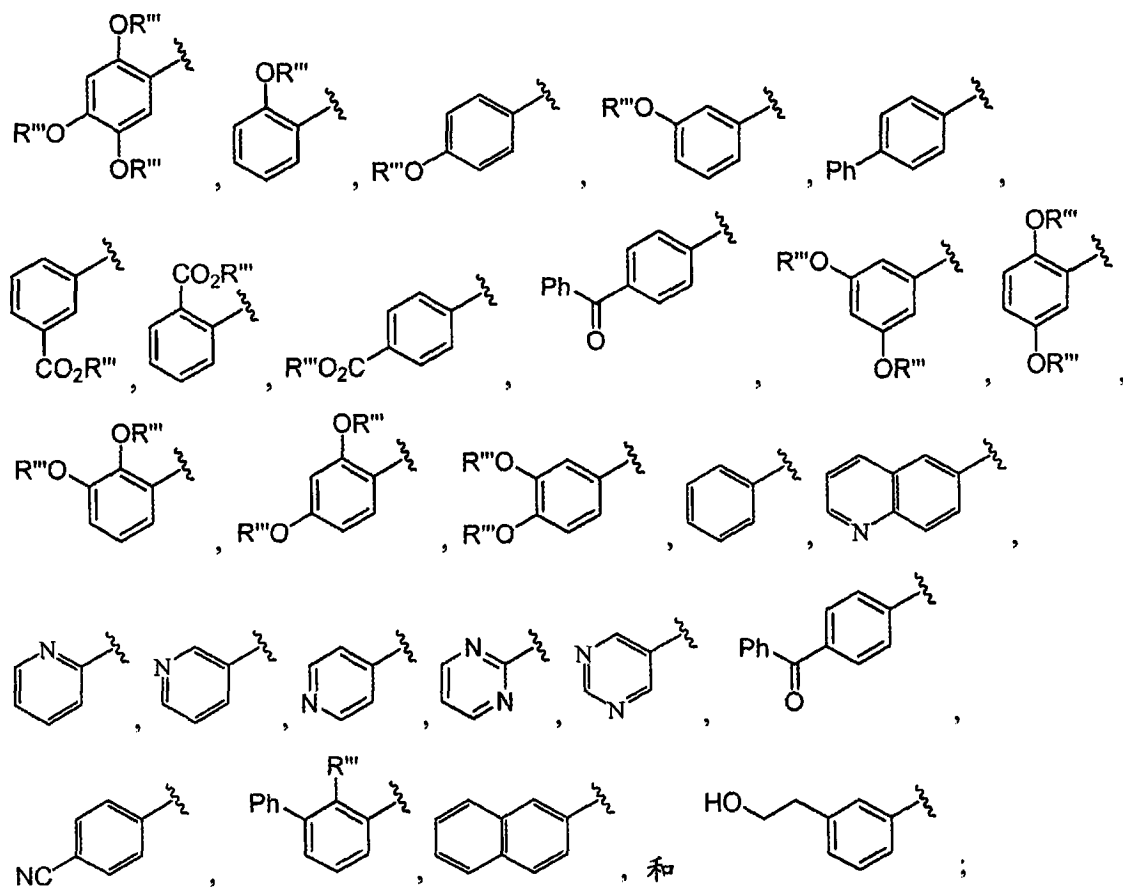
[0826] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 选自芳基和杂芳基。

[0827] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 选自:

[0828]

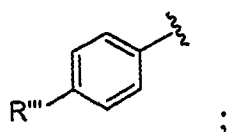


[0829]

[0830] R''' 是低级烷基。

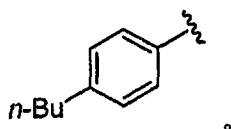
[0831] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 是

[0832]

[0833] R''' 是低级烷基。

[0834] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 是

[0835]



[0836] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$ 、Cl、Br 或 I。

[0837] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 Cl。

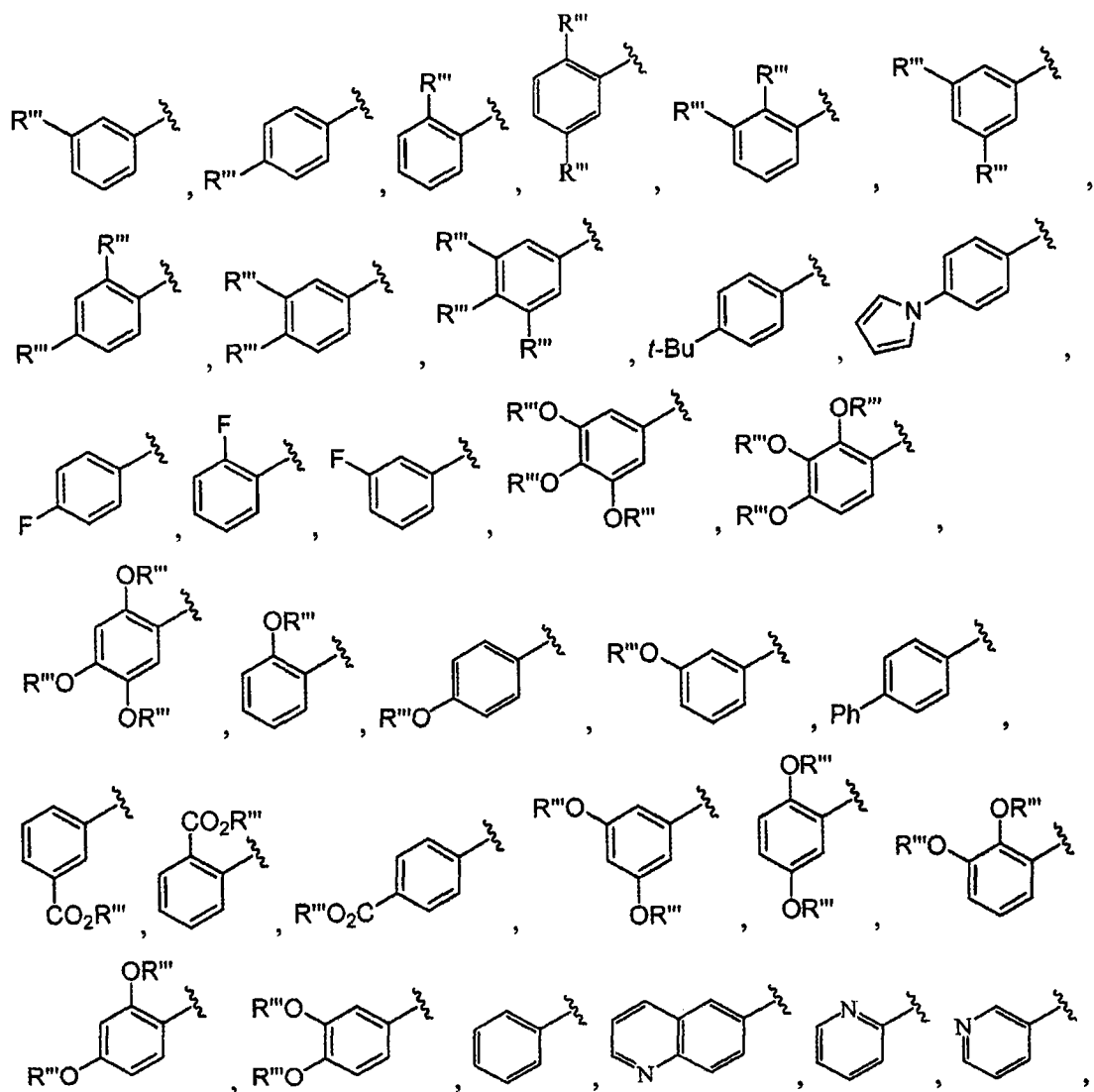
[0838] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 。

[0839] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 $\text{OS}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$ 。

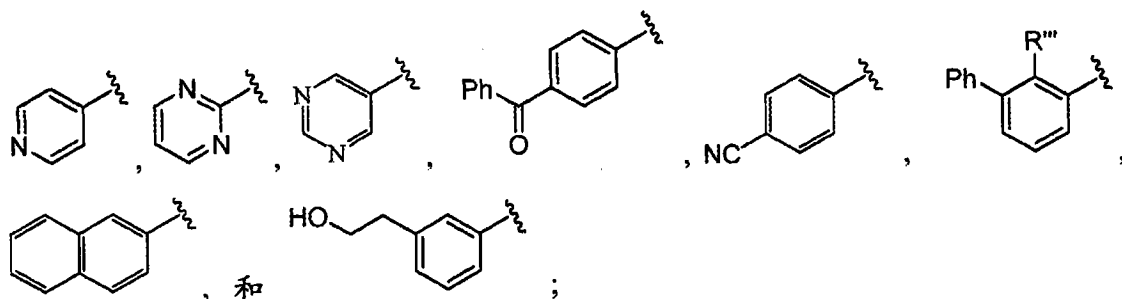
[0840] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$ 、Cl、Br 或 I; Z 选自芳基和杂芳基。

[0841] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$ 、Cl、Br 或 I; Z 选自:

[0842]



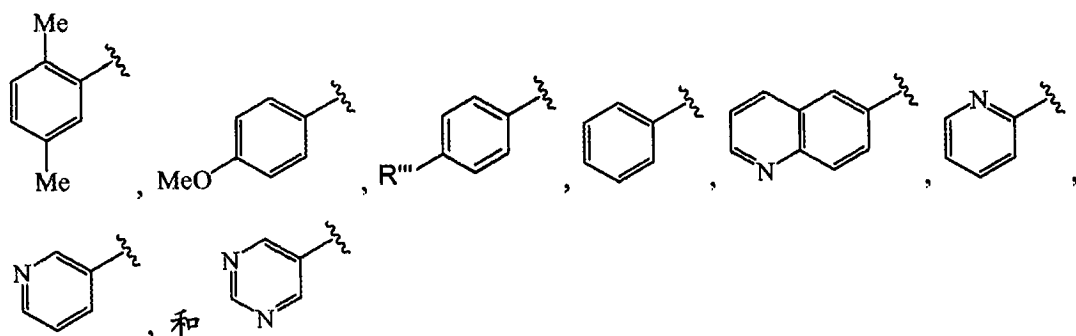
[0843]



[0844] R''' 是低级烷基。

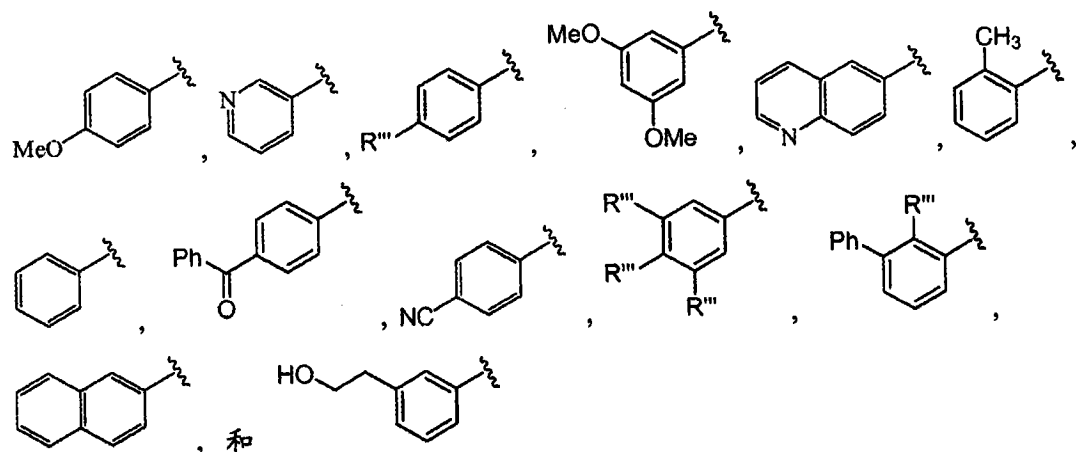
[0845] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 C1;Z 选自:

[0846]



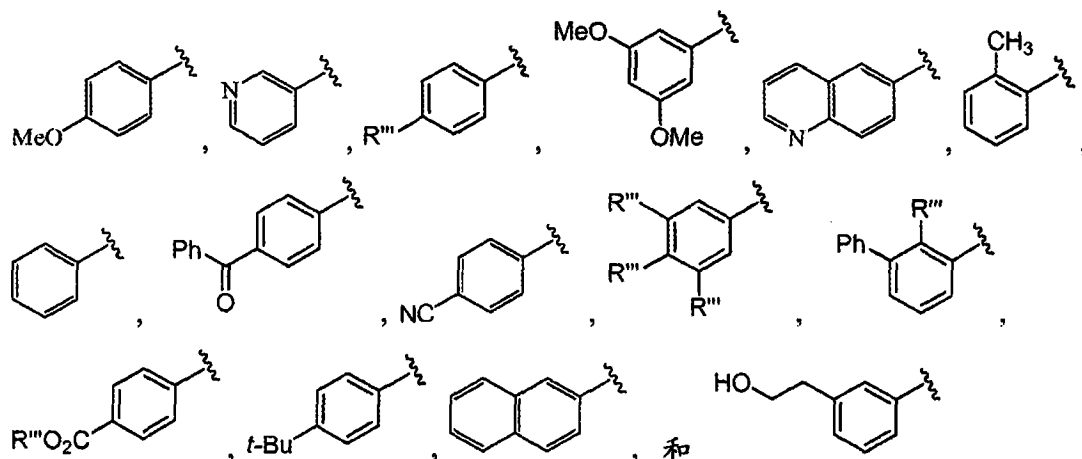
[0847] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 C1;Z 选自:

[0848]



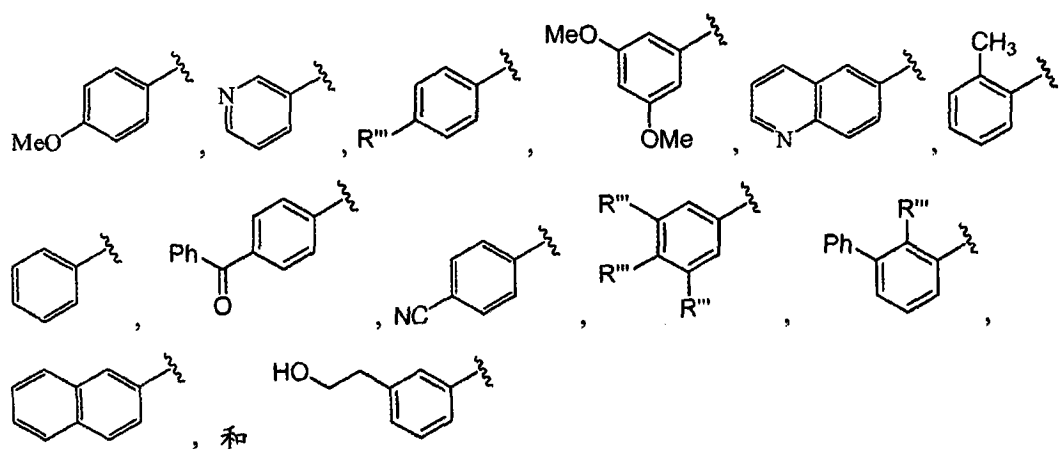
[0849] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 $OS(O)_2(CF_2)_3CF_3$;Z 选自:

[0850]



[0851] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 OS(O)₂CF₃;Z 选自:

[0852]



[0853] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 M 是钠。

[0854] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中过渡金属是钯。

[0855] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,过渡金属为约 0.0001-约 20mol%。

[0856] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,过渡金属为约 0.001-约 10mol%。

[0857] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,过渡金属为约 0.01-约 1mol%。

[0858] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中碱是醇盐、氨化物、磷酸盐或碳酸盐。

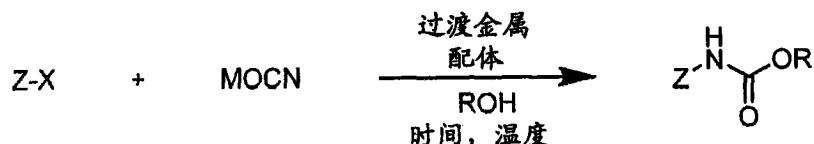
[0859] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中碱是 NaOt-Bu、Cs₂CO₃、K₂CO₃或 K₃PO₄。

[0860] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 30 分钟-约 24 小时。

[0861] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 30 分钟-约 4 小时。

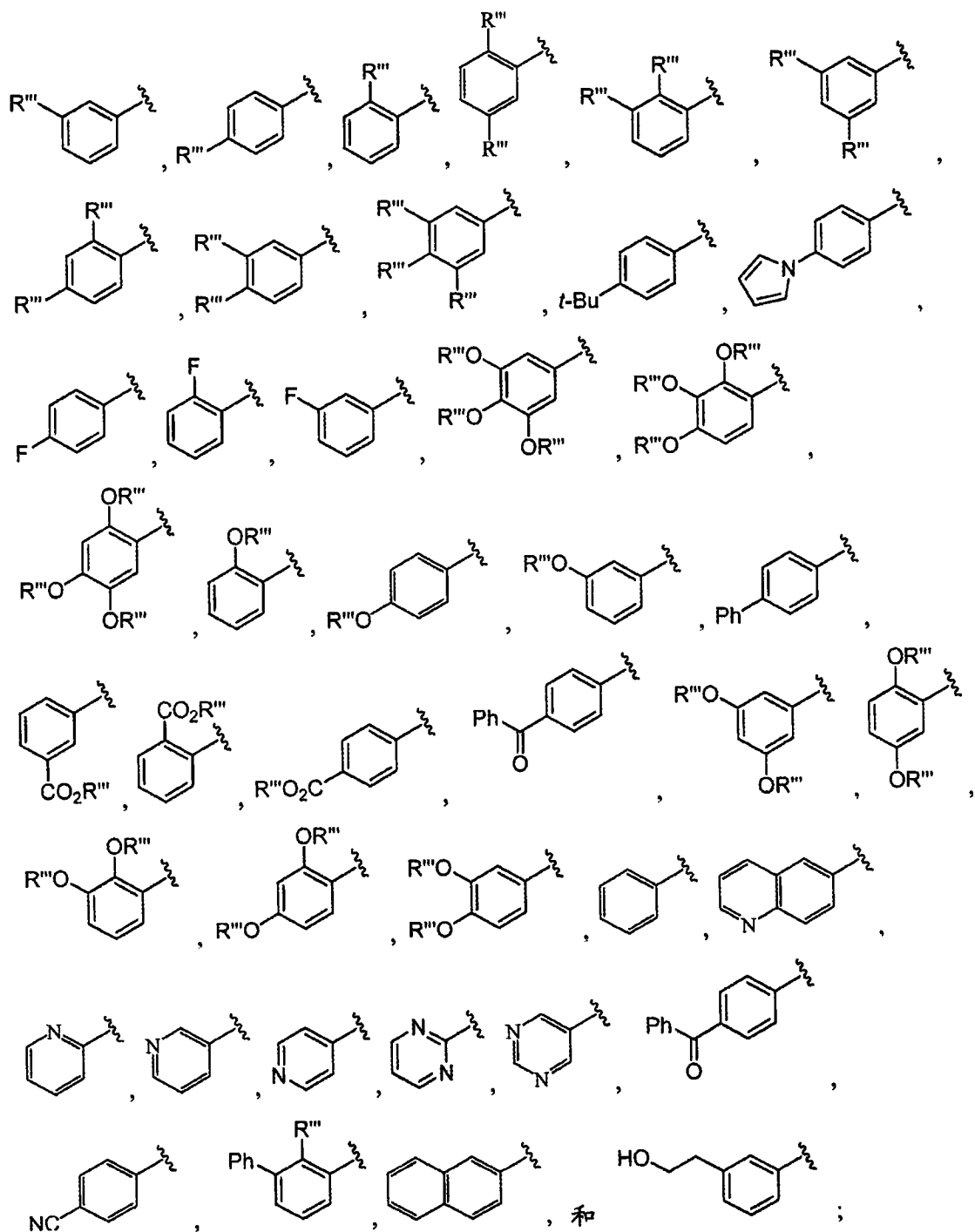
[0862] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 1 小时。

- [0863] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中温度为约 23℃。
- [0864] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中温度为约 80℃。
- [0865] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中温度为约 110℃。
- [0866] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,还包含溶剂。
- [0867] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中所述溶剂是醚或醇。
- [0868] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中所述溶剂是 Bu₂O、二氧六环或 t-BuOH。
- [0869] 在一个实施方案中,本发明涉及由流程 5 代表的方法:
- [0870]



流程 5

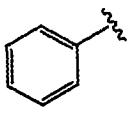
- [0871] 其中,
- [0872] Z 选自任选取代的芳基、杂芳基和烯基;
- [0873] X 选自 -Cl、-Br、-I、-OS(O)₂烷基、-OS(O)₂全氟烷基和 -OS(O)₂芳基;
- [0874] M 代表锂、钠或钾;
- [0875] 过渡金属选自 Ni、Pd 和 Pt;
- [0876] R 是烷基或芳基;和
- [0877] 配体是上述任何一种联苯-基配体。
- [0878] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,配体为约 0.0001-约 20mol%。
- [0879] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,配体为约 0.001-约 10mol%。
- [0880] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,配体为约 0.01-约 1mol%。
- [0881] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 选自芳基和杂芳基。
- [0882] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 选自:
- [0883]



[0884] R'' ' 是低级烷基。

[0885] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 是

[0886]



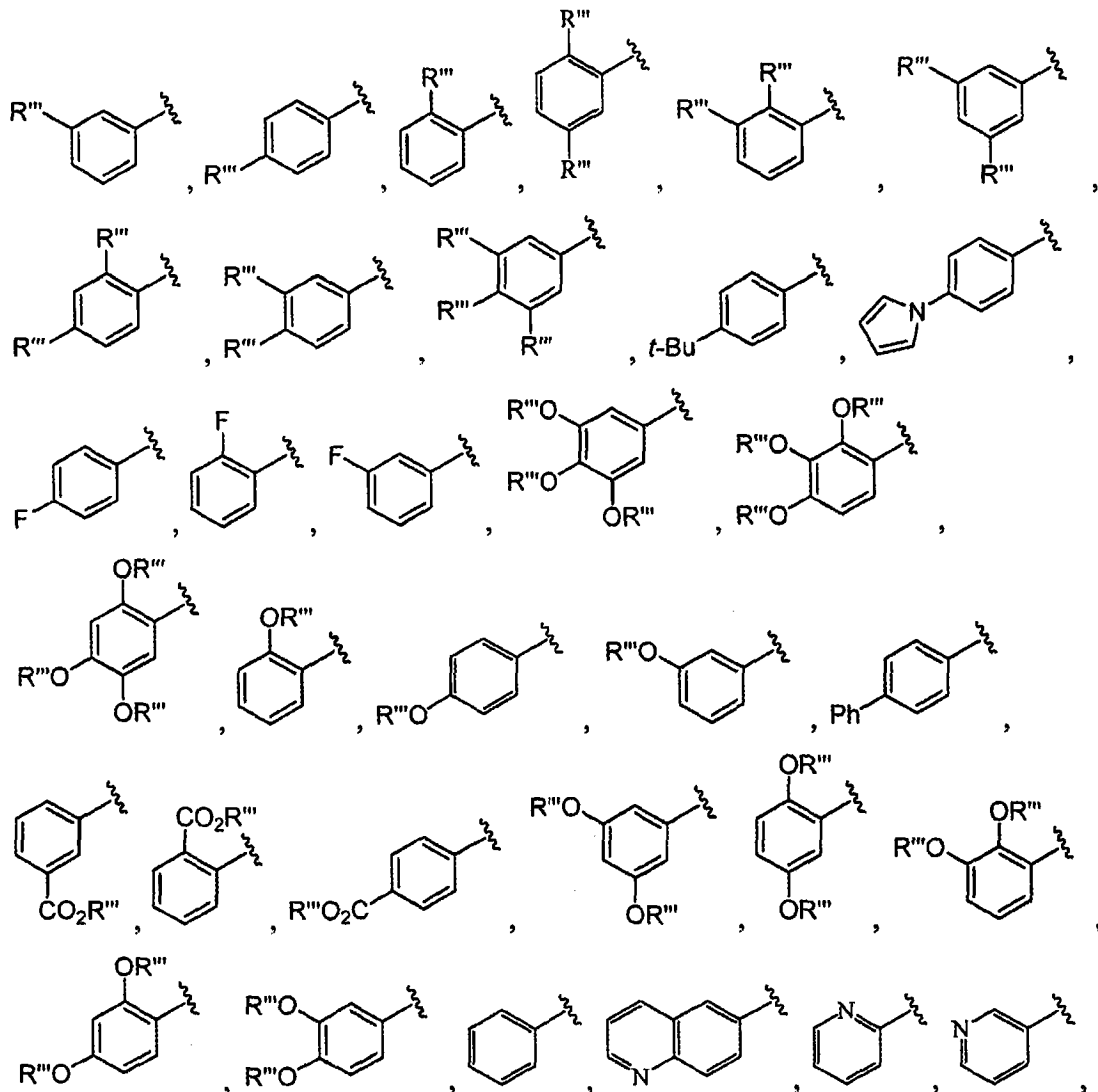
[0887] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中X是OS(O)₂CH₃、OS(O)₂CF₃、OS(O)₂(CF₂)₃CF₃、Cl、Br或I。

[0888] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 Cl。

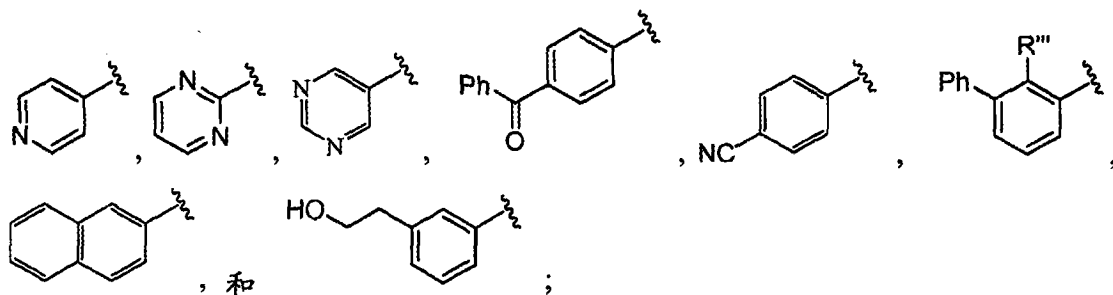
[0889] 在某些实施方案中, 本发明涉及上述任何一种方法, 其中 X 是 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$ 、Cl、Br 或 I; Z 选自芳基和杂芳基。

[0890] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中X是OS(O)₂CH₃、OS(O)₂CF₃、OS(O)₂(CF₂)₃CF₃、Cl、Br或I;Z选自:

[0891]



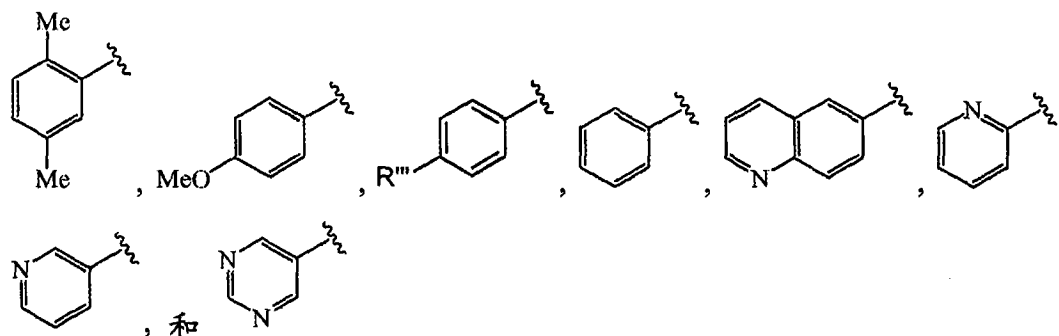
[0892]



[0893] R''' 是低级烷基。

[0894] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 Cl; Z 选自:

[0895]



[0896] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 M 是钾。

[0897] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中过渡金属是钯。

[0898] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,过渡金属为约 0.0001- 约 20mol%。

[0899] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,过渡金属为约 0.001- 约 10mol%。

[0900] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,过渡金属为约 0.01- 约 1mol%。

[0901] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中碱是醇盐、氨化物、磷酸盐或碳酸盐。

[0902] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中碱是 NaOt-Bu、Cs₂CO₃、K₂CO₃或 K₃PO₄。

[0903] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 30 分钟 - 约 24 小时。

[0904] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 30 分钟 - 约 4 小时。

[0905] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 1 小时。

[0906] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中温度为约 23℃。

[0907] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中温度为约 80℃。

[0908] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中温度为约 110℃。

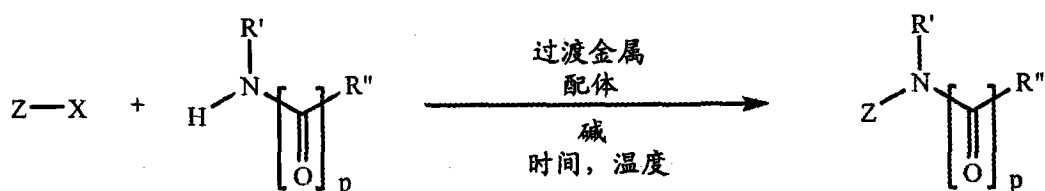
[0909] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R 是烷基。

[0910] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R 是甲基、乙基、丙基或丁基。

[0911] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R 是叔丁基。

[0912] 在一个实施方案中,本发明涉及由流程 1 代表的方法：

[0913]



流程 1

[0914] 其中

[0915] Z 选自任选取代的芳基、杂芳基和烯基；

[0916] X 选自 -Cl、-Br、-I、-OS(O)₂烷基、-OS(O)₂全氟烷基和 -OS(O)₂芳基；

[0917] R' 和 R'' 每次出现时独立选自氢、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、烷氧基、氨基、氨基烷基、杂环基烷基、三烷基甲硅烷基和三芳基甲硅烷基；或者 R' 和 (C=O)_pR'' 一起形成由 3-10 (包括 3 和 10) 个骨架原子组成的任选取代的环，所述环除了包含与 R' 和 (C=O)_pR'' 键合的氮之外，任选包含 1、2 或 3 个杂原子；

[0918] R' 可与 Z 共价连接；

[0919] R'' 可与 Z 共价连接；

[0920] p 是 0 或 1；

[0921] 过渡金属选自 Ni、Pd 和 Pt；

[0922] 碱选自氟化物、氢化物、氢氧化物、碳酸盐、磷酸盐、醇盐、金属氨化物和负碳离子；和

[0923] 配体是上述任何一种杂芳基-基配体。

[0924] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中与 Z-X 的量相比，配体为约 0.0001-约 20mol%。

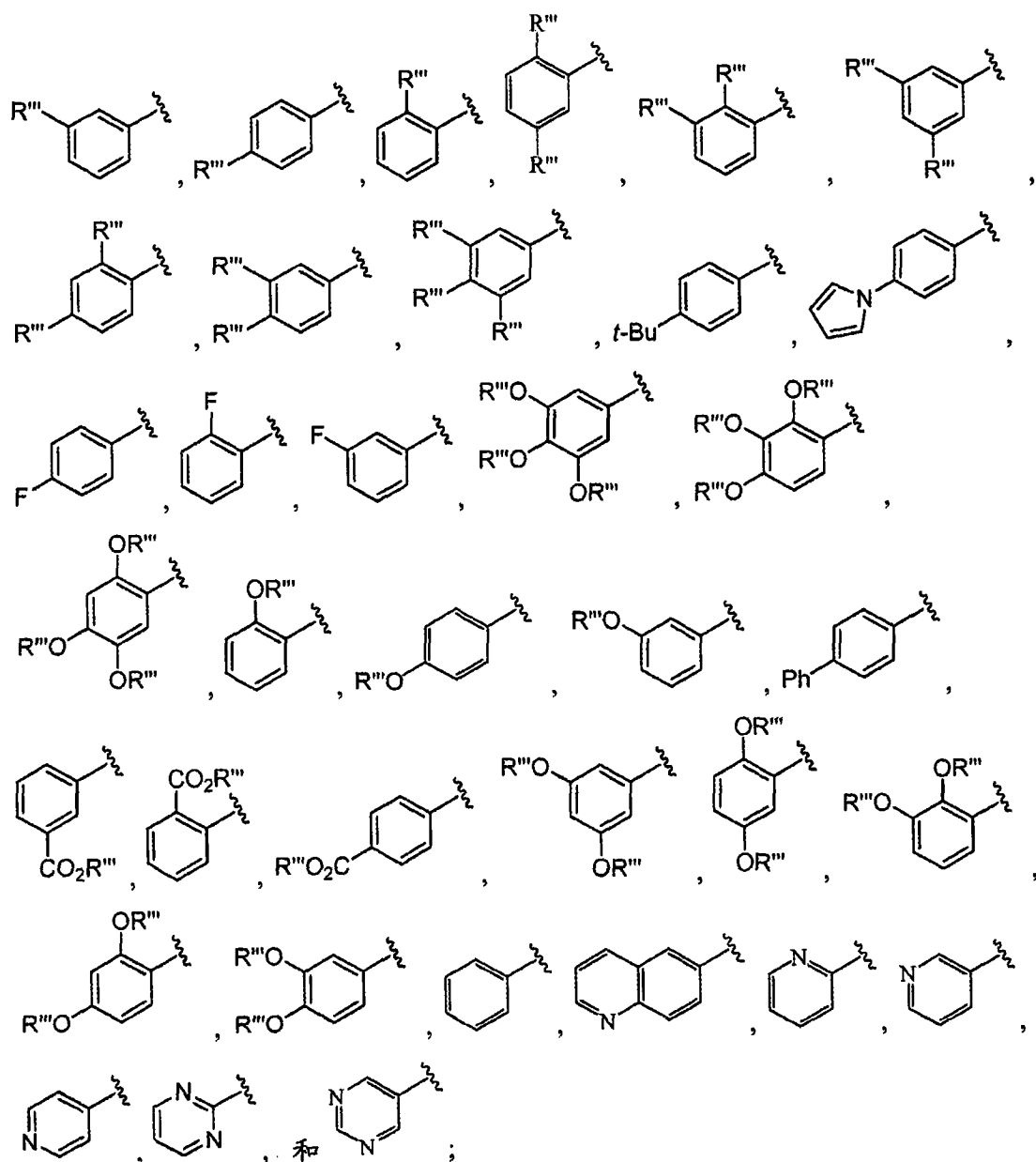
[0925] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中与 Z-X 的量相比，配体为约 0.001-约 10mol%。

[0926] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中与 Z-X 的量相比，配体为约 0.01-约 1mol%。

[0927] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中 Z 选自芳基和杂芳基。

[0928] 在某些实施方案中，本发明涉及上述任何一种方法，其中 Z 选自：

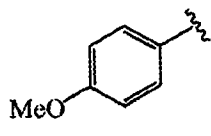
[0929]



[0930] R''' 是低级烷基。

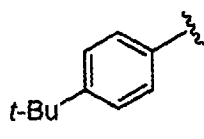
[0931] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 是

[0932]



[0933] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 是

[0934]



[0935] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 $OS(O)_2CH_3$ 、 $OS(O)_2CF_3$ 、Cl、Br 或 I。

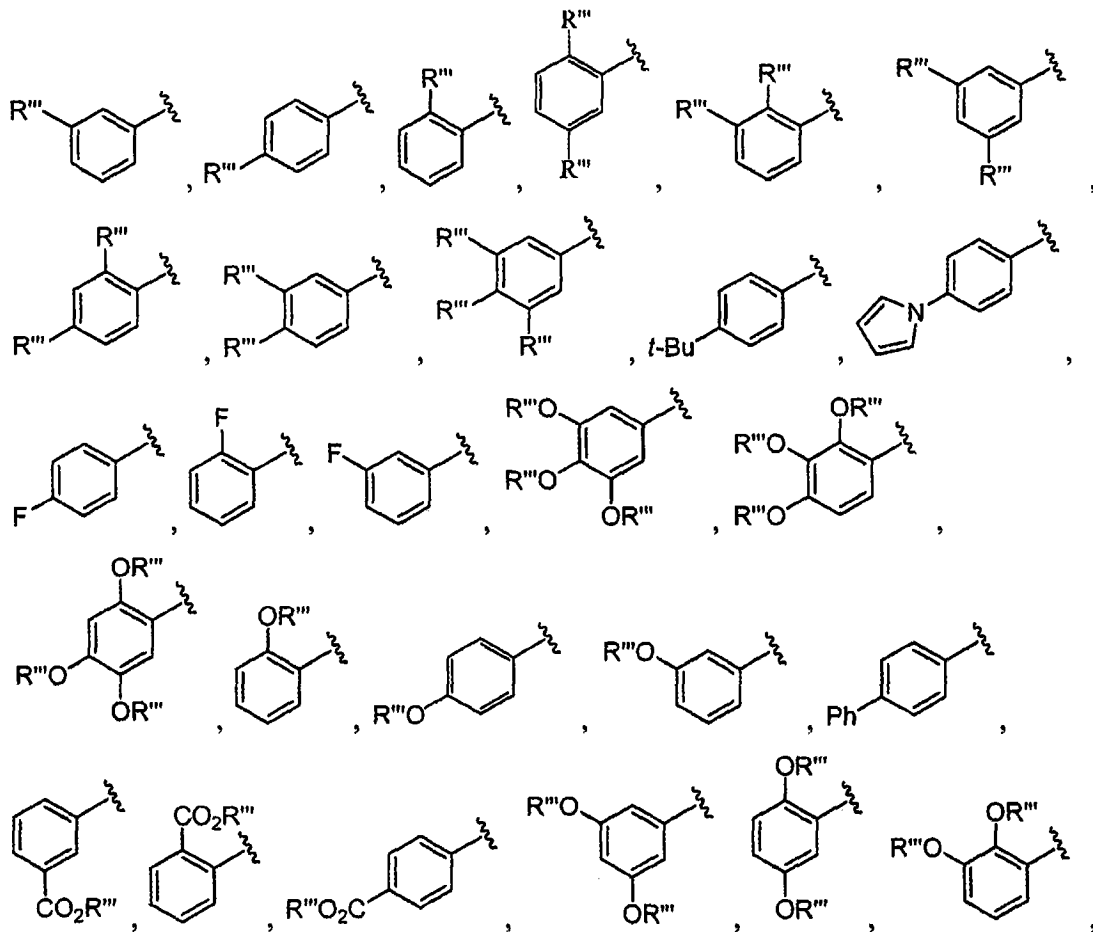
[0936] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 C1。

[0937] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 OS(O)₂CH₃。

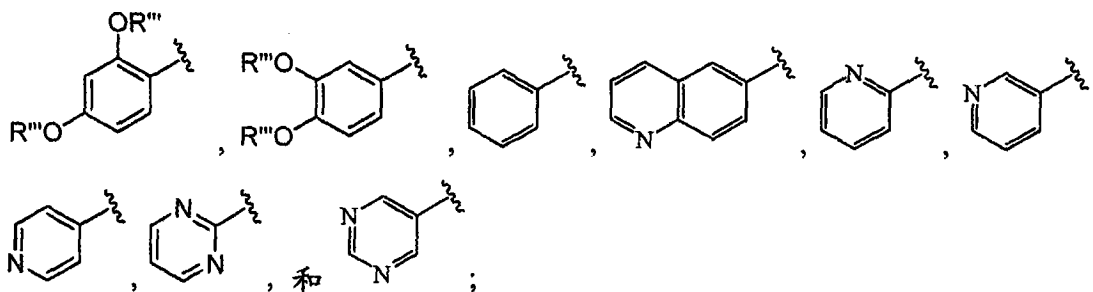
[0938] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中X是OS(O)₂CH₃、OS(O)₂CF₃、Cl、Br或I;Z选自芳基和杂芳基。

[0939] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中X是OS(O)₂CH₃、OS(O)₂CF₃、Cl、Br或I;Z选自:

[0940]



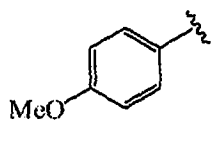
[0941]



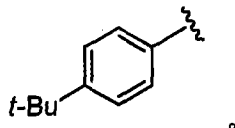
[0942] R'' 是低级烷基。

[0943] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 C1 ;Z 是

[0944]



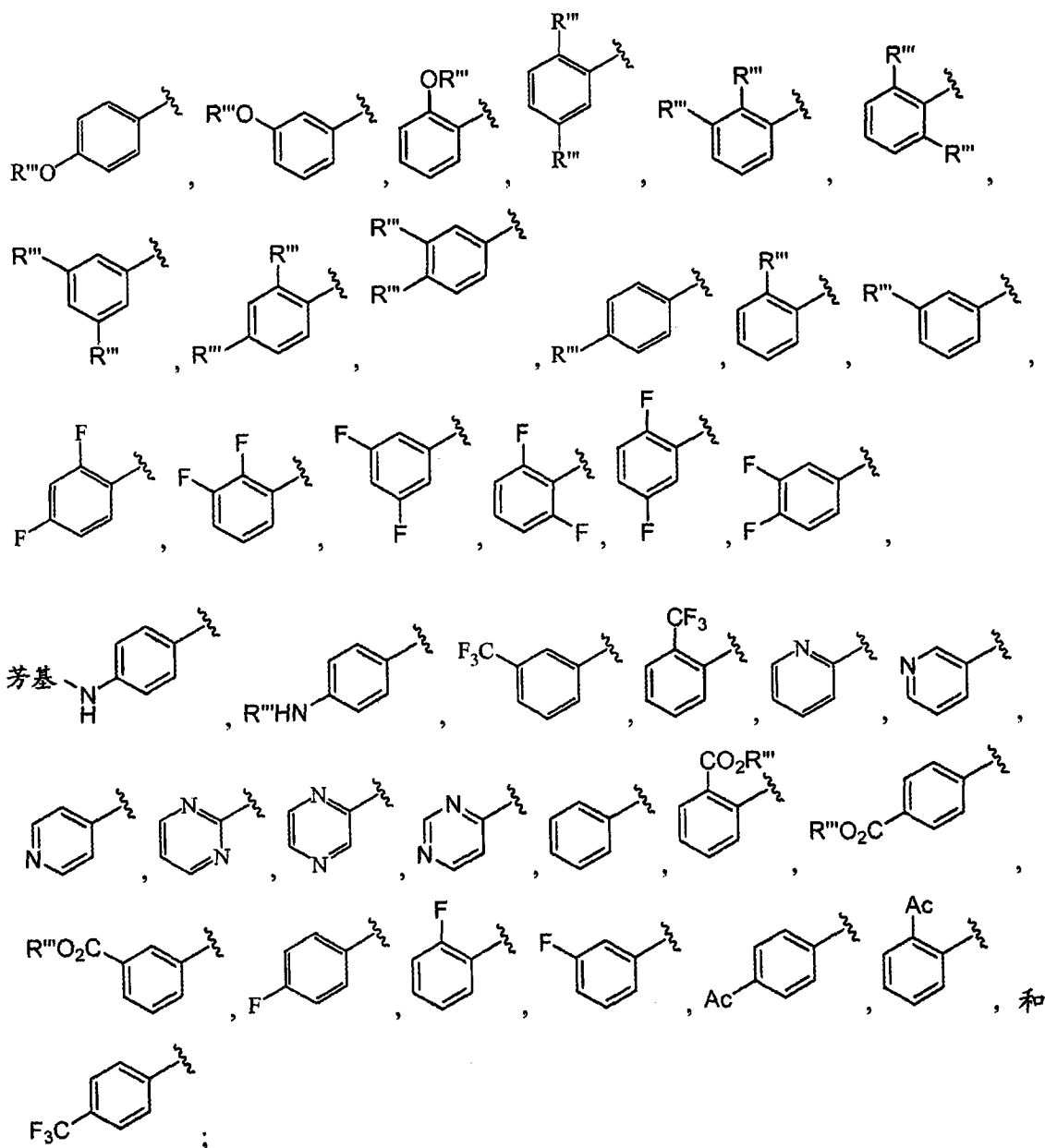
[0945] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$; Z 是



[0947] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 和 R'' 每次出现时独立选自氢、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、烷氧基、氨基、氨基烷基、杂环基烷基、三烷基甲硅烷基和三芳基甲硅烷基。

[0948] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自烷基、

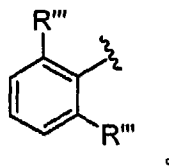
[0949]



[0950] R''' 是低级烷基。

[0951] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是

[0952]



[0953] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是烷基。

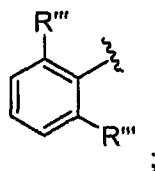
[0954] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、s-Bu、戊基或己基。

[0955] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是己基。

[0956] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R'' 是氢。

[0957] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是

[0958]



[0959] R'' 是氢;p 是 0。

[0960] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是烷基; R'' 是氢;p 是 0。

[0961] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、s-Bu、戊基或己基; R'' 是氢;p 是 0。

[0962] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是己基; R'' 是氢;p 是 0。

[0963] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中过渡金属是钯。

[0964] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,过渡金属为约 0.0001- 约 20mol%。

[0965] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,过渡金属为约 0.001- 约 10mol%。

[0966] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,过渡金属为约 0.01- 约 1mol%。

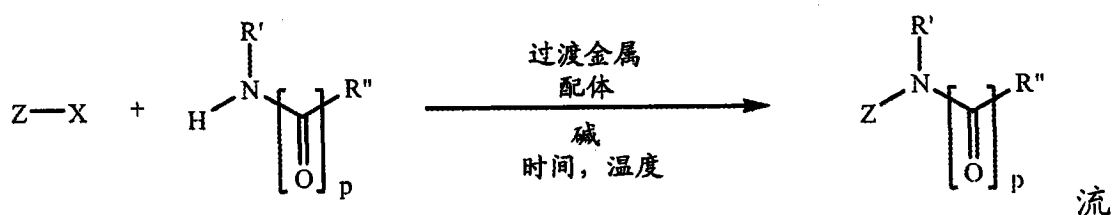
[0967] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中碱是醇盐、氨化物、磷酸盐或碳酸盐。

[0968] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中碱是 NaOt-Bu、 K_2CO_3 或 K_3PO_4 。

[0969] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 30 分钟- 约 24 小时。

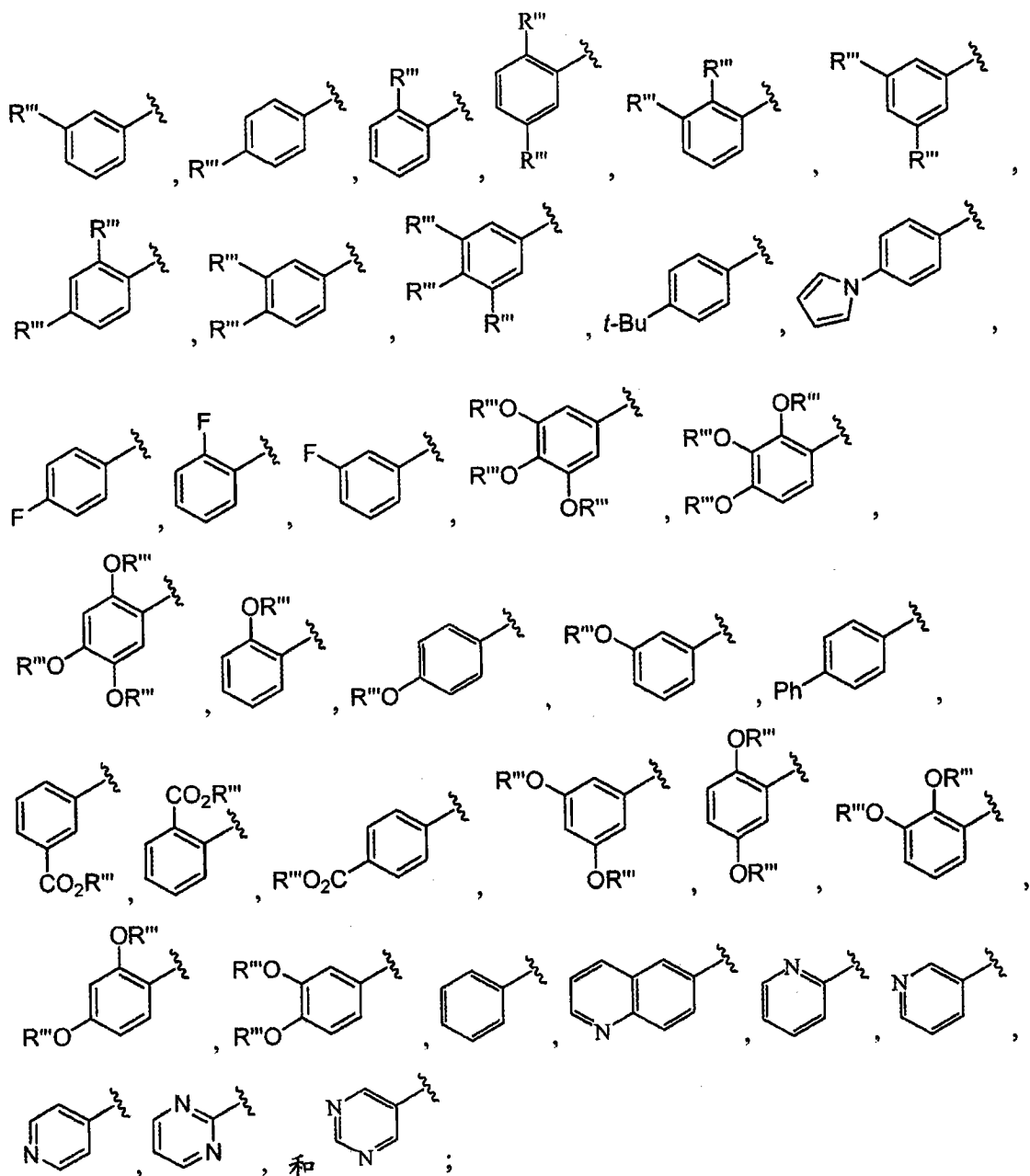
[0970] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 30 分钟- 约 4 小时。

- [0971] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 3 小时。
- [0972] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 2 小时。
- [0973] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 1 小时。
- [0974] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中温度为约 23℃。
- [0975] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中温度为约 80℃。
- [0976] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中温度为约 110℃。
- [0977] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,还包含溶剂。
- [0978] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中所述溶剂是醚或醇。
- [0979] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中所述溶剂是 Bu₂O、二氧六环或 t-BuOH。
- [0980] 在一个实施方案中,本发明涉及由流程 1 代表的方法:
- [0981]



程 1

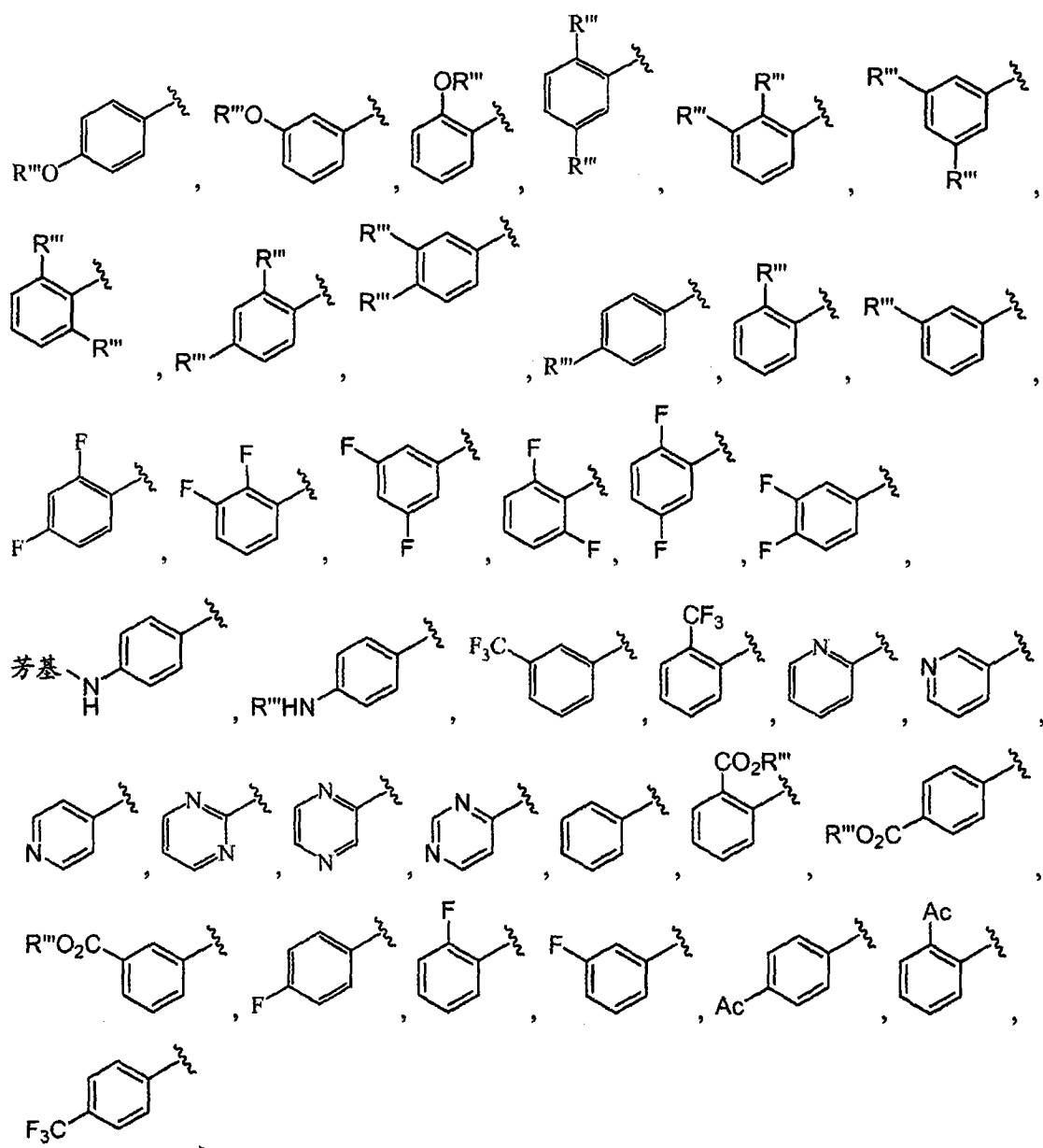
- [0982] 其中,每次出现时独立地,
- [0983] Z 选自:
- [0984]



[0985] X 选自 $\text{OS(O)}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS(O)}_2\text{CF}_3$ 、Cl、Br 和 I；

[0986] R' 和 R'' 选自氢、烷基、

[0987]



[0988] 氢、烷基、芳烷基、氨基烷基和杂环基烷基；或者 R' 和 $(C=O)_pR''$ 一起形成由 5-7 (包括 5 和 7) 个骨架原子组成的任选取代的环, 所述环除了包含与 R' 和 $(C=O)_pR''$ 键合的氮之外, 任选包含 1、2 或 3 个杂原子；

[0989] R''' 是低级烷基；

[0990] R' 可与 Z 共价连接；

[0991] R'' 可与 Z 共价连接；

[0992] p 是 0 或 1；

[0993] 过渡金属是 Pd 或 Pt；

[0994] 碱选自氢氧化物、碳酸盐、磷酸盐和醇盐；和

[0995] 配体是上述任何一种杂芳基-基配体。

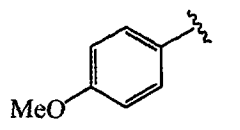
[0996] 在某些实施方案中, 本发明涉及上述任何一种方法, 其中与 Z-X 的量相比, 配体为约 0.001- 约 10mol%。

[0997] 在某些实施方案中, 本发明涉及上述任何一种方法, 其中与 Z-X 的量相比, 配体为

约 0.01- 约 1mol%。

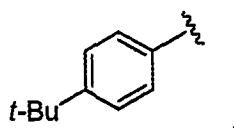
[0998] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 是

[0999]



[1000] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 Z 是

[1001]

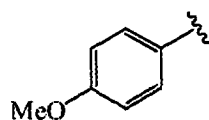


[1002] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 Cl。

[1003] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 OS(O)₂CH₃。

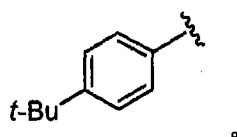
[1004] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 Cl;Z 是

[1005]

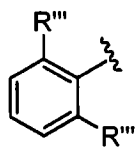


[1006] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 X 是 OS(O)₂CH₃;Z 是

[1007]

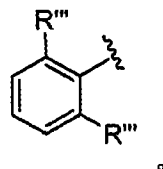


[1008] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 选自烷基或



[1009] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是

[1010]



[1011] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是烷基。

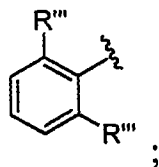
[1012] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基或苄基。

[1013] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R'' 是氢。

[1014] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是己基。

[1015] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是

[1016]



[1017] R'' 是氢 ;p 是 0。

[1018] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是烷基 ;R'' 是氢 ;p 是 0。

[1019] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基或苄基 ;R'' 是氢 ;p 是 0。

[1020] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中 R' 是己基 ;R'' 是氢 ;p 是 0。

[1021] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中过渡金属是钯。

[1022] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,过渡金属为约 0.001- 约 10mol%。

[1023] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中与 Z-X 的量相比,过渡金属为约 0.01- 约 1mol%。

[1024] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中碱是 NaOt-Bu、K₂CO₃或 K₃PO₄。

[1025] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 30 分钟 - 约 24 小时。

[1026] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 30 分钟 - 约 4 小时。

[1027] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 3 小时。

[1028] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 2 小时。

[1029] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中时间段为约 1 小时。

[1030] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中温度为约 23°C。

[1031] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中温度为约 80°C。

[1032] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中温度为约 110°C。

[1033] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,还包含溶剂。

[1034] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中所述溶剂是醚或醇。

[1035] 在某些实施方案中,本发明涉及上述任何一种方法,其中所述溶剂是 Bu₂O、二氧六环或 t-BuOH。

[1036] 举例

[1037] 现在已总体描述本发明,通过参考以下实施例将更容易理解,将所述实施例包括在内只用于解释本发明某些方面和实施方案的目的,并非用于限制本发明。

[1038] 实施例 1 :2- 碘代 -2', 4', 6' - 三异丙基 -3,6- 二甲氧基联苯的合成

[1039] 将配备磁搅拌棒和装有镁屑 (360mg, 15.36mmol) 的烘干三颈 100mL 圆底烧瓶安装回流冷凝器、玻璃塞和橡胶隔片。将烧瓶抽真空,用氩气再充气 (该过程重复总计 3 次),然后用注射器加入 THF (40mL) 和 2,4,6- 三异丙基溴苯 (3.62g, 12.8mmol)。将反应物加热至

回流,滴加 1,2-二溴乙烷 (40 μ L)。让反应物回流搅拌 1 小时,然后冷却至室温。将单独的配备磁搅拌棒和安装隔片的烘干 500mL 圆底烧瓶抽真空,用氩气再充气 (该过程重复总计 3 次),然后用注射器将 THF (160mL) 和 1,4-二甲氧基-2-氟苯 (2g, 12.8mmol) 加入烧瓶内。使反应物冷却至 -78°C ,用 15 分钟滴加 n-BuLi (2.5M 在己烷中, 5.12mL, 12.8mmol)。将溶液搅拌 30 分钟,用 20 分钟经套管转移加入在第一个反应器中制备的 Grignard 试剂,让其在 -78°C 搅拌 1 小时。使反应物缓慢加温至室温,将其再搅拌 1.5 小时。然后使反应物冷却至 0°C ,用 15 分钟滴加碘在 THF (0.38M, 40mL, 15.36mmol) 中的溶液,然后将暗红色溶液加温至室温,搅拌 1 小时。将反应物在旋转蒸发器上浓缩,吸收在 CH_2Cl_2 中,用饱和亚硫酸钠溶液洗涤,用盐水洗涤。接着将有机层用 MgSO_4 干燥,过滤,用旋转蒸发器浓缩以得到黄色固体。使粗材料从 EtOAc 中再结晶以得到 2.471g (41%) 产物,为白色固体。(这种分子的备选合成方法见实施例 8 和 46)。

[1040] 实施例 2:合成化合物 1-5 的通用程序

[1041] 将配备磁搅拌棒和装有 2-碘代-2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基联苯 (1g, 2.15mmol) 的烘干 25mL 圆底烧瓶抽真空,用氩气再充气 (该过程重复总计 3 次)。用注射器加入 THF (10mL),使反应物冷却至 -78°C ,用 10 分钟滴加 n-BuLi (2.5M 在己烷中, 940 μ L, 2.36mmol)。将溶液搅拌 30 分钟,然后用 10 分钟滴加 ClPR_2 (2.26mmol)。将反应物在 -78°C 搅拌 1 小时,然后缓慢加温至室温,再搅拌 1.5 小时。将溶液用铺在二氧化硅塞上的硅藻土塞过滤 (用 EtOAc 洗脱),然后用旋转蒸发器浓缩以得到白色固体。使粗材料从丙酮中再结晶 (配体 2-5 从 MeOH 中再结晶) 以得到所需产物白色晶体。

[1042] 实施例 3:配体 6 的合成

[1043] 将配备磁搅拌棒和装有镁屑 (360mg, 15.36mmol) 的烘干三颈 100mL 圆底烧瓶安装回流冷凝器、玻璃塞和橡胶隔片。将烧瓶抽真空,用氩气再充气 (该过程重复总计 3 次),然后用注射器加入 THF (40mL) 和 2,4,6-三异丙基溴苯 (3.62g, 12.8mmol)。将反应物加热至回流,滴加 1,2-二溴乙烷 (40 μ L)。让反应物回流搅拌 1 小时,然后冷却至室温。将单独的配备磁搅拌棒和安装隔片的烘干 500mL 圆底 schlenk 烧瓶抽真空,用氩气再充气 (该过程重复总计 3 次),然后用注射器将 THF (160mL) 和 1,4-二甲氧基-2-氟苯 (2g, 12.8mmol) 加入烧瓶内。使反应物冷却至 -78°C ,用 15 分钟滴加 n-BuLi (2.5M 在己烷中, 5.12mL, 12.8mmol)。将溶液搅拌 30 分钟,用 20 分钟经套管转移加入在第一个反应器中制备的 Grignard 试剂,让其在 -78°C 搅拌 1 小时。使反应物缓慢加温至室温,将其再搅拌 3 小时。然后在恒定氩气流下撤除隔片,迅速加入无水 CuCl (1.267g, 12.8mmol)。然后用注射器加入 $\text{ClP}(\text{t-Bu})_2$ (2.44mL, 12.8mmol),用 Teflon 螺旋帽密封 schlenk 管。将反应物加热至 75°C 48 小时,然后冷却至室温。用 30% NH_4OH 水溶液 (100mL) 猝灭反应物,用 EtOAc (200mL) 提取所得混悬液。将有机层用 30% NH_4OH 水溶液 (3 $\times$ 100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,在旋转蒸发器上浓缩以得到浓稠的黄色油状物。将粗材料吸收在最小量热 MeOH 中,在 -25°C 冰箱中放置过夜以得到 1.11g (18%) 白色晶体。

[1044] 实施例 4:苯胺与芳基氯交联偶合反应的通用程序

[1045] 在手套箱中,将 NaOt-Bu (1.2equiv.)、芳基氯 (1.0equiv.)、胺 (1.2equiv.) 和 Bu_2O (2mL/mmol) 装入配备磁搅拌棒的烘干试管内。加入预催化剂和配体 1 在甲苯 (0.002M, 0.01%) 中的溶液,将管盖好,从手套箱中取出,将其加热至 110°C ,直至 GC 监测提示原料

已被完全耗尽。然后使反应物冷却至室温,用 EtOAc 稀释,用水洗涤,真空浓缩,用 Biotage SP4(二氧化硅填充的 25+M 柱)纯化。

[1046] 实施例 5:杂芳胺交联偶合反应的通用程序

[1047] 将 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.01mmol) 和 **1** (0.03mmol) 装入配备磁搅拌棒和安装 Teflon 螺旋帽隔片的烘干试管内。将容器抽真空,用氩气再充气(该过程重复总计 3 次),然后用注射器加入 *t*-BuOH (2mL) 和脱气的 H_2O (0.04mmol)。加入水之后,将溶液加热至 80℃ 1 分钟。

[1048] 将 K_2CO_3 (1.4mmol) 装入第二个配备磁搅拌棒和安装 Teflon 螺旋帽隔片的烘干反应器内。将容器抽真空,用氩气再充气(该过程重复总计 3 次),然后用注射器(在室温下为固体的芳基氯或胺与碱一起加入)加入芳基氯 (1.0mmol) 和胺 (1.2mmol),经套管转移第一个反应器中的活性催化剂溶液。将溶液加热至 110℃,直至 GC 监测提示原料已完全耗尽。然后使反应物冷却至室温,用 EtOAc 稀释,用水洗涤,真空浓缩,用 Biotage SP4(二氧化硅填充的 25+M 柱)纯化。

[1049] 实施例 6:酰胺偶合的通用程序

[1050] 将 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.01mmol) 和 **6** (0.022mmol) 装入配备磁搅拌棒和安装 Teflon 螺旋帽隔片的烘干试管内。将容器抽真空,用氩气再充气(该过程重复总计 3 次),然后用注射器加入 *t*-BuOH (2mL) 和脱气的 H_2O (0.04mmol)。加入水之后,将溶液加热至 110℃ 1.5 分钟。

[1051] 将 K_3PO_4 (1.4mmol) 装入第二个配备磁搅拌棒和安装 Teflon 螺旋帽隔片的烘干反应器内。将容器抽真空,用氩气再充气(该过程重复总计 3 次),然后用注射器(在室温下为固体的芳基氯或酰胺与碱一起加入)加入芳基氯 (1.0mmol) 和酰胺 (1.2mmol),经套管转移第一个反应器中的活性催化剂溶液。将溶液加热至 110℃,直至 GC 监测提示原料已完全耗尽。然后使反应物冷却至室温,用 EtOAc 稀释,用水洗涤,真空浓缩,用 Biotage SP4(二氧化硅填充的 25+M 柱)纯化。

[1052] 实施例 7:关于实施例 8-45 的通用信息

[1053] 通用试剂信息

[1054] 所有反应都在氩气气氛下进行。甲胺溶液、1,4-二氧六环、THF 和叔丁醇购自 Aldrich Chemical Co.,在 Sure-Seal 瓶中,原样使用。二丁醚购自 Aldrich Chemical Co.,无水,由钠金属蒸馏。戊烷购自 Aldrich,在 Sure-Seal 瓶中,充 N_2 (N_2 -sparged) 并在手套箱中贮存于活化的 3Å 分子筛上。 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 由 BASF 赠送,芳基卤和胺购自 Aldrich Chemical Co.、Alfa Aesar、Parkway Scientific 或 TCI America。1,4-二甲氧基氟苯购自 Synquest Labs, Inc.,原样使用。所有液体胺和用于图 12 表 8 的芳基氯由氯化钙蒸馏,贮存于氩气下。购买的固体胺和所有其它芳基卤不再纯化即使用。在真空下通过简单 (30 秒) 声处理使蒸馏水脱气。碳酸钾和叔丁醇钠都购自 Aldrich Chemical Co.,原样使用。碱散料 (bulk) 贮存于 N_2 手套箱中。将小部分碱在玻璃瓶内从箱中取出,在空气下称重。用文献方法合成配体 **13** 和 **8** 和预催化剂 **10**。Huang, X.; Anderson, K. W.; Zim, D.; Jiang, L.; Klappers, A.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 6653; Anderson, K. W.; Tundel, R. E.; Ikawa, T.; Altman, R. A.; Buchwald, S. L. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 6523; Biscoe, M. R.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 2754.

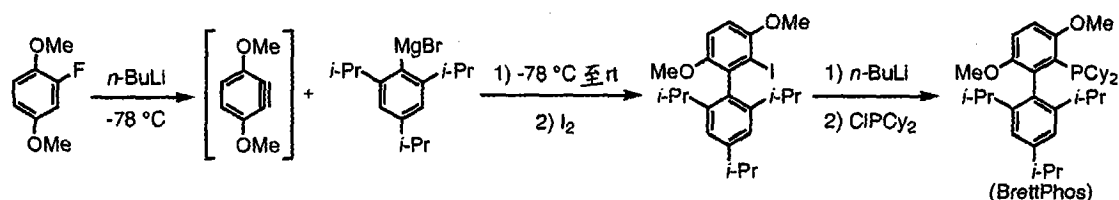
[1055] 通用分析信息

[1056] 所有化合物都用 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 IR 谱表征。在 Varian 300MHz 仪器和 Bruker

400MHz 仪器上记录核磁共振谱。所有 ^1H NMR 实验都以 δ 单位每百万份数 (ppm) 表示,与氘化溶剂中残留氯仿的信号 (7.26ppm) 相对测量,除非另外说明。所有 ^{13}C NMR 谱都以相对于氘化氯仿 (77.23ppm) 的 ppm 表示,除非另外说明,全部用 ^1H 去偶合获得。在 Perkin-Elmer 2000FTIR 上获得所有 IR 谱。所有 GC 分析都用 J&W DB-1 柱 (10m, 0.1mm I.D.) 在具有 FID 检测器的 Agilent 6890 气相色谱上进行。用 Atlantic Microlabs Inc., Norcross, GA 进行元素分析。

[1057] 实施例 8:2-碘代-2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基联苯的备选合成

[1058]



[1059] 将配备磁搅拌棒和装有镁屑 (1.48g, 61mmol) 的烘干三颈 500mL 圆底烧瓶安装回流冷凝器、玻璃塞和橡胶隔片。将烧瓶用氩气吹扫,然后用注射器加入 THF (120mL) 和 2,4,6-三异丙基溴苯 (14.48g, 51.2mmol)。将反应物加热至回流,用注射器加入 1,2-二溴乙烷 (40 μ L)。让反应混合物回流搅拌 1 小时,然后冷却至室温。将单独的配备磁搅拌棒和安装隔片的烘干 1L 圆底烧瓶用氩气吹扫,然后用注射器将 THF (300mL) 和 1,4-二甲氧基-2-氟苯 (8g, 51.2mmol) 加入烧瓶内。用 -78°C 浴冷却反应器,用 15 分钟滴加 n-BuLi (2.5M 在己烷中, 20.5mL, 51.2mmol)。将溶液再搅拌 30 分钟,用 20 分钟经套管加入在第一个反应器中制备的 Grignard 试剂,让反应混合物在 -78°C 搅拌 1 小时。使反应混合物缓慢加温至室温,将其再搅拌 1.5 小时。然后使混合物冷却至 0°C ,用 15 分钟通过注射器加入碘在 THF (1M, 61mL, 61mmol) 中的溶液,然后使暗红色溶液加温至室温,搅拌 1 小时。用旋转蒸发器除去溶剂,将剩余的暗褐色油状物吸收在 CH_2Cl_2 中,用饱和亚硫酸钠溶液和盐水洗涤。然后将有机层用 MgSO_4 干燥,过滤,用旋转蒸发器除去溶剂以得到黄色固体。将粗材料用 EtOAc 再结晶以得到呈白色晶体的产物 (3.430g)。然后浓缩母液,将剩余的黄色固体用 EtOAc 再结晶以得到另外的白色晶体 (3.728g, 31% 总收率), mp $189-191^\circ\text{C}$ 。

[1060] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 7.07 (s, 2H), 6.90 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.98 (septet, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 2.39 (septet, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 1.33 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H), 1.20 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H), 1.02 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ : 152.7, 152.5, 148.4, 145.9, 136.4, 136.1, 121.0, 110.3, 109.4, 96.6, 57.0, 55.8, 34.3, 31.1, 24.8, 24.3, 23.9 ppm. IR (直接, cm^{-1}): 2957, 2865, 1567, 1460, 1428, 1257, 1032, 755. $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{IO}_2$ 的分析计算值: C, 59.23; H, 6.70. 实测值: C, 59.23; H, 6.72.

[1061] 实施例 9: 配体 1 的合成

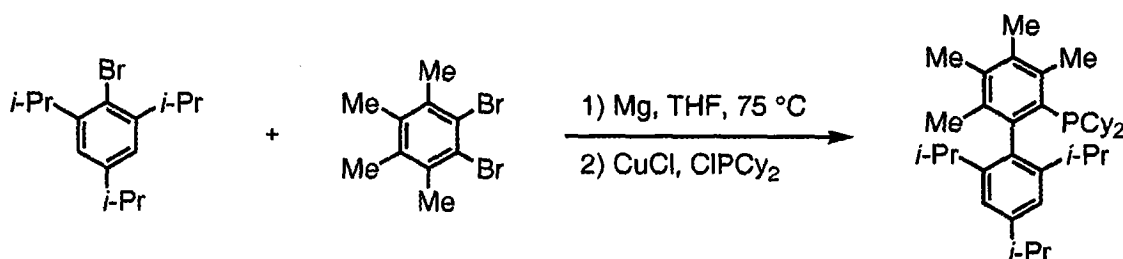
[1062] 将配备磁搅拌棒和装有 2-碘代-2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基联苯 (1g, 2.15mmol) 的烘干 25mL 圆底烧瓶抽真空,用氩气再充气 (该过程重复总计 3 次)。用注射器加入 THF (10mL),使反应物冷却至 -78°C ,用 10 分钟滴加 n-BuLi (2.5M 在己烷中, 940 μ L, 2.36mmol)。将溶液搅拌 30 分钟,然后用 10 分钟通过注射器加入 ClPCy₂ (527mg, 2.26mmol)。将反应混合物在 -78°C 搅拌 1 小时,然后缓慢加温至室温,将其再搅拌 1.5 小时。将溶液用铺在二氧化硅塞上的硅藻土塞过滤 (用 EtOAc 洗脱),然后用旋转蒸发器除

去溶剂以得到白色固体。将粗材料用丙酮再结晶以得到呈白色晶体的所需产物。然后浓缩母液,将剩余白色固体用丙酮再结晶以得到另外的白色晶体(总计 1.012g,88%收率),mp 191-193°C。

[1063] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 6.96(s, 2H), 6.85(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.78(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 3.82(s, 3H), 3.56(s, 3H), 2.93(septet, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 2.42(septet, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.19(m, 2H), 1.82-1.60(m, 8H), 1.41-0.90(m, 12H), 1.31(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H), 1.16(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H), 0.92(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H) ppm. ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) δ : 156.5, 156.5, 152.5, 152.4, 147.1, 146.2, 146.1, 139.5, 139.0, 132.9, 132.8, 127.0, 126.6, 120.4, 120.3, 110.9, 108.8, 55.3, 54.9, 54.8, 36.9, 36.7, 34.0, 33.3, 32.9, 31.2, 31.0, 30.7, 28.2, 28.1, 27.9, 27.7, 26.7, 25.3, 24.2, 23.8 ppm(实测的复杂性是由于 P-C 分裂) ^{31}P NMR(121MHz, CDCl_3) δ : -1.62 ppm. IR(直接, cm^{-1}): 3378, 2849, 1654, 1654, 1457, 1423, 1384, 1249, 1053. $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{O}_2\text{P}$ 的分析计算值: C, 78.32; H, 9.95. 实测值: C, 78.44; H, 10.09.

[1064] 实施例 10: 配体 7 的合成

[1065]

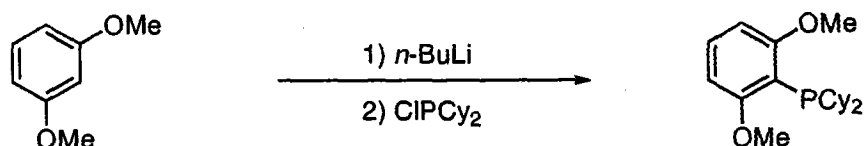


[1066] 将配备磁搅拌棒和装有镁屑(559mg, 24.3mmol)的烘干三颈 250mL 圆底烧瓶安装回流冷凝器、加液漏斗和玻璃塞。将烧瓶用氩气吹扫,然后用注射器加入 THF(15mL) 和 2,4,6-三异丙基溴苯(2.83g, 10mmol)。将反应混合物加热至回流,用注射器加入 1,2-二溴乙烷(40 μ L)。让反应物回流搅拌 1 小时,然后打开装有在 40mL THF 中的 1,2-二溴代-3,4,5,6-四甲基苯(2.92g, 10mmol)的加液漏斗,用 1 小时加入溶液。将混合物回流搅拌 5 小时,然后冷却至室温,此时将 CuCl(1.0g, 10mmol)快速加入反应混合物内。接着,滴加 ClPCy₂(2.65mL, 10mmol),将反应混合物加热至 75°C 60 小时。然后使反应混合物冷却至室温,用 EtOAc 稀释,用 30% NH_4OH 洗涤 3 次,用 MgSO_4 干燥,减压浓缩。将粗材料用苯再结晶以得到呈白色固体的产物(1.507g, 28%收率)。

[1067] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 7.36(s, 5H), 7.15(s, 2H), 2.99(septet, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 2.44(s, 3H), 2.35-2.14(m, 11H), 1.98(s, 2H), 1.80-1.44(m, 14H), 1.39-1.04(m, 22H), 0.91(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 6H) ppm. ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) δ : 150.9, 145.8, 145.4, 144.6, 140.0, 138.5, 135.8, 135.6, 135.5, 135.5, 128.6, 124.3, 40.2, 39.9, 35.4, 35.2, 34.5, 30.7, 29.5, 27.8, 27.7, 27.4, 27.2, 25.9, 25.0, 24.6, 21.2, 20.8, 17.7, 17.3 ppm(实测的复杂性是由于 P-C 分裂). ^{31}P NMR(121MHz, CDCl_3) δ : 16.33 ppm.

[1068] 实施例 11: 配体 9 的合成

[1069]

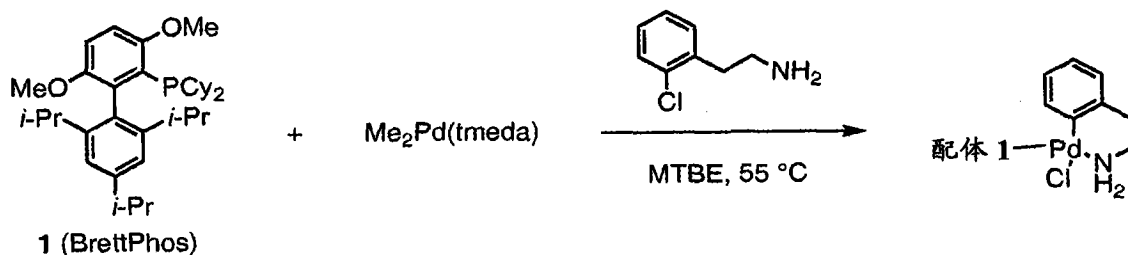


[1070] 用 10 分钟通过注射器将 $n\text{-BuLi}$ (6.20mL, 2.5M 在己烷中, 15.5mmol) 加入 1,3-二甲氧基苯 (2.0mL, 15.3mmol) 在 THF (35mL) 中的 0°C 溶液内。然后让混合物加温至室温, 搅拌 5 小时。使混合物再冷却至 0°C , 用 10 分钟通过注射器加入 ClPCy_2 (3.07mL, 13.9mmol)。让反应混合物加温至室温, 将其搅拌 12 小时。然后将溶液用二氧化硅塞过滤, 用 EtOAc 洗脱, 减压浓缩以得到呈白色固体的产物 (4.89g, 96% 收率)。

[1071] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 7.21 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.46 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.26 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.56 (m, 4H), 1.42–0.89 (m, 12H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ : 164.5, 164.4, 131.1, 111.6, 111.2, 104.1, 55.8, 34.3, 34.1, 32.5, 32.2, 30.5, 30.4, 27.6, 27.5, 27.5, 27.3, 26.7 ppm (实测的复杂性是由于 P–C 分裂). ^{31}P NMR (121MHz, CDCl_3) δ : -11.8 ppm. IR (直接, cm^{-1}): 2921, 2847, 1581, 1463, 1428, 1242, 1103, 777.

[1072] 实施例 12: 预催化剂 10 的合成

[1073]



[1074] 将 $\text{Me}_2\text{Pd}(\text{TMEDA})$ (253mg, 1mmol) 和 1 (537mg, 1mmol) 装入配备磁搅拌棒和安装橡胶隔片的烘干 schlenk 管内。将容器抽真空, 用氩气再充气 (该过程重复总计 3 次), 用注射器加入 2-(2-氯苯基)乙胺 (156mg, 1mmol) 和 MTBE (8mL), 将反应混合物加热至 55°C 5 小时。然后使反应混合物冷却至 0°C , 将白色沉淀物过滤, 用冷 MTBE 洗涤。然后将白色产物吸收在 CH_2Cl_2 中, 减压浓缩 (以除去任何残留 MTBE) 以得到呈白色固体的产物 (645mg, 93% 收率)。

[1075] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 7.17 (s, 2H), 7.09–6.84 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.17–0.00 (m, 49H) ppm. ^{31}P NMR (121MHz, CDCl_3) δ : 42.2 ppm. IR (直接, cm^{-1}): 3303, 2929, 1658, 1462, 1384, 1256, 1010, 755.

[1076] 实施例 13: 描述于表 4, 图 8 的反应的实验程序

[1077] 使用预催化剂的通用程序

[1078] 将预催化剂 (1mol%)、配体 (1mol%)、4-叔丁基苯基甲磺酸酯 (0.5mmol, 114mg) 和 K_2CO_3 (97mg, 0.7mmol) 装入配备磁搅拌棒和安装 teflon 隔片的烘干试管内。将容器抽真空, 用氩气再充气 (该过程重复总计 3 次), 然后用注射器加入苯胺 (55 μL , 0.6mmol) 和叔丁醇 (6mL)。将溶液加热至 110°C 4 小时, 冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤。然后加入十二烷作为内标物, 用 GC 分析反应物。

[1079] 水介导性催化剂预活化的通用程序

[1080] 将 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1mol%) 和配体 (3mol%) 装入配备磁搅拌棒和安装 teflon 隔片的烘干试管内。将容器抽真空,用氩气再充气 (该过程重复总计 3 次),用注射器加入叔丁醇 (1mL) 和脱气 H_2O (8mol%)。加入水之后,将溶液加热至 110°C 1 分钟。

[1081] 将 4-叔丁基苯基甲磺酸酯 (0.5mmol, 114mg) 和 K_2CO_3 (97mg, 0.7mmol) 装入第二个配备磁搅拌棒和安装 Teflon 隔片的烘干试管内。将容器抽真空,用氩气再充气 (该过程重复总计 3 次),然后用注射器加入苯胺 (55 μL , 0.6mmol) 和叔丁醇 (5mL),将活化的催化剂溶液从第一个反应器经套管转移至第二个反应器内。将溶液加热至 110°C 4 小时,冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,用水洗涤。然后加入十二烷作为内标物,用 GC 分析反应物。

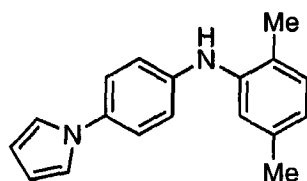
[1082] 实施例 14:描述于表 5,图 9 的反应的实验程序

[1083] 通用程序 A

[1084] 将 10 (1mol%)、1 (1mol%) 和 K_2CO_3 (97mg, 0.7mmol) 装入配备磁搅拌棒和安装 teflon 隔片的烘干试管内。将容器抽真空,用氩气再充气 (该过程重复总计 3 次),然后用注射器加入 (在室温下为固体的芳基氯或胺与催化剂和碱一起加入) 芳基甲磺酸酯 (0.5mmol)、胺 (0.6mmol) 和叔丁醇 (6mL)。将溶液加热至 110°C ,直至 GC 监测提示原料已完全耗尽。然后使反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,真空浓缩,用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 25+M 柱) 纯化。

[1085] 实施例 15 :N-(4-(1H-吡咯-1-基)苯基)-2,5-二甲基苯胺 (图 9,表 5,条目 1) 的合成

[1086]

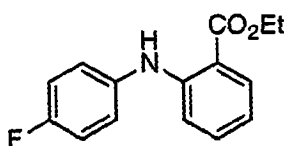


[1087] 按照通用程序 A,将 4-(1H-吡咯-1-基)苯基甲磺酸酯 (119mg, 0.5mmol)、2,5-二甲基苯胺 (75 μL , 0.6mmol)、 K_2CO_3 (97mg, 0.7mmol)、10 (4mg, 1mol%)、1 (2.5mg, 1mol%) 和 t-BuOH (6mL) 的混合物加热至 110°C 16 小时。将粗产物用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 25+M; 0-30% EtOAc/己烷) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物 (138mg, 95%), mp $97-98^\circ\text{C}$ 。

[1088] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 7.31 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 7.14 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.04 (m, 5H), 6.82 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.37 (t, $J = 2.5\text{Hz}$, 2H), 5.40 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ : 142.4, 141.1, 136.9, 134.4, 131.2, 125.6, 123.3, 122.3, 119.9, 119.8, 118.5, 110.0, 21.5, 17.8 ppm. IR (直接, cm^{-1}): 3386, 2920, 1519, 1310, 1072, 829, 726. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2$ 的分析计算值: C, 82.41; H, 6.92. 实测值: C, 82.03; H, 7.03.

[1089] 实施例 16 :2-(4-氟苯基氨基)苯甲酸乙酯 (图 9,表 5,条目 2) 的合成

[1090]

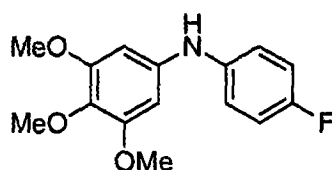


[1091] 按照通用程序 A, 将 4-氟苯基甲磺酸酯 (95mg, 0.5mmol)、2-氨基苯甲酸乙酯 (89 μ L, 0.6mmol)、 K_2CO_3 (97mg, 0.7mmol)、10 (4mg, 1mol %)、1 (2.5mg, 1mol %) 和 *t*-BuOH (6mL) 的混合物加热至 110°C 16 小时。将粗产物用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 25+M; 0-20% EtOAc/ 己烷) 纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物 (118mg, 91%)。

[1092] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 9.44 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.5Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.07 (m, 3H), 6.73 (t, J = 7.5Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7.5Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.5Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ : 168.8, 161.3, 158.1, 148.8, 136.9, 136.9, 134.4, 131.9, 125.4, 125.3, 117.1, 116.5, 116.2, 113.6, 112.0, 60.9, 14.6 ppm. IR (直接, cm^{-1}): 3316, 2982, 1683, 1583, 1513, 1455, 1260, 1233, 1082, 749. $C_{15}H_{14}FNO_2$ 的分析计算值: C, 69.49; H, 5.44. 实测值: C, 70.14; H, 5.64.

[1093] 实施例 17: N-(4-氟苯基)-3,4,5-三甲氧基苯胺 (图 9, 表 5, 条目 3) 的合成

[1094]

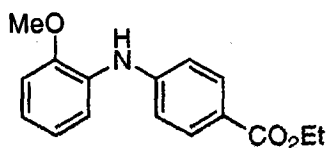


[1095] 按照通用程序 A, 将 3,4,5-三甲氧基苯基甲磺酸酯 (131mg, 0.5mmol)、4-氟苯胺 (57 μ L, 0.6mmol)、 K_2CO_3 (97mg, 0.7mmol)、10 (4mg, 1mol %)、1 (2.5mg, 1mol %) 和 *t*-BuOH (6mL) 的混合物加热至 110°C 16 小时。将粗产物用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 25+M; 5-40% EtOAc/ 己烷) 纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物 (120mg, 87%)。

[1096] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 6.99 (m, 4H), 6.22 (s, 2H), 5.57 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 6H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ : 159.7, 156.5, 154.1, 140.5, 139.6, 132.5, 120.4, 120.3, 116.4, 116.1, 95.2, 61.3, 56.2 ppm. IR (直接, cm^{-1}): 3360, 2937, 1597, 1499, 1454, 1216, 1129, 1007, 785. $C_{15}H_{16}FNO_3$ 的分析计算值: C, 64.97; H, 5.82. 实测值: C, 65.24; H, 6.00.

[1097] 实施例 18: 4-(2-甲氧基苯基氨基)苯甲酸乙酯 (图 9, 表 5, 条目 4) 的合成

[1098]

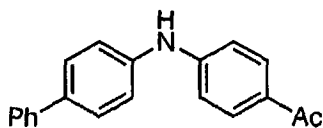


[1099] 按照通用程序 A, 将 2-甲氧基苯基甲磺酸酯 (101mg, 0.5mmol)、4'-氨基苯甲酸乙酯 (99mg, 0.6mmol)、 K_2CO_3 (97mg, 0.7mmol)、10 (4mg, 1mol %)、1 (2.5mg, 1mol %) 和 *t*-BuOH (6mL) 的混合物加热至 110°C 16 小时。将粗产物用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 25+M; 0-30% EtOAc/ 己烷) 纯化以得到呈透明油状物的标题化合物 (117mg, 87%)。

[1100] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 7.96 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.0Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.0Hz, 2H), 6.97 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 4.35 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.0Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ : 166.8, 149.7, 147.7, 131.6, 130.8, 122.4, 121.7, 121.0, 117.9, 115.4, 111.1, 60.7, 55.8, 14.7 ppm. IR (直接, cm^{-1}): 3354, 2979, 1704, 1593, 1526, 1276, 1175, 1105, 1027, 746. Sapountzis, I.; Knochel, P. J. Am.

Chem. Soc. 2002, 124, 9390.

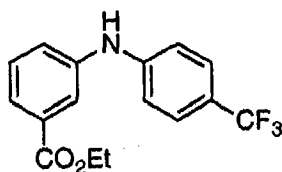
[1101] 实施例 19 :1-(4-(联苯-4-基氨基)苯基)乙酮(图 9,表 5,条目 5)的合成
[1102]



[1103] 按照通用程序 A,将 4-联苯甲磺酸酯(124mg,0.5mmol)、4'-氨基苯乙酮(81mg,0.6mmol)、 K_2CO_3 (97mg,0.7mmol)、10(4mg,1mol %)、1(2.5mg,1mol %)和 t-BuOH(6mL)的混合物加热至 110℃ 16 小时。将粗产物用 Biotage SP4(二氧化硅填塞的 25+M;15-50% EtOAc/己烷)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(139mg,97%)。mp 136-139℃。

[1104] 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ :7.90(d, J = 9.0Hz,2H),7.59(m 4H),7.45(t, J = 7.0Hz,2H),7.35(t, J = 7.0Hz,1H),7.25(d, J = 9.0Hz,2H),7.05(d, J = 9.0Hz,2H),6.35(s1H),2.55(s,3H)ppm. ^{13}C NMR(75MHz, $CDCl_3$) δ :196.8,148.4,140.7,140.2,136.2,130.9,129.3,129.1,128.4,127.3,127.0,120.9,114.9,26.5ppm. IR(直接, cm^{-1}):3324,1656,1586,1524,1487,1339,1278,1178,827,763.

[1105] 实施例 20 :3-(4-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酸乙酯(图 9,表 5,条目 6)的合成
[1106]



[1107] 按照通用程序 A,将 3-(甲基磺酰基氧基)苯甲酸乙酯(122mg,0.5mmol)、4-(三氟甲基)苯胺(75 μ L,0.6mmol)、 K_2CO_3 (97mg,0.7mmol)、10(4mg,1mol %)、1(2.5mg,1mol %)和 t-BuOH(6mL)的混合物加热至 110℃ 16 小时。将粗产物用 Biotage SP4(二氧化硅填塞的 25+M;0-30% EtOAc/己烷)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(144mg,93%)。mp 106-108℃。

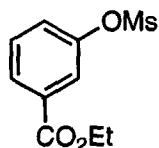
[1108] 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ :7.81(s,1H),7.71(d, J = 7.0Hz,1H),7.49(d, J = 8.5Hz,2H),7.36(m,2H),7.07(d, J = 8.5Hz,2H),6.13(s 1H),4.38(q, J = 7.0Hz,2H),1.39(t, J = 7.0Hz,3H)ppm. ^{13}C NMR(75MHz, $CDCl_3$) δ :166.7,146.3,141.8,132.1,130.1,129.8,127.1,127.0,127.0,126.9,126.6,123.8,123.8,123.0,122.6,122.2,120.6,116.0,61.5,14.5ppm. IR(直接, cm^{-1}):3358,1701,1620,1543,1333,1158,1108,1070,751. $C_{16}H_{14}F_3O_2N$ 的分析计算值:C,62.13;H,4.56. 实测值:C,61.97;H,4.46.

[1109] 实施例 21 :芳基甲磺酸酯的合成

[1110] 所有已知的芳基甲磺酸酯都用文献方法合成。Munday, R. H. ;Martinelli, J. R. ;Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2008,130,2754. Ritter, T. ;Stanek, K. ;Larrosa, I. ;Carreira, E. M. Org. Lett. 2004,6,1513. Fujikawa, N. ;Ohta, T. ;Yamaguchi, T. ;Fukuda, T. ;Ishibashi, F. ;Iwao, M. Tetrahedron 2006,62,594.

[1111] 实施例 22 :3-(甲基磺酰基氧基)苯甲酸乙酯的合成

[1112]



[1113] 将三乙胺 (4.17mL, 30mmol) 加入冷却至 0℃ 的 3-羟基苯甲酸乙酯 (3.32g, 20mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的搅拌溶液内。用 15 分钟向其内滴加入甲磺酰氯 (1.94mL, 25mmol)。将反应物在 0℃ 搅拌 15 分钟, 然后用水猝灭, 分离各相。用二氯甲烷提取水层, 将合并的有机层用 MgSO_4 干燥, 真空浓缩。将粗材料用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 25+M; 0-50% EtOAc/ 己烷) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物 (2.698g, 55%)。

[1114] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 4.35 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.0Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ : 165.3, 149.3, 132.9, 130.3, 128.7, 126.9, 123.2, 61.8, 37.8, 14.5 ppm. IR (直接, cm^{-1}): 1721, 1384, 1369, 1268, 1194, 1168, 1098, 936, 840, 798.

[1115] 实施例 23: 描述于图 11, 表 7 的实施例的通用实验程序

[1116] 通用程序 B

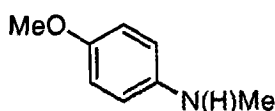
[1117] 在配备磁搅拌棒和安装 teflon 隔片的烘干试管中装入预催化剂 (0.01equiv.) 和 NaOt-Bu (120mg, 1.2mmol)。将容器抽真空, 用氩气再充气 (该过程重复总计 3 次), 然后用注射器连续加入芳基氯 (1.0mmol)、2M 甲胺 / THF 溶液 (1mL, 2.0mmol) 和 $t\text{-BuOH}$ (1mL) (在室温下为固体的芳基氯与预催化剂和碱一起加入)。在室温下搅拌溶液直至 GC 监测提示原料芳基氯完全耗尽。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用 NH_4Cl 水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 用硅胶柱层析纯化。

[1118] 程序 C

[1119] 在经过以下修改后使用通用程序 A: 将 2M 甲胺 / THF 溶液 (1mL, 2.0mmol) 和 $t\text{-BuOH}$ (4mL) 预混合, 加入反应器内。

[1120] 实施例 24: 4-甲氧基-N-甲基苯胺 (图 11, 表 7, 条目 1) 的合成

[1121]

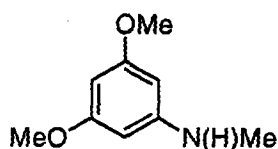


[1122] 按照通用程序 A, 将 4-氯茴香醚 (123 μL , 1.0mmol)、2M 甲胺 (1mL, 2.0mmol)、 NaOt-Bu (120mg, 1.2mmol)、BrettPhos 预催化剂 10 (8mg, 0.01mmol) 和 $t\text{-BuOH}$ (1mL) 的混合物在室温下搅拌 2 小时。将粗产物用柱层析 (20 : 1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 纯化以得到呈黄色液体的标题化合物, 该液体静置后变成黄褐色固体 (126mg, 92%)。

[1123] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 6.80 (dt, J = 9.0, 2.3Hz, 2H), 6.59 (dt, J = 9.0, 2.3Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.46 (bs, 1H), 2.81 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ : 152.2, 143.9, 115.1, 113.8, 56.1, 31.8 ppm. Ali, H. I.; Tomita, K.; Akaho, E.; Kambara, H.; Miura, S.; Hayakawa, H.; Ashida, N.; Kawashima, Y.; Yamagishi, T.; Ikeya, H.; Yoneda, F.; Nagamatsu, T. Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 242.

[1124] 实施例 25: 3,5-二甲氧基-N-甲基苯胺 (图 11, 表 7, 条目 2) 的合成

[1125]

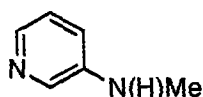


[1126] 按照通用程序 A, 将 3,5-二甲氧基氯苯 (173mg, 1.0mmol)、2M 甲胺 (1mL, 2.0mmol)、NaOt-Bu (120mg, 1.2mmol)、BrettPhos 预催化剂 10 (8mg, 0.01mmol) 和 t-BuOH (1mL) 的混合物在室温下搅拌 2 小时。将粗产物用柱层析 (80 : 20 至 50 : 50 己烷/EtOAc 梯度) 纯化以得到呈浅黄色液体的标题化合物 (150mg, 90%)。

[1127] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 5.89 (t, J = 2.2Hz, 1H), 5.80 (t, J = 2.2Hz, 2H), 3.76 (s, 7H), 2.81 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ : 161.9, 151.5, 91.4, 89.7, 55.3, 30.9 ppm. Brown, F. J. ; Bernstein, P. R. ; Cronk, L. A. ; Dosset, D. L. ; Hebbel, K. C. ; Maduskuie, T. P. ; Shapiro, H. S. ; Vacek, E. P. ; Yee, Y. K. ; Willard, A. K. ; Krell, R. D. ; Snyder, D. W. J. Med. Chem. 1989, 32, 807.

[1128] 实施例 26 : N-甲基吡啶-3-胺 (图 11, 表 7, 条目 3) 的合成

[1129]

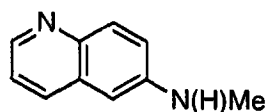


[1130] 按照通用程序 B, 将 3-氯吡啶 (95 μL , 1.0mmol)、2M 甲胺 (1mL, 2.0mmol)、NaOt-Bu (120mg, 1.2mmol)、BrettPhos 预催化剂 10 (8mg, 0.01mmol) 和 t-BuOH (4mL) 的混合物在室温下搅拌 2 小时。将粗产物用柱层析 (20 : 1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 纯化以得到呈浅黄色液体的标题化合物 (97mg, 90%)。分离的产物是单芳基化 : 二芳基化甲胺 35 : 1 的混合物。

[1131] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (d, J = 2.9, 1H), 7.95 (dd, J = 4.7, 1.3, 1H), 7.09 (dd, J = 8.3, 4.7, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.2, 2.9, 1.3, 1H), 3.79 (bs, 1H), 2.85 (d, J = 5.1, 3H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ : 145.3, 138.9, 136.0, 123.9, 118.2, 30.5 ppm. Watanabe, T. ; Tanaka, Y. ; Sekiya, K. ; Akita, Y. ; Ohta, A. Synthesis 1980, 39.

[1132] 实施例 27 : N-甲基喹啉-6-胺 (图 11, 表 7, 条目 4) 的合成

[1133]



[1134] 按照通用程序 A, 将 6-氯喹啉 (164mg, 1.0mmol)、2M 甲胺 (1mL, 2.0mmol)、NaOt-Bu (120mg, 1.2mmol)、BrettPhos 预催化剂 10 (8mg, 0.01mmol) 和 t-BuOH (1mL) 的混合物在室温下搅拌 17 小时。将粗产物用柱层析 (99 : 1 至 97 : 3 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 梯度) 纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物 (150mg, 95%)。

[1135] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.62 (dd, J = 4.2, 1.7Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.3, 4.2Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.1, 2.6Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.6Hz, 1H), 4.19 (bs, 1H), 2.93 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ : 147.4, 146.1, 143.3, 133.9, 130.3, 130.2, 121.5, 102.4, 30.8 ppm.

[1136] 实施例 28 : 描述于图 12, 表 8 的反应的实验程序

[1137] 通用程序 D

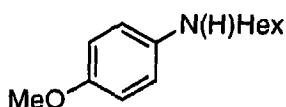
[1138] 在配备磁搅拌棒和安装 teflon 隔片的烘干试管中装入 10 (0.05mol %)、1 (0.05mol %) 和 NaOt-Bu (1.15g, 12mmol)。将容器抽真空, 用氩气再充气 (该过程重复总计 3 次), 然后用注射器加入芳基氯 (10mmol)、胺 (14mmol) 和 Bu₂O (3mL)。将溶液加热至 85℃ 直至 GC 监测提示原料完全耗尽。然后使反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 真空浓缩, 用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 100g snap 柱) 纯化。

[1139] 通用程序 E

[1140] 将配备磁搅拌棒的烘干试管放入充满氮气的干燥箱内, 装入 NaOt-Bu (115mg, 1.2mmol)、胺 (1.2mmol)、芳基氯 (1.0mmol) 和 Bu₂O (1mL)。加入 1 和 10 在甲苯中的溶液 (50 μL, 0.02M, 0.01mol % 1, 0.01mol % 10), 然后将反应器密封, 从干燥箱内取出, 加热至 110℃ 直至 GC 监测提示原料完全耗尽。然后使反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 真空浓缩, 用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 25+M 柱) 纯化。

[1141] 实施例 29 :N-己基-4-甲氧基苯胺 (图 12, 表 8, 条目 1) 的合成

[1142]

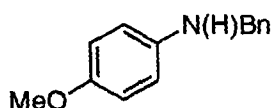


[1143] 按照通用程序 D, 将 4-氯茴香醚 (1.23mL, 10mmol)、己胺 (1.83mL, 14mmol)、NaOt-Bu (1.15g, 12mmol)、10 (4mg, 0.05mol %)、1 (2.5mg, 0.05mol %) 和 Bu₂O (3mL) 的混合物加热至 85℃ 1 小时。将粗产物用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 100g ;0-50% EtOAc/ 己烷) 纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物 (1.828g, 88%)。

[1144] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ :6.84 (d, J = 9.0Hz, 2H), 6.62 (d, J = 9.0Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (s, 1H), 3.09 (t, J = 7.0Hz, 2H), 1.64 (pentet, J = 7.5Hz, 2H), 1.42 (m, 6H), 0.97 (t, J = 7.0Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ :152.2, 143.2, 115.1, 114.2, 56.0, 45.3, 32.0, 30.0, 27.2, 23.0, 14.4 ppm. IR (直接, cm⁻¹) :3394, 2929, 2857, 2831, 1513, 1466, 1237, 1180, 1040, 819.520.

[1145] 实施例 30 :N-苄基-4-甲氧基苯胺 (图 12, 表 8, 条目 2) 的合成

[1146]

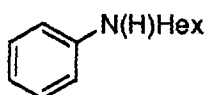


[1147] 按照通用程序 D, 将 4-氯茴香醚 (1.23mL, 10mmol)、苄胺 (1.52mL, 14mmol)、NaOt-Bu (1.15g, 12mmol)、10 (4mg, 0.05mol %)、1 (2.5mg, 0.05mol %) 和 Bu₂O (3mL) 的混合物加热至 85℃ 1 小时。将粗产物用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 25+M ;0-50% EtOAc/ 己烷) 纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物 (2.059g, 97%)。

[1148] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ :7.63-7.52 (m, 5H), 7.06 (d, J = 9.0Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.0Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.92 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ :152.6, 143.1, 140.5, 129.2, 128.1, 127.7, 115.4, 114.6, 56.1, 49.5 ppm. IR (直接, cm⁻¹) :3414, 3029, 2832, 1513, 1453, 1235, 1036, 820, 743, 698. C₁₄H₁₅NO 的分析计算值 :C, 78.84 ;H, 7.09. 实测值 :C, 78.61 ;H, 7.10.

[1149] 实施例 31 :N-己基苯胺 (图 12, 表 8, 条目 3) 的合成

[1150]

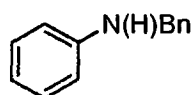


[1151] 按照通用程序 D, 将氯苯 (1.02mL, 10mmol)、己胺 (1.83mL, 14mmol)、NaOt-Bu (1.15g, 12mmol)、10 (4mg, 0.05mol%)、1 (2.5mg, 0.05mol%) 和 Bu₂O (3mL) 的混合物加热至 85℃ 1 小时。将粗产物用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 50g ;0-50% EtOAc/ 己烷) 纯化以得到呈透明油状物的标题化合物 (1.607g, 91%)。

[1152] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 7.33 (t, J = 7.5Hz, 2H), 6.85 (t, J = 7.5Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.5Hz, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.23 (t, J = 7.0Hz, 2H), 1.74 (pentet, J = 7.0Hz, 2H), 1.51 (m, 6H), 1.09 (t, J = 7.0Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ : ppm 148.9, 129.6, 117.4, 113.0, 44.4, 32.1, 29.9, 27.3, 23.1, 14.5. IR (直接, cm⁻¹) : 3412, 2956, 2928, 1603, 1507, 1321, 1259, 748, 692. C₁₂H₁₉N 的分析计算值 : C, 81.30 ; H, 10.80. 实测值 : C, 81.37 ; H, 10.73.

[1153] 实施例 32 :N-苄基苯胺 (图 12, 表 8, 条目 4) 的合成

[1154]

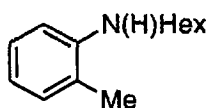


[1155] 按照通用程序 D, 将氯苯 (1.02mL, 10mmol)、苄胺 (1.52mL, 14mmol)、NaOt-Bu (1.15g, 12mmol)、10 (4mg, 0.05mol%)、1 (2.5mg, 0.05mol%) 和 Bu₂O (3mL) 的混合物加热至 85℃ 1 小时。将粗产物用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 25+M ;0-50% EtOAc/ 己烷) 纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物 (1.646g, 90%)。

[1156] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 7.69-7.61 (m, 5H), 7.53 (t, J = 7.5Hz, 2H), 7.09 (t, J = 7.5Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.5Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.22 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ : 148.8, 140.2, 129.9, 129.3, 128.1, 127.8, 118.1, 113.5, 48.7 ppm. IR (直接, cm⁻¹) : 3419, 3052, 3026, 2841, 1603, 1506, 1453, 1325, 750, 693. C₁₃H₁₃N 的分析计算值 : C, 85.21 ; H, 7.15. 实测值 : C, 85.04 ; H, 7.15.

[1157] 实施例 33 :N-己基-2-甲基苯胺 (图 12, 表 8, 条目 5) 的合成

[1158]



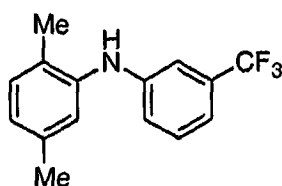
[1159] 按照通用程序 D, 将 2-氯甲苯 (1.17mL, 10mmol)、己胺 (1.82mL, 14mmol)、NaOt-Bu (1.15g, 12mmol)、10 (4mg, 0.05mol%)、1 (2.5mg, 0.05mol%) 和 Bu₂O (3mL) 的混合物加热至 85℃ 1 小时。将粗产物用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 50g snap ;0-50% EtOAc/ 己烷) 纯化以得到呈透明油状物的标题化合物 (1.732g, 91%)。

[1160] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 7.33 (t, J = 7.5Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.83 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.33 (t, J = 7.0Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.85 (septet, J = 7.0Hz, 2H), 1.58 (m, 6H), 1.14 (t, J = 7.0Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ : 146.8, 130.4, 127.6, 122.0, 117.0, 110.0, 44.4, 32.2, 30.0, 27.4, 23.2, 17.9, 14.5 ppm. IR (直接, cm⁻¹) : 3430, 2956, 2924, 2856, 1607, 1514, 1473, 1317, 1260, 745. C₁₃H₂₁N 的分析计算值 : C, 81.61 ;

H, 11.06. 实测值 :C, 81.81 ;H, 11.02.

[1161] 实施例 34 :2,5-二甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯胺(图 12,表 8,条目 6)的合成

[1162]

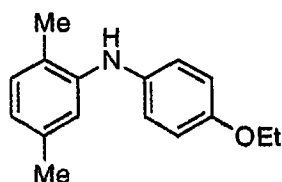


[1163] 按照通用程序 E, 将 2-氯代-对-二甲苯 (134 μ L, 1.0mmol)、3-(三氟甲基)苯胺 (150 μ L, 1.2mmol)、NaOt-Bu (115mg, 1.2mmol)、10 (0.08mg, 0.01mol %)、1 (0.05mg, 0.01mol %) 和 Bu₂O (1mL) 的混合物加热至 110°C 1 小时。将粗产物用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 25+M ;0-30% EtOAc/ 己烷) 纯化以得到呈透明油状物的标题化合物 (248mg, 94%)。

[1164] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ :7.38 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ :145.5, 139.8, 137.1, 132.6, 132.2, 131.8, 131.8, 131.4, 130.1, 130.0, 127.5, 126.4, 124.9, 124.9, 124.8, 122.8, 122.1, 122.0, 119.2, 119.1, 116.3, 116.3, 112.8, 21.4, 17.7 ppm. IR (直接, cm⁻¹) :3391, 3021, 2924, 1613, 1485, 1337, 1165, 1124, 787, 699. C₁₅H₁₄F₃N 的分析计算值 :C, 67.91 ;H, 5.32. 实测值 :C, 68.02 ;H, 5.31.

[1165] 实施例 35 :N-(4-乙氧基苯基)-2,5-二甲基苯胺(图 12,表 8,条目 7)的合成

[1166]



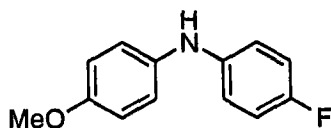
[1167] 按照通用程序 E, 将 2-氯代-对-二甲苯 (134 μ L, 1.0mmol)、4-乙氧基苯胺 (154 μ L, 1.2mmol)、NaOt-Bu (115mg, 1.2mmol)、10 (0.08mg, 0.01mol %)、1 (0.05mg, 0.01mol %) 和 Bu₂O (1mL) 的混合物加热至 110°C 1 小时。将粗产物用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 25+M ;0-30% EtOAc/ 己烷) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物 (235mg, 98%), mp 56-58°C。

[1168]

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 7.10 (m, 3H), 6.95 (m, 3H), 6.72 (d, J = 7.5Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.09 (q, J = 7.0Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.51 (t, J = 7.0Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ :154.7, 143.5, 136.8, 136.5, 130.9, 122.5, 121.0, 116.1, 116.1, 115.6, 64.1, 21.6, 17.7, 15.3 ppm. IR (直接, cm⁻¹) :3402, 2978, 2923, 1511, 1478, 1292, 1238, 1117, 1049, 798. C₁₆H₁₉NO 的分析计算值 :C, 79.63 ;H, 7.94. 实测值 :C, 79.70 ;H, 8.01.

[1169] 实施例 36 :4-氟代-N-(4-甲氧基苯基)苯胺(图 12,表 8,条目 8)的合成

[1170]



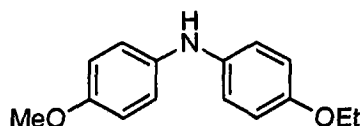
[1171] 按照通用程序 E, 将 4-氯茴香醚 (123 μ L, 1.0mmol)、4-氟苯胺 (114 μ L, 1.2mmol)、NaOt-Bu (115mg, 1.2mmol)、10 (0.08mg, 0.01mol %)、1 (0.05mg, 0.01mol %) 和 Bu₂O (1mL) 的混合物加热至 110°C 1 小时。

[1172] 将粗产物用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 25+M; 0-30% EtOAc/ 己烷) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物 (209mg, 94%)。mp 59-60°C。

[1173] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 7.03-6.86 (m, 8H), 5.41 (s, 1H), 3.81 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ : 159.0, 155.8, 155.2, 141.4, 136.8, 121.4, 118.0, 117.9, 116.2, 115.9, 115.0, 55.8 ppm. IR (直接, cm⁻¹): 3391, 3007, 1508, 1314, 1243, 1221, 1027, 814, 772, 591. C₁₃H₁₂FNO 的分析计算值: C, 71.87; H, 5.57. 实测值: C, 71.89; H, 5.62.

[1174] 实施例 37: 4-乙氧基-N-(4-甲氧基苯基)苯胺 (图 12, 表 8, 条目 9) 的合成

[1175]

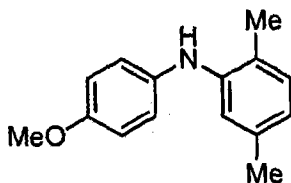


[1176] 按照通用程序 E, 将 4-氯茴香醚 (123 μ L, 1.0mmol)、4-乙氧基苯胺 (154 μ L, 1.2mmol)、NaOt-Bu (115mg, 1.2mmol)、10 (0.08mg, 0.01mol %)、1 (0.05mg, 0.01mol %) 和 Bu₂O (1mL) 的混合物加热至 110°C 1 小时。将粗产物用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 25+M; 0-30% EtOAc/ 己烷) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物 (229mg, 94%)。mp 73-75°C。

[1177] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 6.95 (m, 4H), 6.84 (m, 4H), 5.34 (s, 1H), 4.01 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.0Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ : 154.4, 153.8, 138.2, 138.1, 119.8, 119.7, 115.7, 114.9, 64.1, 55.9, 15.3 ppm. IR (直接, cm⁻¹): 3421, 2983, 2956, 1513, 1298, 1253, 1116, 1052, 1037, 814. C₁₅H₁₇NO₂ 的分析计算值: C, 74.05; H, 7.04. 实测值: C, 73.95; H, 7.06.

[1178] 实施例 38: N-(4-甲氧基苯基)-2,5-二甲基苯胺 (图 12, 表 8, 条目 10) 的合成

[1179]



[1180] 按照通用程序 E, 将 4-氯茴香醚 (123 μ L, 1.0mmol)、2,5-二甲基苯胺 (149 μ L, 1.2mmol)、NaOt-Bu (115mg, 1.2mmol)、10 (0.08mg, 0.01mol %)、1 (0.05mg, 0.01mol %) 和 Bu₂O (1mL) 的混合物加热至 110°C 1 小时。将粗产物用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 25+M; 0-30% EtOAc/ 己烷) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物 (220mg, 97%)。mp 40-41°C。

[1181] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 7.11 (m, 3H), 6.96 (m, 3H), 6.75 (d, J = 7.5Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ : 155.3, 143.5, 136.8, 136.7, 131.0, 122.7, 122.5, 121.1, 116.2, 115.0, 55.9, 21.7, 17.7 ppm. IR (直

接, cm^{-1}): 3400, 2921, 1579, 1511, 1463, 1292, 1241, 1037, 828, 800. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$ 的分析计算值: C, 79.26; H, 7.54. 实测值: C, 79.11; H, 7.59.

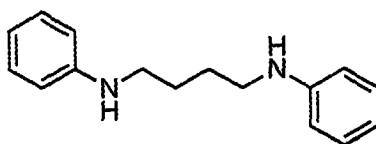
[1182] 实施例 39: 描述于图 13, 表 9 的反应的实验程序

[1183] 通用程序 F

[1184] 在配备磁搅拌棒和安装 teflon 隔片的烘干试管内装入 10 (1mol%), 1 (1mol%) 和 NaOt-Bu (2.0equiv)。将容器抽真空, 用氩气再充气 (该过程重复总计 3 次), 然后用注射器加入芳基氯 (1.0equiv)、胺 (1.2equiv) 和 二氧六环 (1mL/mmol)。将溶液加热至 80°C 直至 GC 监测提示原料完全耗尽。然后使反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 真空浓缩, 用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 50g snap 柱) 纯化。

[1185] 实施例 40: N^1, N^4 -二苯基丁-1,4-二胺 (图 13, 表 9, 条目 1) 的合成

[1186]

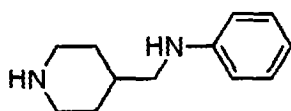


[1187] 按照通用程序 F, 将氯苯 ($51\mu\text{L}$, 0.5mmol)、 N^1 -苯基丁-1,4-二胺 (98mg, 0.6mmol)、 NaOt-Bu (97mg, 1.0mmol)、10 (4mg, 1mol%), 1 (2.5mg, 1mol%) 和二氧六环 (0.5mL) 的混合物加热至 80°C 2 小时。将粗产物用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 50g snap; 0-75% EtOAc/己烷) 纯化以得到呈透明油状物的标题化合物 (108mg, 91%)。

[1188] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 7.28 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 4H), 6.80 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 6.68 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.22 (m, 4H), 1.78 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ : 148.6, 129.6, 117.6, 113.1, 44.0, 27.4 ppm. IR (直接, cm^{-1}): 3407, 3050, 2934, 2861, 1603, 1507, 1477, 1321, 1257, 1179, 749, 693. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2$ 的分析计算值: C, 79.96; H, 8.39. 实测值: C, 80.20; H, 8.48.

[1189] 实施例 41: N -(哌啶-4-基甲基)苯胺 (图 13, 表 9, 条目 2) 的合成

[1190]

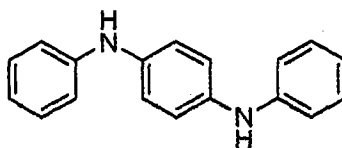


[1191] 按照通用程序 F, 将氯苯 ($102\mu\text{L}$, 1.0mmol)、4-(氨基甲基)哌啶 (137mg, 1.2mmol)、 NaOt-Bu (192mg, 2.0mmol)、10 (8mg, 1mol%), 1 (5mg, 1mol%) 和二氧六环 (1mL) 的混合物加热至 80°C 15 小时。将粗产物用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 50g snap; 7-9% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物 (159mg, 84%)。mp $60-61^\circ\text{C}$ 。

[1192] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ : 7.02 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 6.52 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.46 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.92 (d, $J = 11.5\text{Hz}$, 2H), 2.82 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.41 (t, $J = 10\text{Hz}$, 2H), 1.64 (m, 3H), 1.02 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, DMSO) δ : 149.8, 129.5, 115.8, 112.5, 50.0, 46.5, 36.2, 31.7 ppm. IR (直接, cm^{-1}): 3326, 2919, 1602, 1509, 1427, 1325, 1263, 749, 694.

[1193] 实施例 42: N^1, N^4 -二苯基苯-1,4-二胺 (图 13, 表 9, 条目 3) 的合成

[1194]

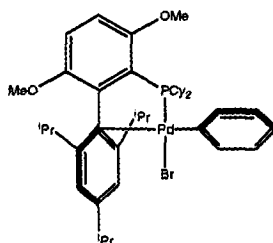


[1195] 按照通用程序 F, 将氯苯 (102 μ L, 1.0 mmol)、N¹-苯基苯-1,4-二胺 (221mg, 1.2 mmol)、NaOt-Bu (192mg, 2.0 mmol)、10 (8mg, 1mol%)、1 (5mg, 1mol%) 和二氧六环 (1mL) 的混合物加热至 80°C 2 小时。将粗产物用 Biotage SP4 (二氧化硅填塞的 50g snap; 0-50% EtOAc/己烷) 纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物 (260mg, 99%)。mp 152-154°C。

[1196] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 7.27 (t, J = 7.5Hz, 4H), 7.08 (s, 4H), 7.00 (d, J = 8.0Hz, 4H), 6.90 (t, J = 7.5Hz, 2H), 5.59 (s, 2H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ : 144.7, 137.4, 129.6, 121.2, 120.2, 116.5 ppm. IR (直接, cm^{-1}): 3389, 1601, 1512, 1496, 1382, 1313, 1271, 820, 742, 695. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2$ 的分析计算值: C, 83.04; H, 6.19. 实测值: C, 82.81; H, 6.22.

[1197] 实施例 43: BrettPhosPdPhBr (17) 的合成

[1198]

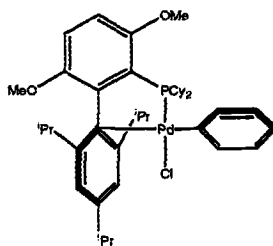


[1199] 在充满氮气的手套箱中, 将 BrettPhos (1, 23.6mg, 44 μ mol)、溴苯 (30 μ L) 和 THF (2mL) 的溶液加入烘干的 20mL 瓶中的固体 (COD)Pd($\text{CH}_2\text{SiPhMe}_2$)₂ (20.4mg, 40 μ mol) (COD = 1,5-环辛二烯) 内。(按照描述于实施例 7 的通用程序制备用于本实验的 THF, 然后用 N_2 充 (sparge) 30 分钟, 贮存于手套箱中活化的 3 Å 分子筛上备用) Pan, Y.; Young, G. B. J. Organomet. Chem. 1999, 577, 257. 将瓶盖好, 让所得黄色溶液在室温下静置 48 小时。经过这段时间之后, 将戊烷 (8mL) 铺在 THF 溶液顶部, 将瓶静置 24 小时, 形成晶体。24 小时后, 将晶体在手套箱中真空过滤收集, 真空干燥以得到 17 (24mg, 75%), 为淡黄色针状物的 THF 单溶剂化物:

[1200] ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2 , 旋转异构体混合物) δ 7.26-7.29 (m, 2H-次), 7.00-7.06 (m, 主和次), 6.82-6.92 (m, 主和次), 6.75-6.79 (m, 1H-次, 1H-主), 4.33 (s, 3H-次), 3.79 (s, 3H-主), 3.59 (s, 3H-次), 3.33 (s, 3H-主), 3.00-3.08 (m, 1H-主), 2.88-2.92 (m, 1H-主), 2.72-2.82 (m, 2H-主), 2.46-2.53 (m, 2H-主), 2.32-2.37 (m, 2H-次), 1.50-1.90 (m, 主和次), 1.05-1.45 (m), 0.75-0.90 (m, 12H-主和次), 0.55-0.65 (m, 2H-次); ^{31}P NMR (162MHz, CD_2Cl_2 , 旋转异构体混合物) δ 44.9 (次), 36.9 (主).

[1201] 实施例 44: BrettPhosPdPhCl (18) 的合成

[1202]

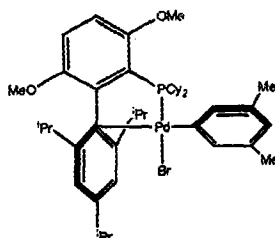


[1203] 在充满氮气的手套箱中,将 BrettPhos(1,51.0mg,96 μ mol)、氯苯(100 μ L)和 THF(4mL)的溶液加入烘干 20mL 瓶中的固体 (COD)Pd(CH₂SiPhMe₂)₂(40.8mg,80 μ mol)内。将瓶盖好,让所得黄色溶液在室温下静置 48 小时。经过这段时间之后,将戊烷(14mL)铺在 THF 溶液顶部,将瓶静置 24 小时,形成晶体。24 小时后,将晶体在手套箱中真空过滤收集,真空干燥以得到 18(42mg,69%),为淡黄色微晶粉状物:

[1204] ¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂, 旋转异构体混合物) δ 7.28-7.30(m, 2H-次), 7.07-7.10(m, 2H-次), 7.04(s, 2H-主), 7.02(s, 2H-次), 6.82-6.92(m, 主和次), 6.76-6.82(m, 1H-次, 1H-主), 4.29(s, 3H-次), 3.79(s, 3H-主), 3.59(s, 3H-次), 3.34(s, 3H-主), 2.96-3.03(m, 1H-主), 2.88-2.95(m, 1H-主), 2.71-2.80(m, 2H-主), 2.46-2.53(m, 2H-主), 2.32-2.37(m, 2H-次), 1.50-1.90(m, 主和次), 1.08-1.45(m), 0.78-0.92(m, 主和次), 0.55-0.65(m, 2H-次); ³¹P NMR(162MHz, CD₂Cl₂, 旋转异构体混合物) δ 46.8(次), 38.6(主). C₄₁H₅₈ClO₂PPd 的分析计算值: C, 65.16; H, 7.74; . 实测值: C, 65.42; H, 7.53.

[1205] 实施例 45: BrettPhosPd(3,5-二甲基苯基)Br(19) 的合成

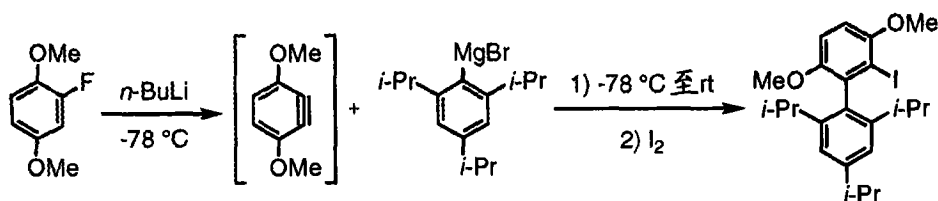
[1206]



[1207] 在充满氮气的手套箱中,将 BrettPhos(1,172mg,321 μ mol)、3,5-二甲基溴苯(225 μ L)和 THF(15mL)的溶液加入烘干 100mL 圆底烧瓶中的固体 (COD)Pd(CH₂SiPhMe₂)₂(150mg,292 μ mol)内。将烧瓶盖好,让所得黄色溶液在室温下静置 48 小时。经过这段时间之后,将戊烷(60mL)铺在 THF 溶液顶部,将瓶静置 24 小时,形成晶体。24 小时后,将晶体在手套箱中真空过滤收集,真空干燥以得到 19(185mg,77%),为淡黄色微晶粉状物的 THF 单溶剂化物:

[1208] ¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂, 旋转异构体混合物) δ 7.01-7.08(m, 2H-主, 4H-次), 6.90(s, 2H-次), 6.89(dd, J = 9.2, 2.8, 1H-主), 6.83(d, J = 8.8Hz, 1H-主), 6.64(s, 2H-主), 6.41(s, 1H-次, 2H-主), 4.31(s, 3H-次), 3.78(s, 3H-主), 3.59(s, 3H-次), 3.32(s, 3H-主), 3.03-3.06(m, 1H-主), 2.88-2.92(m, 1H-主), 2.70-2.79(m, 2H-主), 2.45-2.51(m, 2H-主), 2.32-2.37(m, 2H-次), 2.14(s, 6H-主), 2.12(s, 6H-次), 1.50-1.90(m, 主和次), 1.05-1.45(m), 0.75-0.90(m, 12H-主和次), 0.55-0.65(m, 2H-次); ³¹P NMR(162MHz, CD₂Cl₂, 旋转异构体混合物) δ 45.0(次), 37.5(主). C₄₃H₆₂BrO₂PPd 的分析计算值: C, 62.36; H, 7.55. 实测值: C, 62.52; H, 7.68.

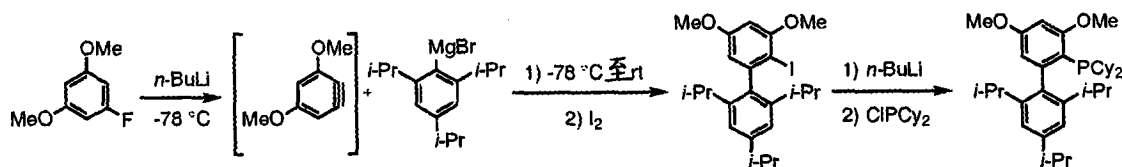
[1209] 实施例 46 :2-碘代-2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基联苯的最佳合成
[1210]



[1211] 2-碘代-2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基联苯。将配备磁搅拌棒和装有镁屑 (2.8g, 116mmol) 的烘干三颈 500mL 圆底烧瓶安装回流冷凝器、玻璃塞和橡胶隔片。将烧瓶用氩气吹扫,然后用注射器加入 THF (100mL) 和 2,4,6-三异丙基溴苯 (24.3mL, 96mmol)。将反应混合物加热至回流,用注射器加入 1,2-二溴乙烷 (40uL)。让反应物回流搅拌 1.5 小时,然后冷却至室温。将单独的配备磁搅拌棒和安装隔片的烘干 2L 圆底烧瓶用氩气吹扫,然后用注射器将 THF (500mL) 和 1,4-二甲氧基-2-氟苯 (7.49g, 48mmol) 加入烧瓶内。使反应混合物冷却至 -78°C,用 40 分钟滴加 n-BuLi (2.5M 在己烷中, 19.4mL, 48.5mmol)。将溶液搅拌 1 小时,用 30 分钟经套管加入在第一个反应器中制备的 Grignard 试剂,在 -78°C 搅拌 1 小时。使反应混合物缓慢加温至室温,将其再搅拌 12 小时。然后使混合物冷却至 0°C,用 15 分钟经注射器加入碘在 THF (1M, 96mL, 96mmol) 中的溶液,然后使暗红色溶液加温至室温,搅拌 1 小时。用旋转蒸发器除去溶剂,将剩余的暗褐色油状物吸收在 Et₂O 中,用饱和亚硫酸钠溶液洗涤,用盐水洗涤。然后将有机层用 MgSO₄ 干燥,过滤,用旋转蒸发器除去溶剂以得到黄色固体。将粗材料用己烷研磨和过滤以得到呈灰白色固体的所需产物 (16.199g, 72%, mp 189-191°C)。

[1212] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 7.07 (s, 2H), 6.90 (d, J = 9.0Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.0Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.98 (septet, J = 7.0Hz, 1H), 2.39 (septet, J = 7.0Hz, 2H), 1.33 (d, J = 7.0Hz, 6H), 1.20 (d, 7.0Hz, 6H), 1.02 (d, J = 7.0Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ : 152.7, 152.5, 148.4, 145.9, 136.4, 136.1, 121.0, 110.3, 109.4, 96.6, 57.0, 55.8, 34.3, 31.1, 24.8, 24.3, 23.9 ppm. IR (直接, cm⁻¹) : 2957, 2865, 1567, 1460, 1428, 1257, 1032, 755. C₂₃H₃₁IO₂ 的分析计算值 : C, 59.23 ; H, 6.70. 实测值 : C, 59.23 ; H, 6.72.

[1213] 实施例 47 :2-碘代-2',4',6'-三异丙基-3,5-二甲氧基联苯的合成
[1214]



[1215] 2-碘代-2',4',6'-三异丙基-3,5-二甲氧基联苯。将配备磁搅拌棒和装有镁屑 (2.8g, 116mmol) 的烘干三颈 500mL 圆底烧瓶安装回流冷凝器、玻璃塞和橡胶隔片。将烧瓶用氩气吹扫,然后用注射器加入 THF (45mL) 和 2,4,6-三异丙基溴苯 (11.4mL, 45mmol), 将反应混合物加热至回流,用注射器加入 1,2-二溴乙烷 (40uL)。让反应物回流搅拌 1.5 小时,然后冷却至室温。将单独的配备磁搅拌棒和安装隔片的烘干 2L 圆底烧瓶用氩气吹扫,然后用注射器将 THF (200mL) 和 3,5-二甲氧基氟苯 (3mL, 22.5mmol) 加入烧瓶内。使反应混合物冷却至 -78°C,用 40 分钟滴加 n-BuLi (2.5M 在己烷中, 9.2mL, 23mmol)。将溶液搅拌 1

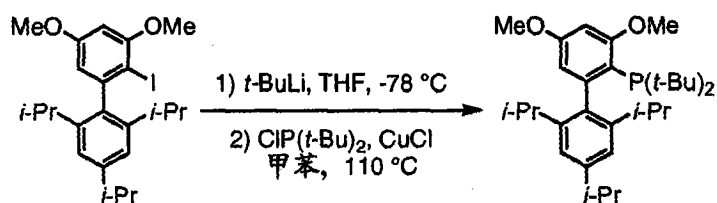
小时,用 30 分钟经套管加入在第一个反应器中制备的 Grignard 试剂,在 -78°C 搅拌 1 小时。使反应混合物缓慢加温至室温,将其再搅拌 12 小时。然后使混合物冷却至 0°C ,用 15 分钟经注射器加入碘在 THF (1M, 50mL, 50mmol) 中的溶液,然后使暗红色溶液加温至室温,搅拌 1 小时。用旋转蒸发器除去溶剂,将剩余的暗褐色油状物吸收在 Et_2O 中,用饱和亚硫酸钠溶液洗涤,用盐水洗涤。然后将有机层用 MgSO_4 干燥,过滤,用旋转蒸发器除去溶剂以得到黄色固体。将粗材料用己烷研磨和过滤以得到呈灰白色固体的所需产物 (5.059g, 48%)。

[1216] 实施例 48: 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-3,5-二甲氧基联苯 (21) 的合成 (图 16)

[1217] 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-3,5-二甲氧基联苯 (21)。将配备磁搅拌棒和装有 2-碘代-2',4',6'-三异丙基-3,5-二甲氧基联苯 (2g, 4.29mmol) 的烘干 25mL 圆底烧瓶抽真空,用氩气再充气 (该过程重复总计 3 次)。用注射器加入 THF (10mL),使反应物冷却至 -78°C ,用 10 分钟滴加 $n\text{-BuLi}$ (2.5M 在己烷中, 1.8mL, 4.5mmol)。将溶液搅拌 30 分钟,然后用 10 分钟通过注射器加入 ClPCy_2 (1.038mL, 4.7mmol)。将反应物在 -78°C 搅拌 1 小时,然后缓慢加温至室温,将其再搅拌 1.5 小时。将溶液用铺在二氧化硅塞上的硅藻土塞过滤 (用 EtOAc 洗脱),然后用旋转蒸发器除去溶剂以得到白色固体。将粗材料用丙酮再结晶以得到呈白色晶体的所需产物。然后浓缩母液,使残留白色固体从丙酮中再结晶以得到另外的白色晶体。

[1218] 实施例 49: 2-二(叔丁基)膦-2',4',6'-三异丙基-3,5-二甲氧基联苯 (20) 的合成 (图 16)

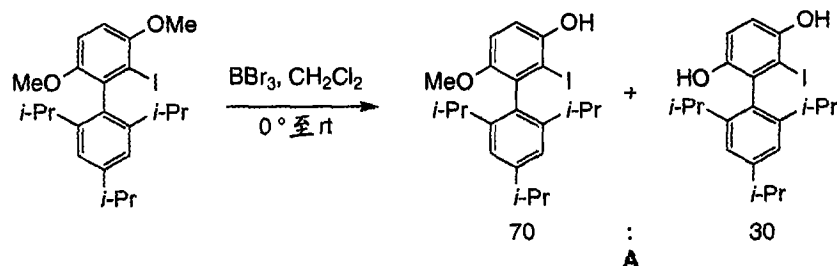
[1219]



[1220] 2-二(叔丁基)膦-2',4',6'-三异丙基-3,5-二甲氧基联苯 (20)。将配备磁搅拌棒和装有 2-碘代-2',4',6'-三异丙基-3,5-二甲氧基联苯 (3g, 6.44mmol) 的烘干 100mL schlenk 烧瓶抽真空,用氩气再充气 (该过程重复总计 3 次)。用注射器加入 THF (15mL),使反应物冷却至 -78°C ,用 10 分钟滴加 $t\text{-BuLi}$ (1.7M 在己烷中, 7.6mL, 12.8mmol)。将溶液搅拌 30 分钟,然后用 10 分钟通过注射器加入 $\text{ClP}(\text{t-Bu})_2$ (1.35mL, 7.08mmol)。将反应物在 -78°C 搅拌 1 小时,然后缓慢加温至室温,此时在氩气正压下快速加入固体 CuCl (638mg, 12.8mmol)。用注射器加入甲苯 (30mL),然后用 Teflon 塞密封反应器,加热至 110°C 24 小时。使反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,用 NH_4OH 洗涤 (该过程重复总计 3 次),用 MgSO_4 干燥,过滤和浓缩以得到黄色油状物。将油状物吸收在最小量热甲醇中,在 -25°C 冰箱中冷冻过夜以得到呈白色晶体的标题化合物 (20)。

[1221] 实施例 50

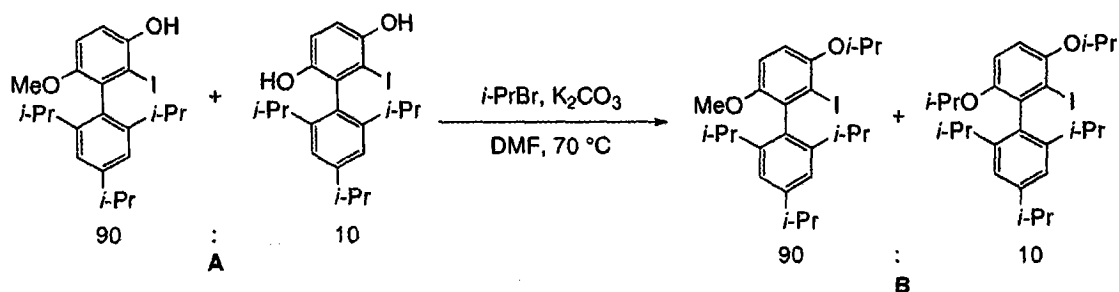
[1222]



[1223] 混合物 A。在配备磁搅拌棒和橡胶隔片的烘干 100mL 圆底烧瓶中装入 2-碘代-2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基联苯 (3g, 6.44mmol), 用氩气吹扫。用注射器加入 CH_2Cl_2 (12mL), 然后使反应混合物冷却至 0°C , 用 20 分钟滴加 BBr_3 (1M 在 CH_2Cl_2 中, 13mL, 12.9mmol)。使溶液加温至室温, 让其搅拌 6 小时。然后将溶液用 CH_2Cl_2 稀释, 用 1MNaOH 洗涤, 经 MgSO_4 干燥和浓缩以得到呈灰白色固体的标题化合物的 70 : 30 混合物。

[1224] 实施例 51

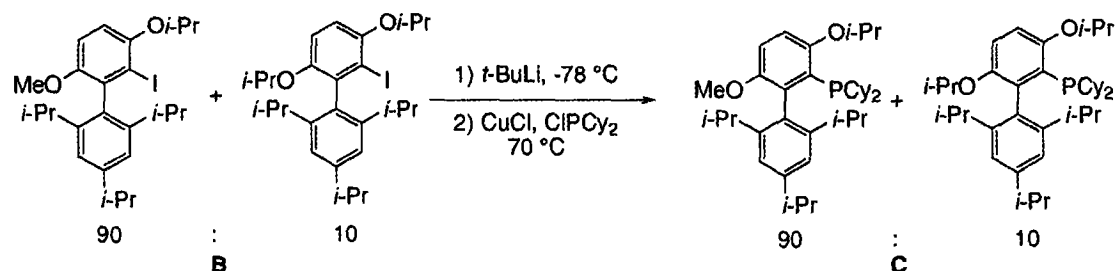
[1225]



[1226] 混合物 B。在配备磁搅拌棒和橡胶隔片的烘干 50mL schlenk 烧瓶中装入混合物 A (1.5g, 3.3mmol)、 K_2CO_3 (2.7g, 19.8mmol), 用氩气吹扫。用注射器加入 DMF (6.6mL) 和 $i\text{-PrBr}$ (1.86mL, 19.8mmol), 然后将反应器用 Teflon 螺旋帽密封, 加热至 70°C 24 小时。将溶液冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 经 MgSO_4 干燥和浓缩以得到黄色油状物。将粗材料快速层析 (Biotage 100g snap 柱, 0-20% EtOAc/ 己烷) 纯化以得到标题化合物的 80 : 20 混合物。然后将材料第二次快速层析 (Biotage 100g snap 柱, 0-20% EtOAc/ 己烷) 纯化以得到标题化合物的 90 : 10 混合物。

[1227] 实施例 52 : 22 的合成 (图 16)

[1228]



[1229] 混合物 C (22a+22b)。将配备磁搅拌棒和装有混合物 B (1.625g, 2.88mmol) 的烘干 50mL schlenk 烧瓶抽真空, 用氩气再充气 (该过程重复总计 3 次)。用注射器加入 THF (10mL), 使反应物冷却至 -78°C , 用 10 分钟滴加 $t\text{-BuLi}$ (1.6M 在己烷中, 3.6mL, 5.76mmol)。将溶液搅拌 30 分钟, 然后用 10 分钟经注射器加入 ClPCy_2 (642uL, 2.90mmol)。将反应物在 -78°C 搅拌 1 小时, 然后缓慢加温至室温, 此时在氩气正压下快速加入固体 CuCl (285mg, 2.88mmol)。将反应器用 Teflon 塞密封, 加热至 70°C 2 天。将反应混合物冷却

至室温,用乙酸乙酯稀释,用 NH_4OH 洗涤(该过程重复总计 3 次),经 MgSO_4 干燥,过滤和浓缩以得到黄色固体。将粗材料快速层析(Biotage 100g snap 柱,0-20% EtOAc/己烷)纯化以得到呈白色固体的标题化合物的 90 : 10 混合物。

[1230] 实施例 53 :苯胺和 4- 氯茴香醚的配体筛选的通用程序(图 18)

[1231] 在配备磁搅拌棒和安装 teflon 隔片的烘干试管中装入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1mol%) 和配体 (1、21 或 22) (3mol%)。将容器抽真空,用氩气再充气(该过程重复总计 3 次),用注射器加入 t-BuOH (2mL) 和脱气 H_2O (4mol%)。加入水之后,将溶液加热至 110°C 1.5 分钟。

[1232] 在第二个配备磁搅拌棒和安装 Teflon 隔片的烘干试管中装入 K_2CO_3 (1.4mmol)。将容器抽真空,用氩气再充气(该过程重复总计 3 次),然后用注射器加入 4- 氯茴香醚 (123uL, 1.0mmol) 和苯胺 (110uL, 1.2mmol),将活性催化剂溶液从第一个反应器经套管转移入第二个反应器内。将溶液加热至 110°C 15 分钟,然后冷却至室温,加入十二烷作为内标物。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,用 GC 分析。

[1233] 实施例 54 :芳基氯和芳基磺酸酯的 Pd 催化硝化的通用程序(图 20 和 21)

[1234] 在配备磁搅拌棒和安装橡胶隔片的烘干 schlenk 管中装入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.5mol%)、配体 (6、25、26 或 27) (1.2mol%) 和 NaNO_2 (138mg, 2.0mmol) (在室温下为固体的芳基卤 * 与催化剂一起加入)。将容器抽真空,用氩气再充气(该过程重复总计 3 次),然后用注射器加入芳基卤 * (1.0mmol)、三 (3,6- 二氧杂庚基) 胺 (5mol%) 和叔丁醇 (2mL)。将反应器用 Teflon 螺旋帽密封,加热至 110°C 24 小时。将溶液冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,快速层析纯化。

[1235] * 包括芳基三氟甲磺酸酯和芳基全氟丁磺酸酯。

[1236] 实施例 55 :合成 N- 芳基氨基甲酸酯的通用程序(图 22)

[1237] 在配备磁搅拌棒和安装 teflon 隔片的烘干试管中装入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1mol%)、t-BuBrettPhos (6) (2mol%) 和氰酸钠 (2.2mmol)。将容器抽真空,用氩气再充气(该过程重复总计 3 次),然后用注射器加入芳基氯 (1.0mmol) 和叔丁醇 (2mL)。将反应混合物加热至 110°C 24 小时,冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,用水洗涤。在旋转蒸发器上浓缩有机相,快速层析纯化粗材料。

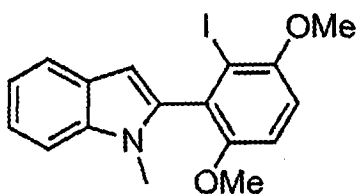
[1238] 实施例 56 :酰胺与芳基甲磺酸酯偶合的通用程序(图 24)

[1239] 在配备磁搅拌棒和安装 teflon 隔片的烘干试管中装入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1mol%) 和 t-BuBrettPhos (6) (3mol%)。将容器抽真空,用氩气再充气(该过程重复总计 3 次),用注射器加入 t-BuOH (2mL) 和脱气 H_2O (8mol%)。加入水之后,将溶液加热至 110°C 1.5 分钟。

[1240] 在第二个配备磁搅拌棒和安装 Teflon 隔片的烘干试管中装入 K_3PO_4 (0.7mmol)。将容器抽真空,用氩气再充气(该过程重复总计 3 次),然后用注射器加入芳基甲磺酸酯 (0.5mmol) 和酰胺 (0.7mmol),将活化的催化剂溶液从第一个反应器经套管转移入第二个反应器内。将溶液加热至 110°C 24 小时,然后冷却至室温,加入十二烷作为内标物。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,用 GC 分析。

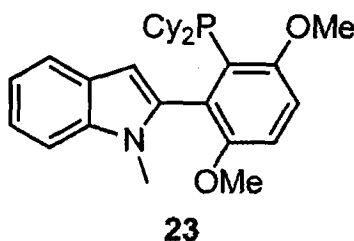
[1241] 实施例 57 :配体 23 的合成(图 17)

[1242]



[1243] 在圆底烧瓶中,将 nBuLi (10mmol, 4mL 2.5M 己烷溶液) 滴加入 1,4-二甲氧基氟苯 (10mmol, 1.56g) 在 THF (120mL) 中的 -78°C 溶液内。将混合物在 -78°C 再搅拌 30 分钟,得到溶液 A。在 0°C 将 nBuLi (20mmol, 8mL 2.5M 己烷溶液) 滴加入 1-甲基吲哚 (20mmol, 2.62g, 2.50mL) 在 THF (30mL) 中的溶液内。在该温度 2 小时后使混合物冷却至 -78°C , 加入溴化镁 (20mmol, 3.68g), 搅拌该混合物直至固体溶解。然后将该溶液经套管加入溶液 A 中, 使混合物维持在 -78°C 1 小时。然后让溶液加温至室温过夜。然后使溶液冷却至 0°C , 经套管加入碘 (12mmol, 3.5g) 在 THF 中的溶液。让混合物加温至室温, 加入亚硫酸钠 (饱和水溶液)。将混合物用 EtOAc 提取, (先后用水和盐水) 洗涤有机层, 干燥, 减压除去溶剂。将残留物分 2 批在 Biotage SP4 (己烷-EtOAc, 98 : 2-80 : 20) 上柱层析纯化以得到碘化物。

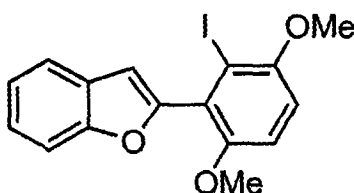
[1244]



[1245] 在 -78°C 将 nBuLi 滴加入碘化物 (0.31mmol, 120mg) 在 THF 中的搅拌溶液内。在该温度 30 分钟后, 滴加在 THF 中的氯二环己基膦 (0.34mmol, 78mg, 74 μL), 让溶液加温至室温。使溶液维持在室温 1.5 小时, 然后加入 MeOH (1mL)。然后将溶液用一层 SiO_2 和一层 Celite 过滤, 用 EtOAc 洗脱。减压除去溶剂, 将残留物再结晶 (MeOH) 纯化以得到膦 (23)。

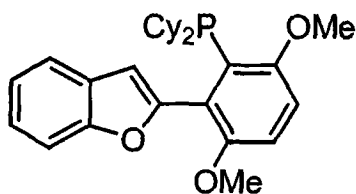
[1246] 实施例 58 : 配体 24 的合成 (图 17)

[1247]



[1248] 在圆底烧瓶中,将 nBuLi (10mmol, 4mL 2.5M 己烷溶液) 滴加入 1,4-二甲氧基氟苯 (10mmol, 1.56g) 在 THF (120mL) 中的 -78°C 溶液内。将混合物在 -78°C 再搅拌 30 分钟,得到溶液 A。在 0°C 将 nBuLi (20mmol, 8mL 2.5M 己烷溶液) 滴加入 2,3-苯并呋喃 (20mmol, 2.36g, 2.20mL) 在 THF (30mL) 中的溶液内。在该温度 2 小时后使混合物冷却至 -78°C , 加入溴化镁 (20mmol, 3.68g), 搅拌该混合物直至固体溶解。然后将该溶液经套管加入溶液 A 中, 使混合物维持在 -78°C 1 小时。然后让溶液加温至室温过夜。然后使溶液冷却至 0°C , 经套管加入碘 (12mmol, 3.5g) 在 THF 中的溶液。让混合物加温至室温, 加入亚硫酸钠 (饱和水溶液)。将混合物用 EtOAc 提取, (先后用水和盐水) 洗涤有机层, 干燥, 减压除去溶剂。将残留物分 2 批在 Biotage SP4 (己烷-EtOAc, 98 : 2-80 : 20) 上柱层析纯化以得到碘化物。

[1249]

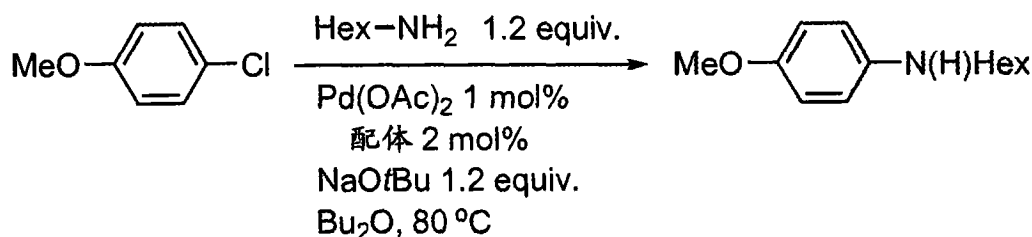


24

[1250] 在 -78°C 将 $n\text{BuLi}$ 滴加入碘化物 (0.31mmol, 120mg) 在 THF 中的搅拌溶液内。在该温度 30 分钟后, 滴加在 THF 中的氯二环己基膦 (0.34mmol, 78mg, 74 μL), 让溶液加温至室温。使溶液维持在室温 1.5 小时, 然后加入 MeOH (1mL)。然后将溶液用一层 SiO_2 和一层 Celite 过滤, 用 EtOAc 洗脱。减压除去溶剂, 将残留物再结晶 (MeOH) 纯化以得到膦 (24)。

[1251] 实施例 59: 配体结构对己胺与 4-氯茴香醚偶合的作用 (图 19)

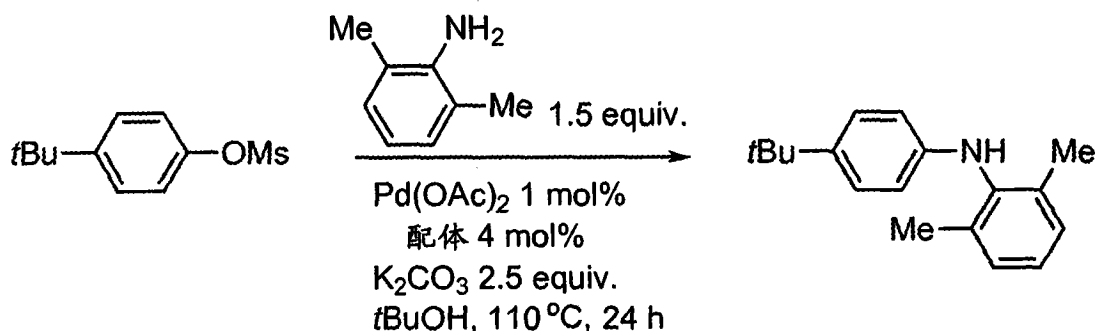
[1252]



[1253] 将 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1mol%, 1.1mg)、配体 (1 或 23) (2mol%) 和 NaOtBu (0.6mmol, 61mg) 称入安装有螺旋帽的试管内。将试管抽真空, 用氩气再充气, 用注射器加入二正丁胺 (1mL)、4-氯茴香醚 (0.5mmol, 71mg, 61 μL) 和己胺 (0.6mmol, 61mg, 79 μL)。在 80°C 搅拌试管, 通过试样的 GC 分析监测反应的进程。在 150 分钟达到全部转化。

[1254] 实施例 60: 通过配体 23 使苯胺与芳基甲磺酸酯偶合 (图 23)

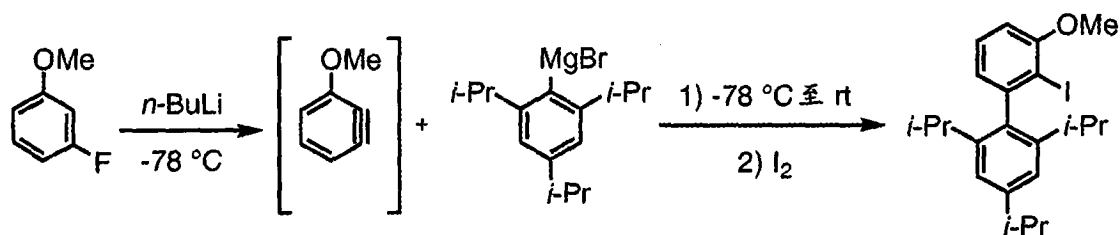
[1255]



[1256] 将 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1mol%, 1.1mg) 和配体 23 置于 Schlenk 管内, 将试管抽真空, 用氩气再充气。然后加入 CH_2Cl_2 (1mL) 和三乙胺 (0.05mL), 将溶液稍加温, 涡旋 1 分钟。然后让溶液冷却至室温, 真空除去溶剂。然后在氩气流下加入碳酸钾 (1.25mmol, 173mg)、芳基甲磺酸酯 (0.5mmol, 114mg) 和苯基硼酸 (4mol%, 2.5mg), 将试管抽真空, 用氩气再充气。然后用注射器加入苯胺 (0.75mmol, 91mg, 92 μL)、十二烷 (0.5mmol, 作为内标物) 和 $t\text{BuOH}$ (2mL), 用 Teflon 螺旋封密封试管, 将混合物在室温下搅拌 2 分钟。然后将管置于 110°C 预热油浴中 24 小时。在这段时间结束时, GC 分析提示 85% 芳基甲磺酸酯转化, 63% 收率的所需产物。

[1257] 实施例 61: 2-碘代-2',4',6'-三异丙基-3-甲氧基联苯的合成

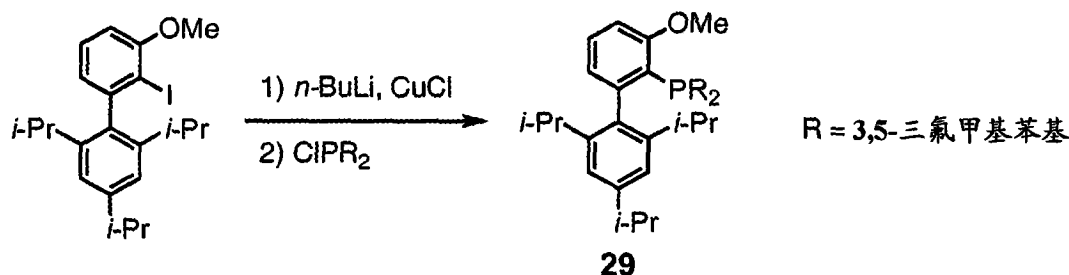
[1258]



[1259] 2-碘代-2',4',6'-三异丙基-3-甲氧基联苯。将配备磁搅拌棒和装有镁屑 (2.4equiv) 的烘干三颈圆底烧瓶安装回流冷凝器、玻璃塞和橡胶隔片。将烧瓶用氩气吹扫,然后用注射器加入 THF (1mL/mmol) 和 2,4,6-三异丙基溴苯 (2equiv)。将反应混合物加热至回流,用注射器加入 1,2-二溴乙烷 (40uL)。让反应物回流搅拌 1.5 小时,然后冷却至室温。将单独的配备磁搅拌棒和安装隔片的烘干圆底烧瓶用氩气吹扫,然后用注射器将 THF (10mL/mmol) 和 3-氟茴香醚 (1equiv) 加入烧瓶内。使反应混合物冷却至 -78°C,用 40 分钟滴加 *n*-BuLi (1.05equiv)。将溶液搅拌 1 小时,用 30 分钟经套管加入在第一个反应器中制备的 Grignard 试剂,在 -78°C 搅拌 1 小时。将反应混合物缓慢加温至室温,将其再搅拌 12 小时。然后使混合物冷却至 0°C,用 15 分钟经注射器加入碘在 THF (1M, 2equiv) 中的溶液,然后将暗红色溶液加温至室温,搅拌 1 小时。用旋转蒸发器除去溶剂,将剩余的暗褐色油状物吸收在 Et₂O 中,用饱和亚硫酸钠溶液洗涤,用盐水洗涤。然后将有机层用 MgSO₄ 干燥,过滤,用旋转蒸发器除去溶剂以得到黄色固体。将粗材料再结晶以得到呈白色固体的所需产物。

[1260] 实施例 62:配体 29 的合成

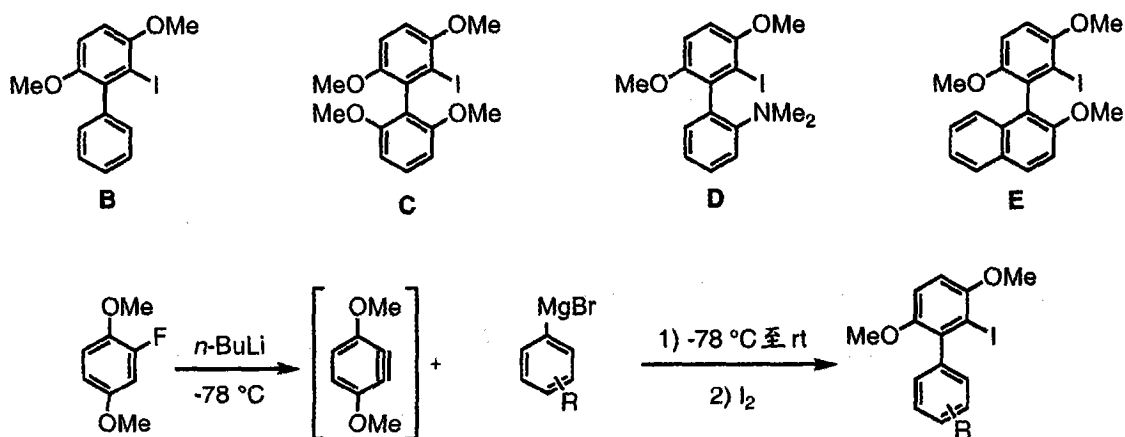
[1261]



[1262] 29 的合成。将配备磁搅拌棒和装有 2-碘代-2',4',6'-三异丙基-3-甲氧基联苯 (1equiv) 的烘干圆底烧瓶抽真空,用氩气再充气 (该过程重复总计 3 次)。用注射器加入 THF (5mL/mmol),使反应物冷却至 -78°C,用 10 分钟滴加 *n*-BuLi (1equiv)。将溶液搅拌 1 小时,然后加入 CuCl (1equiv)。将反应物在 -78°C 搅拌 1 小时,然后缓慢加温至室温,向其内加入氯膦在 THF 中的溶液。将反应混合物加热至 70°C 24 小时,然后冷却至室温,用 Et₂O 稀释,用 NH₄OH 水溶液洗涤 (该过程重复总计 3 次)。然后将有机层用 MgSO₄ 干燥,减压浓缩。将粗材料再结晶以得到所需产物。

[1263] 实施例 63:碘代芳基配体前体的通用程序

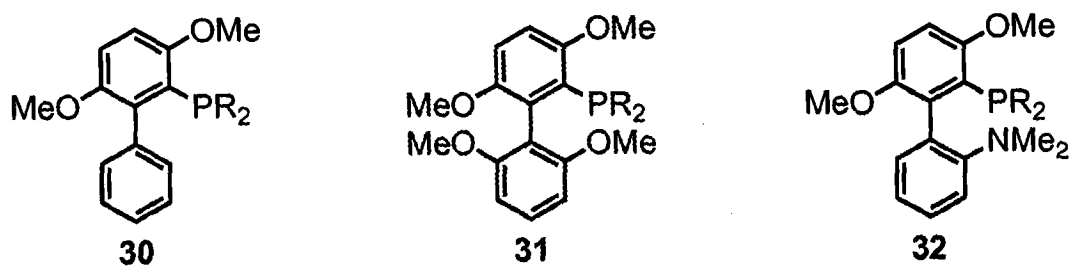
[1264]



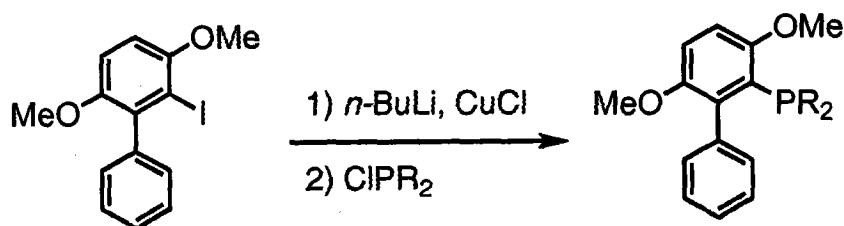
[1265] 合成 B、C、D 和 E 的通用程序。将配备磁搅拌棒和装有镁屑 (2.4equiv) 的烘干三颈圆底烧瓶安装回流冷凝器、玻璃塞和橡胶隔片。将烧瓶用氩气吹扫,然后用注射器加入 THF (1mL/mmol) 和溴代芳烃 (2equiv)。将反应混合物加热至回流,用注射器加入 1, 2- 二溴乙烷 (40 μ L)。让反应物回流搅拌 1.5 小时,然后冷却至室温。将单独的配备磁搅拌棒和安装隔片的烘干圆底烧瓶用氩气吹扫,然后用注射器将 THF (10mL/mmol) 和 1, 4- 二甲氧基 -2- 氟苯 (1equiv) 加入烧瓶内。使反应混合物冷却至 -78°C ,用 40 分钟滴加 $n\text{-BuLi}$ (1.05equiv)。将溶液搅拌 1 小时,用 30 分钟经套管加入在第一个反应器中制备的 Grignard 试剂,在 -78°C 搅拌 1 小时。将反应混合物缓慢加温至室温,将其再搅拌 12 小时。然后使混合物冷却至 0°C ,用 15 分钟经注射器加入碘在 THF (1M, 2equiv) 中的溶液,然后将暗红色溶液加温至室温,搅拌 1 小时。用旋转蒸发器除去溶剂,将剩余的暗褐色油状物吸收在 Et_2O 中,用饱和亚硫酸钠溶液洗涤,用盐水洗涤。然后将有机层用 MgSO_4 干燥,过滤,用旋转蒸发器除去溶剂。将粗材料再结晶以得到所需产物。

[1266] 实施例 64 :配体 30、31 和 32 的合成

[1267]



R = 3,5-三氟甲基苯基

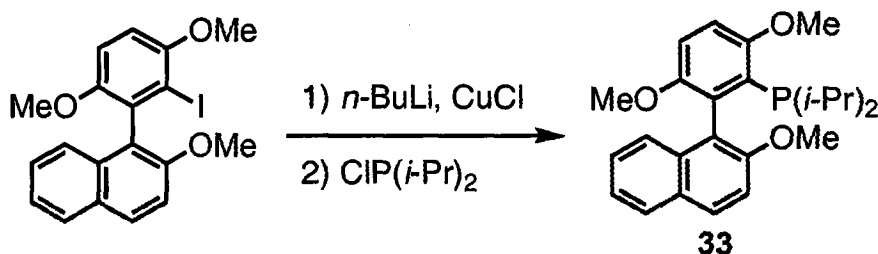


[1268] 30、31 和 32 的合成。将配备磁搅拌棒和装有碘代芳烃 (1equiv) 的烘干圆底烧瓶抽真空,用氩气再充气 (该过程重复总计 3 次)。用注射器加入 THF (5mL/mmol),使反应物冷却至 -78°C ,用 10 分钟滴加 $n\text{-BuLi}$ (1equiv)。将溶液搅拌 1 小时,然后加入 CuCl (1equiv)。

将反应物在 -78°C 搅拌 1 小时, 然后缓慢加温至室温, 向其内加入氯膦在 THF 中的溶液。将反应混合物加热至 70°C 24 小时, 然后冷却至室温, 用 Et_2O 稀释, 用 NH_4OH 水溶液洗涤 (该过程重复总计 3 次)。然后将有机层用 MgSO_4 干燥, 减压浓缩。将粗材料再结晶以得到所需产物。

[1269] 实施例 65 : 配体 33 的合成

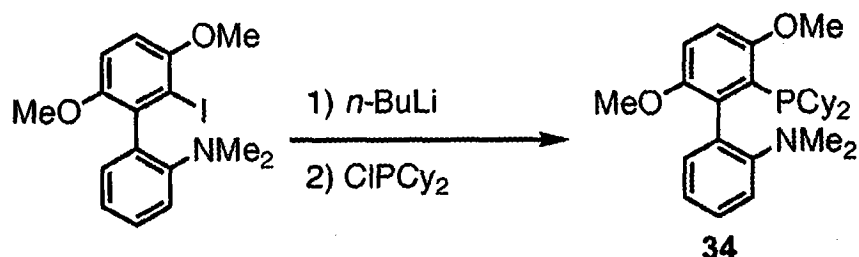
[1270]



[1271] 33 的合成。在 -78°C 将 $n\text{BuLi}$ (1.1equiv) 滴加入 Schlenk 管中芳基碘 (1equiv) 在 THF 中的搅拌溶液内。将混合物在 -78°C 搅拌 30 分钟, 加入碘化铜 (I) (1equiv)。接着加入二异丙基氯膦 (1.1equiv), 将混合物加热至 70°C 。使混合物在该温度维持 48 小时, 然后让其冷却至室温。然后加入 MeOH , 将混合物用 EtOAc 稀释, 将有机层用 NH_3 水溶液反复洗涤。将有机相分离, 干燥, 减压除去溶剂, 快速层析 (己烷- EtOAc , 1 : 1) 纯化残留物。

[1272] 实施例 66 : 配体 34 的合成

[1273]



[1274] 34 的合成。将配备磁搅拌棒和装有碘代芳烃 (1equiv) 的烘干圆底烧瓶抽真空, 用氩气再充气 (该过程重复总计 3 次)。用注射器加入 THF (5mL/mmol), 使反应物冷却至 -78°C , 用 10 分钟滴加 $n\text{-BuLi}$ (1.05equiv)。将溶液搅拌 30 分钟, 然后用 10 分钟经注射器加入 ClPCy_2 (1.05equiv)。将反应物在 -78°C 搅拌 1 小时, 然后缓慢加温至室温, 将其再搅拌 1.5 小时。将溶液用铺在二氧化硅塞上的硅藻土塞过滤 (用 EtOAc 洗脱), 然后用旋转蒸发器除去溶剂以得到白色固体。将粗材料再结晶以得到所需产物。

[1275] 等同物

[1276] 本领域技术人员将识别或能够只使用常规实验即可确定描述于本文的本发明具体实施方案的许多等同物。因此, 应理解提出上述实施方案只用于举例说明, 并且在权利要求及其等同物的范围内, 可以通过与具体描述和要求不同的方式实施本发明。

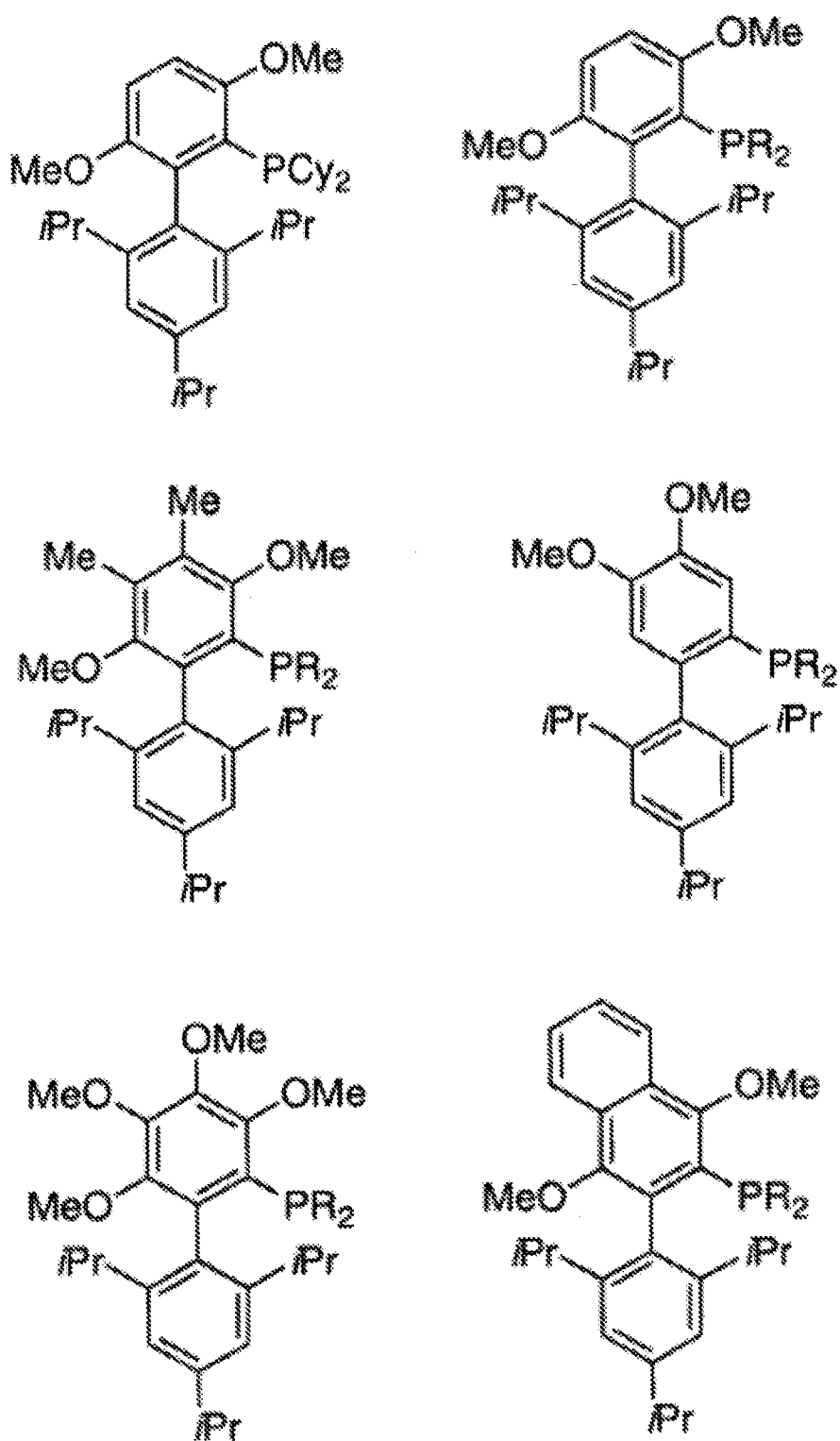


图 1

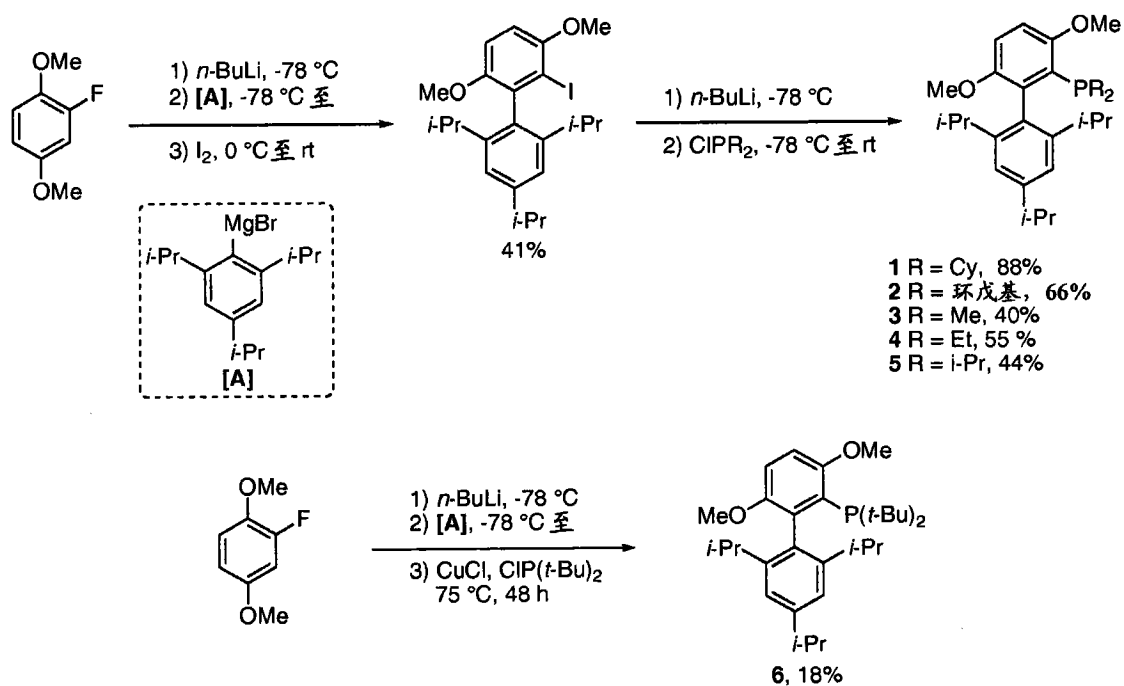


图 2

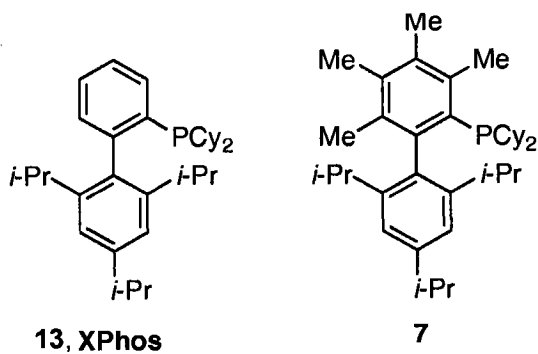
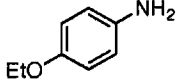
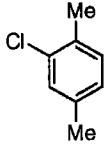
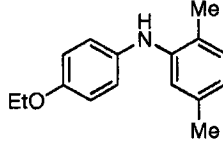
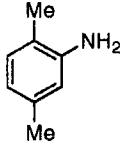
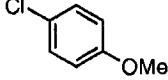
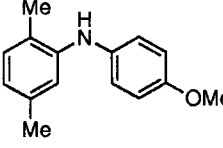
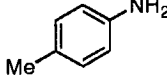
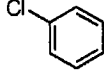
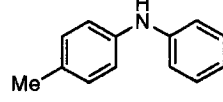
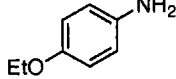
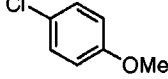
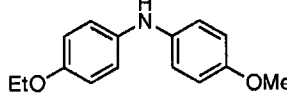
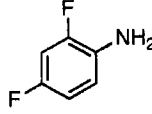
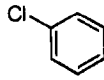
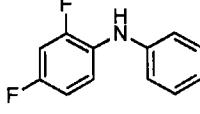
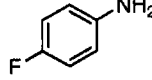
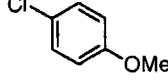
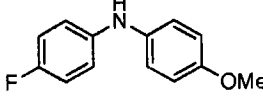
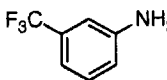
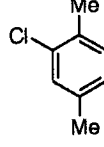
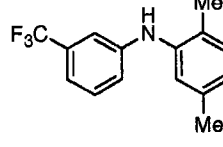
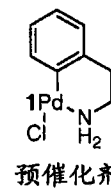


图 3

表 1: 低催化剂负载

$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2 + \text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}' \\ \xrightarrow[\text{NaOt-Bu, Bu}_2\text{O}]{\text{0.01\% 预催化剂, 0.01\% 1}} \\ \text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}' \end{array} $			
条目	苯胺	芳基氯	产物
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			

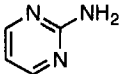
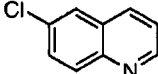
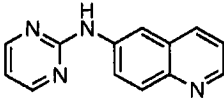
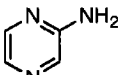
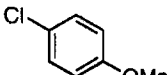
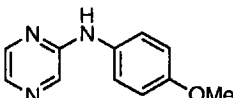
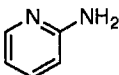
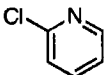
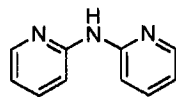


*用 XPhos 预催化剂和 XPhos 进行反应。

图 4

表 2: 不同的杂环

$$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2 + \text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}' \xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3, \text{t-BuOH}, 110^\circ\text{C}]{1\% \text{ Pd(OAc)}_2, 3\% \text{ 1, H}_2\text{O 活化}} \text{R}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}'$$

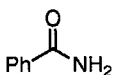
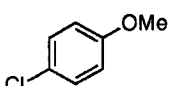
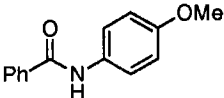
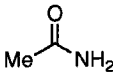
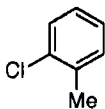
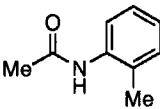
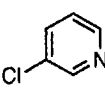
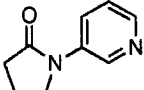
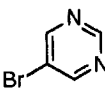
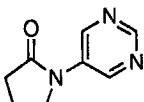
条目	苯胺	芳基氯	产物	时间	分离收率
1				1 h	91% (37%)*
2				4 h	98%
3				2 h	96%

*用 3% XPhos 代替 1 反应 1.5 小时。

图 5

表 3: 酰胺的偶合

$$\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2 + \text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}' \xrightarrow[\text{K}_3\text{PO}_4, \text{t-BuOH}, 110^\circ\text{C}]{1\% \text{ Pd(OAc)}_2, 2.2\% \text{ 6, H}_2\text{O 活化}} \text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}'$$

条目	酰胺	芳基卤	产物	时间	分离收率
1				30 min	92%*(79%)*#
2				1.5 h	85% (11%)*#
3				1.5 h	95%
4				1.5 h	74%

*GC 收率。#用 7 进行反应。

图 6

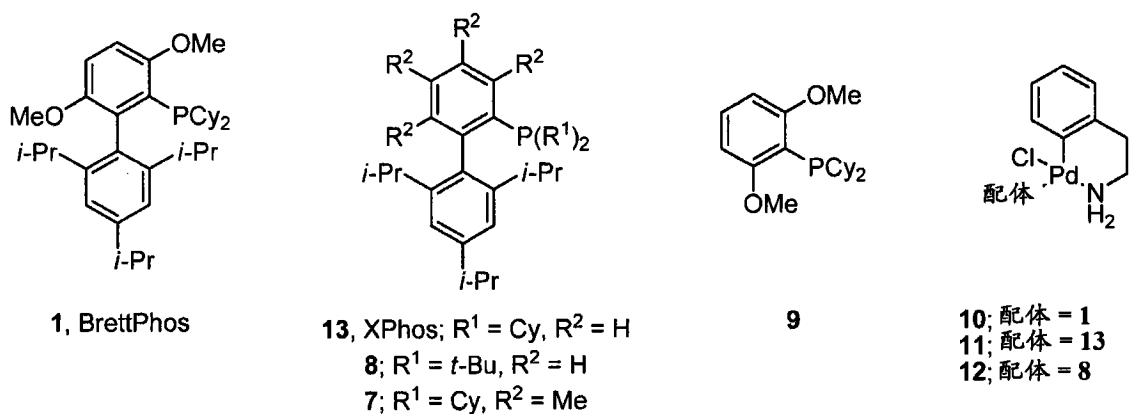
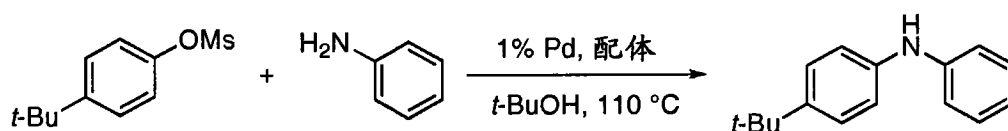


图 7

表 4. 苯胺与 4-叔丁基苯基甲磺酸酯的偶合^a

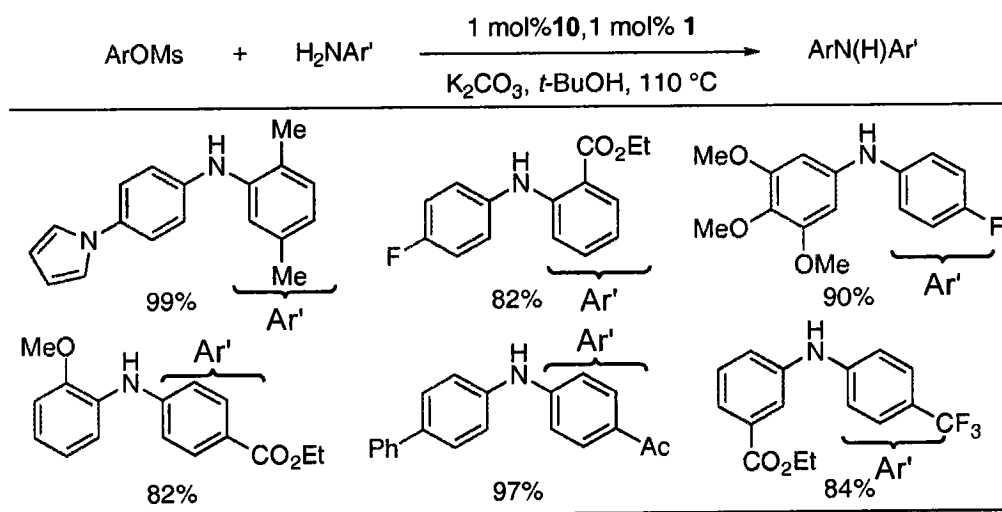
条目	配体	Pd 源	收率
1	1	Pd ₂ (dba) ₃	0%
2	1	10	98%
3 ^b	1	Pd(OAc) ₂	99%
4	13	11	4%
5 ^b	13	Pd(OAc) ₂	2%
6	8	12	0%
7 ^b	7	Pd(OAc) ₂	0%
8 ^b	9	Pd(OAc) ₂	0%

^aArOMs (1 mmol), 胺(1.2 mmol), Pd (1 mol%), 配体(2 mol%), K₂CO₃ (1.4 mmol), *t*-BuOH (12 mL/mmol), 110°C, 3 h. ^b使用水活化方案

Fors, B. P.; Krattiger, P.; Strieter, E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* 2008. ASAP.

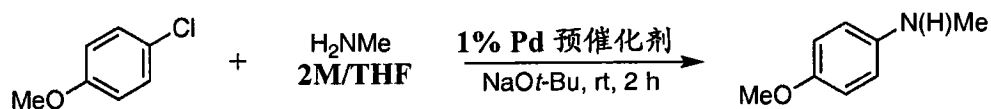
图 8

表 5. 用芳基甲磺酸酯形成二芳基胺



^aArMs (1 mmol), 胺 (1.2 mmol), **1** (1 mol%), **10** (1 mol%), K₂CO₃, (1.4 mmol), *t*-BuOH (12 mL/mmol), 110 °C, 16 h.

图 9

表 6. 筛选用于甲胺芳基化的配体^a

条目	预催化剂	收率	温度	MeN(H)Ar : MeNAr ₂
1	10	92%	rt	>97:3
2	11	0%	rt	--
3	11	11%	80 °C	20:80
4	12	70%	rt	82:18

^aArCl (1 mmol), 2M MeNH₂/ THF (2.0 mmol), Pd [**10**, **11**, 或 **12**] (0.01 mol%),¹⁵ NaOt-Bu (1.2 mmol).

图 10

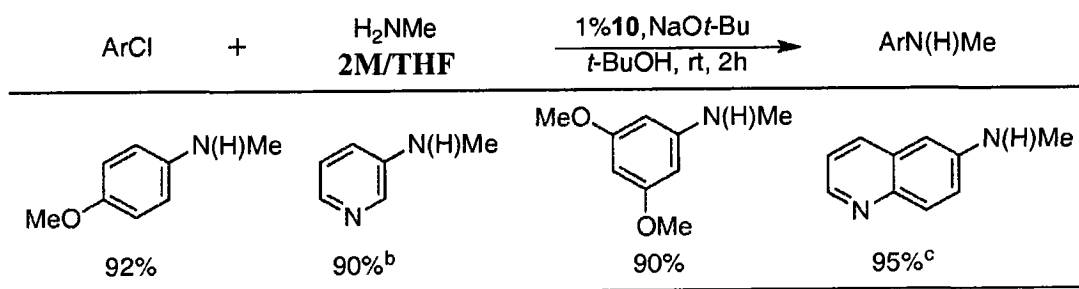
表 7. 甲胺的单芳基化^a^aArCl (1 mmol), 2 M MeNH₂/ THF (2.0 mmol), **10** (0.01 mol%), NaOt-Bu (1.2 mmol).^b单芳基化与二芳基化的 35:1 混合物. ^c17 小时反应时间.

图 11

表 8. 低催化剂负载和短反应时间的偶合反应

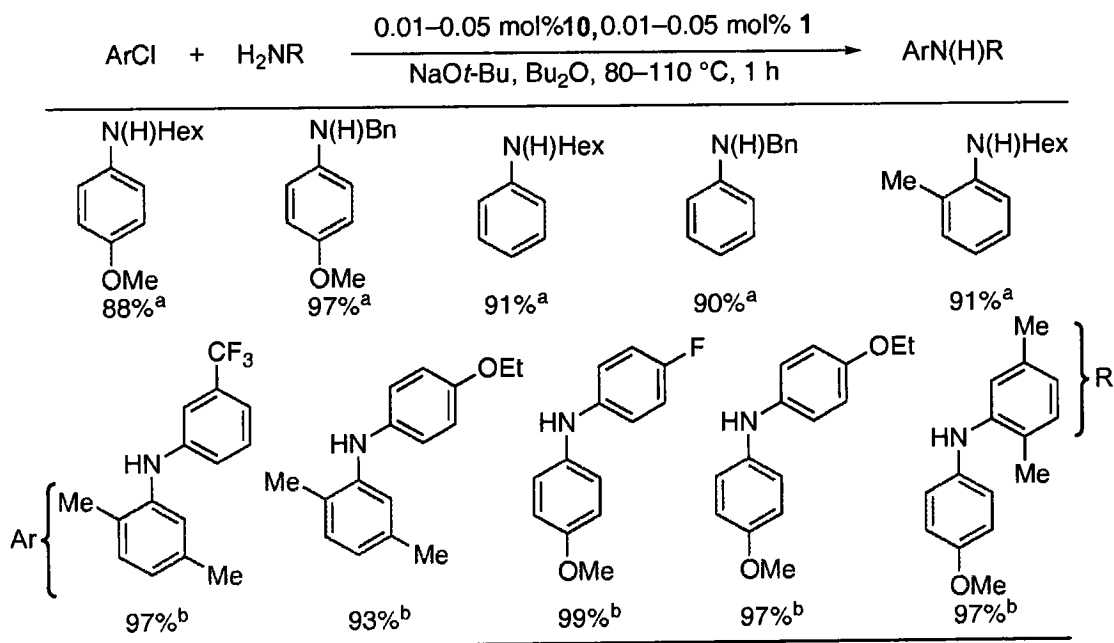
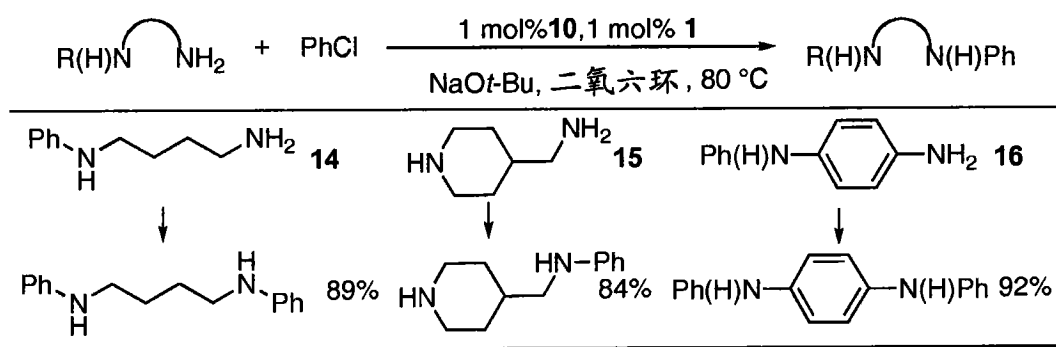
^aArCl (1 mmol), 胺 (1.4 mmol), **1** (0.05 mol%), **10** (0.05 mol%), NaOt-Bu (1.2 mmol).^bArCl (1 mmol), 胺 (1.2 mmol), **1** (0.01 mol%), **10** (0.01 mol%), NaOt-Bu (1.2 mmol).

图 12

表 9. 伯胺优于仲胺的选择性^a

^aArCl (1 mmol), 胺 (1.2 mmol), NaOt-Bu (2.0 mmol).

图 13

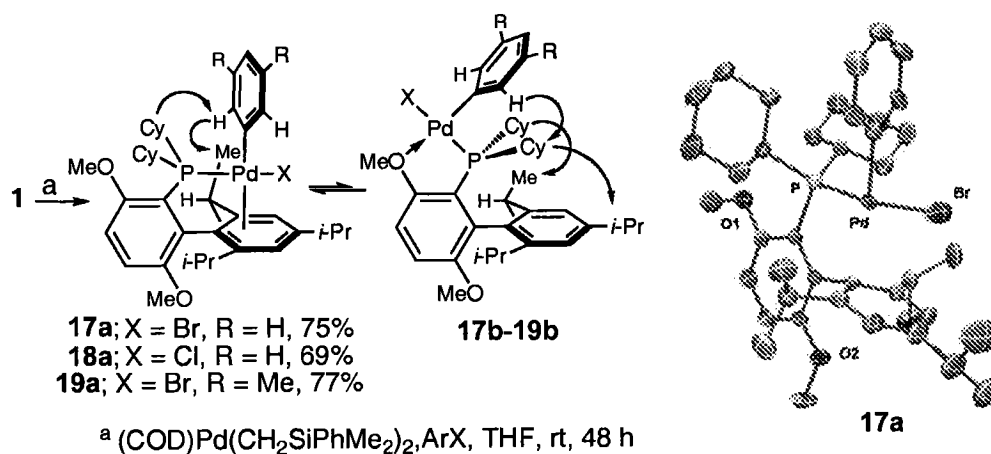


图 14

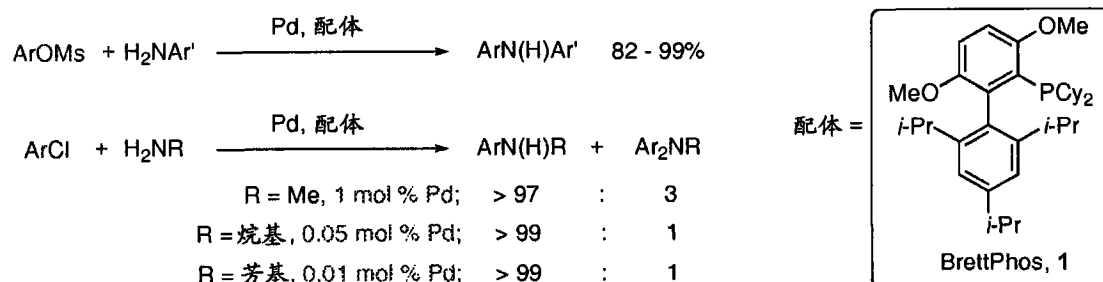


图 15

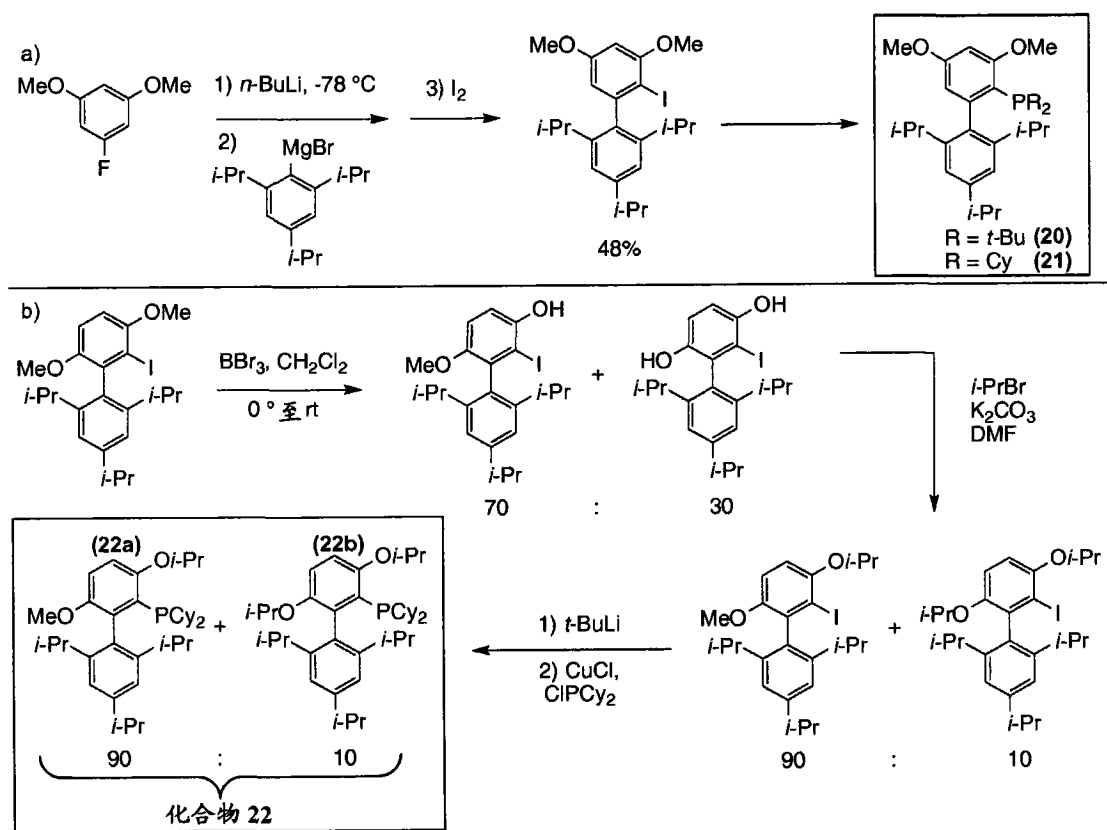


图 16

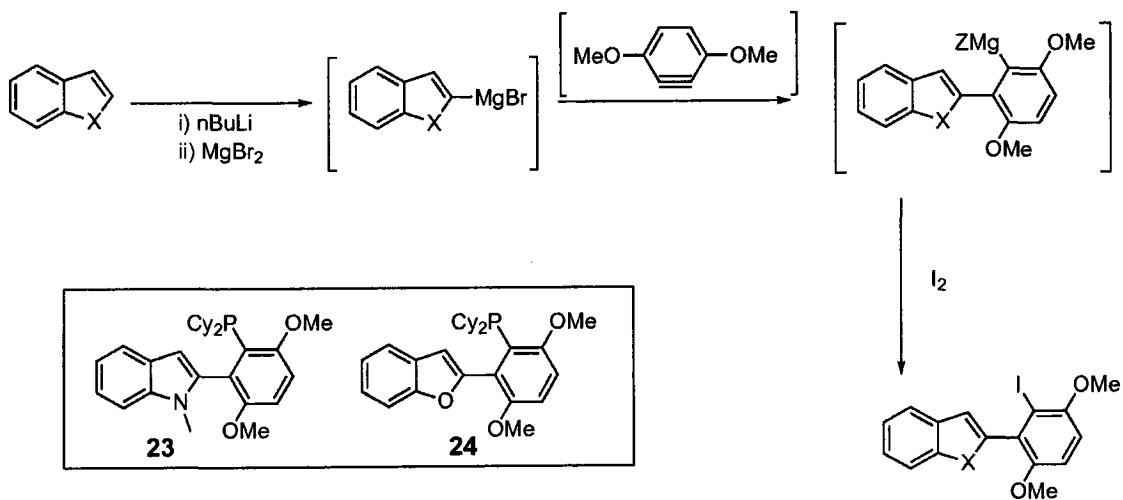


图 17

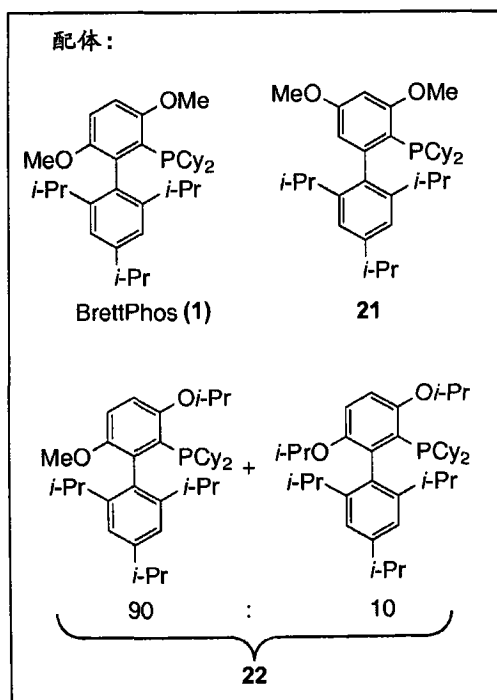
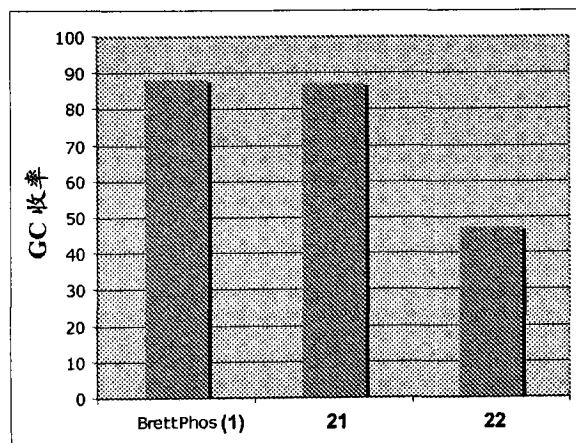
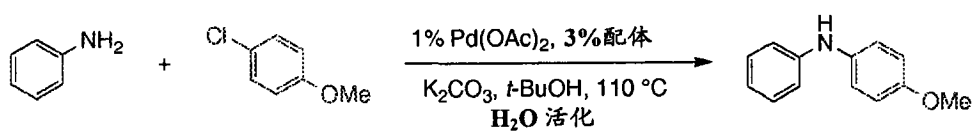


图 18

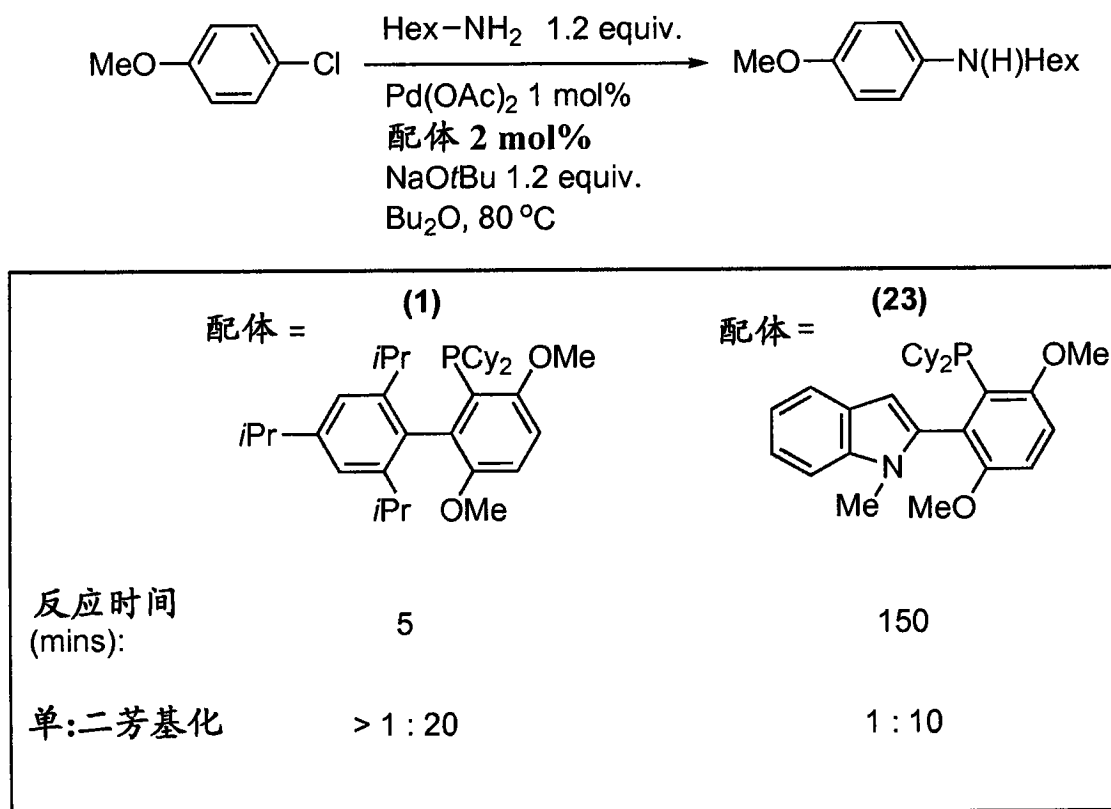


图 19

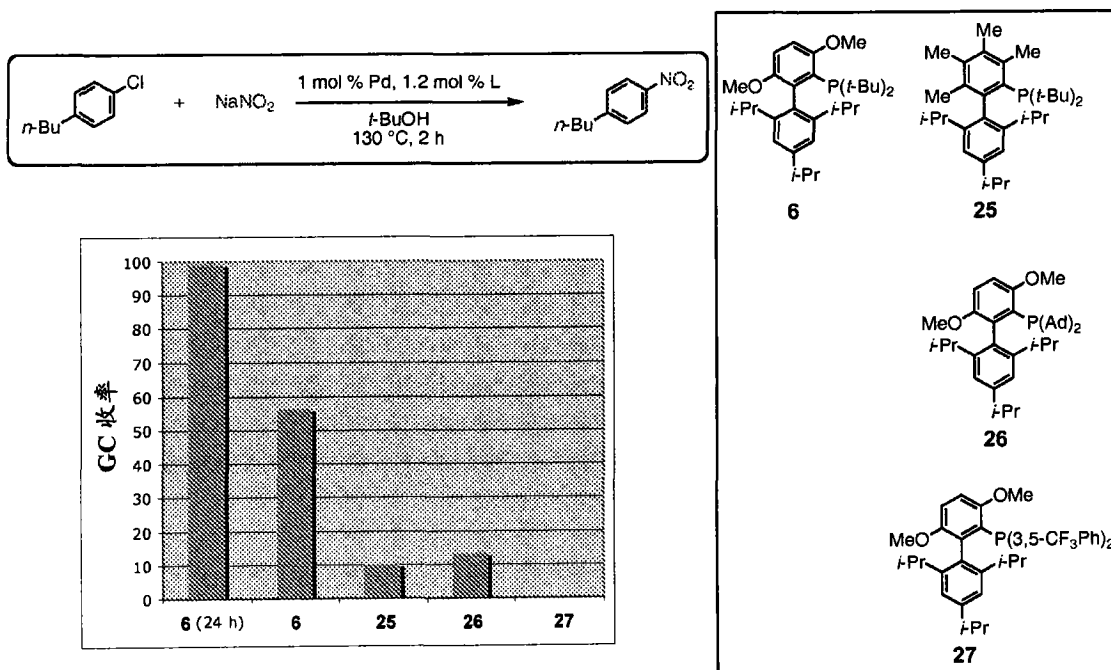


图 20

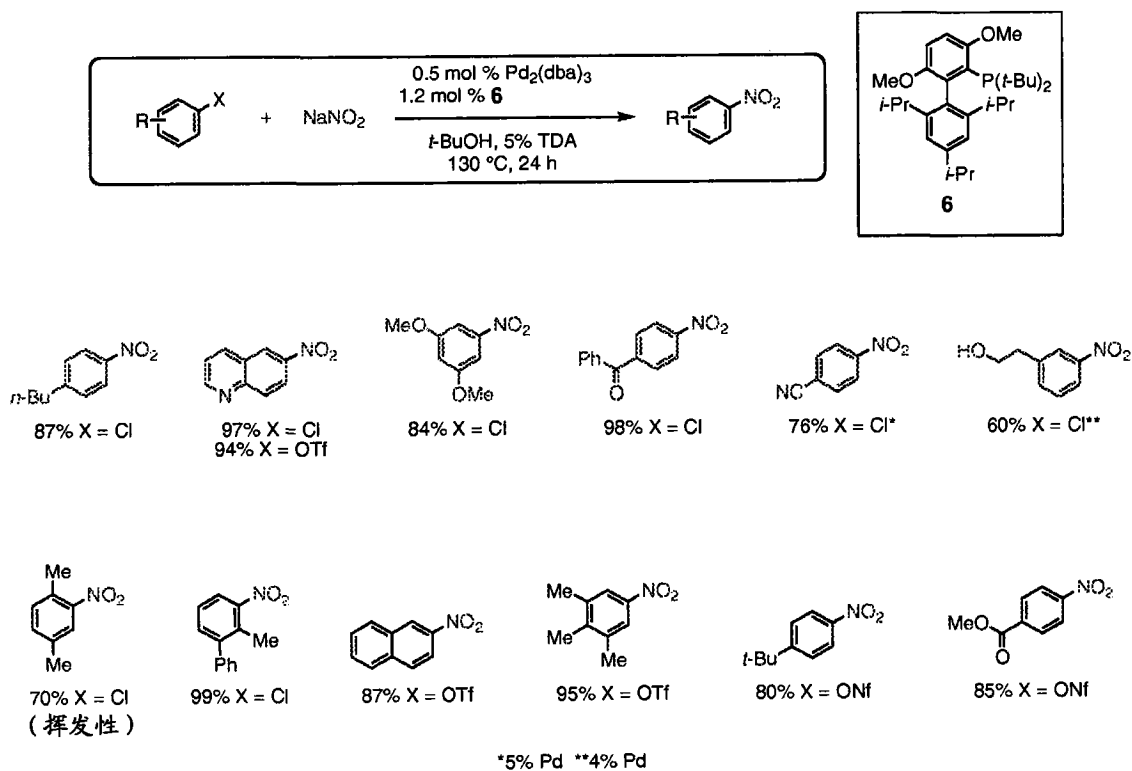


图 21

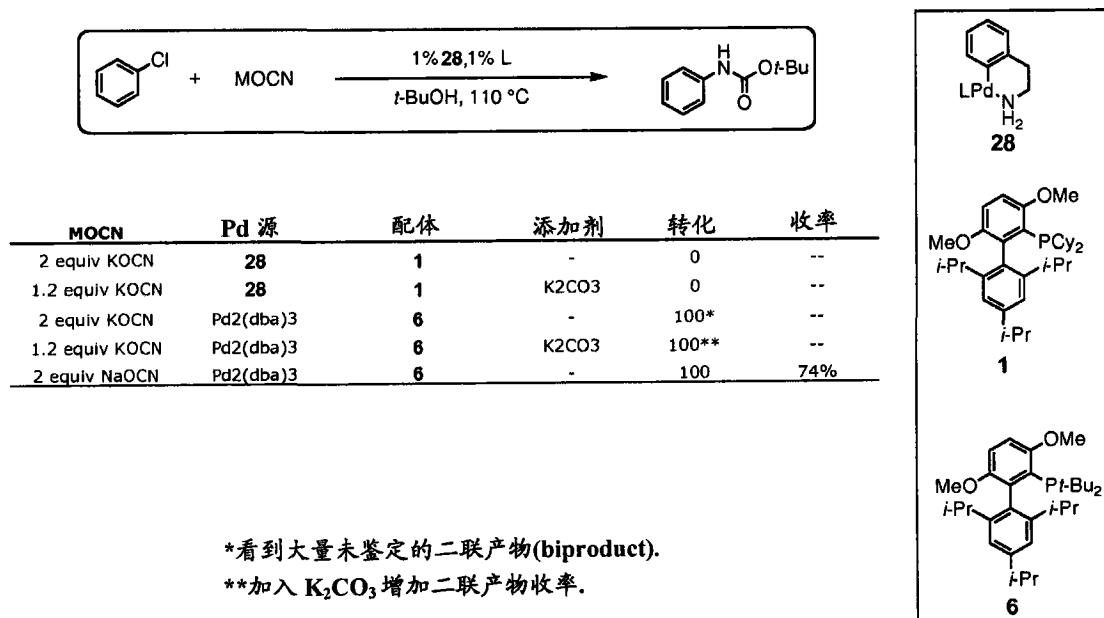


图 22

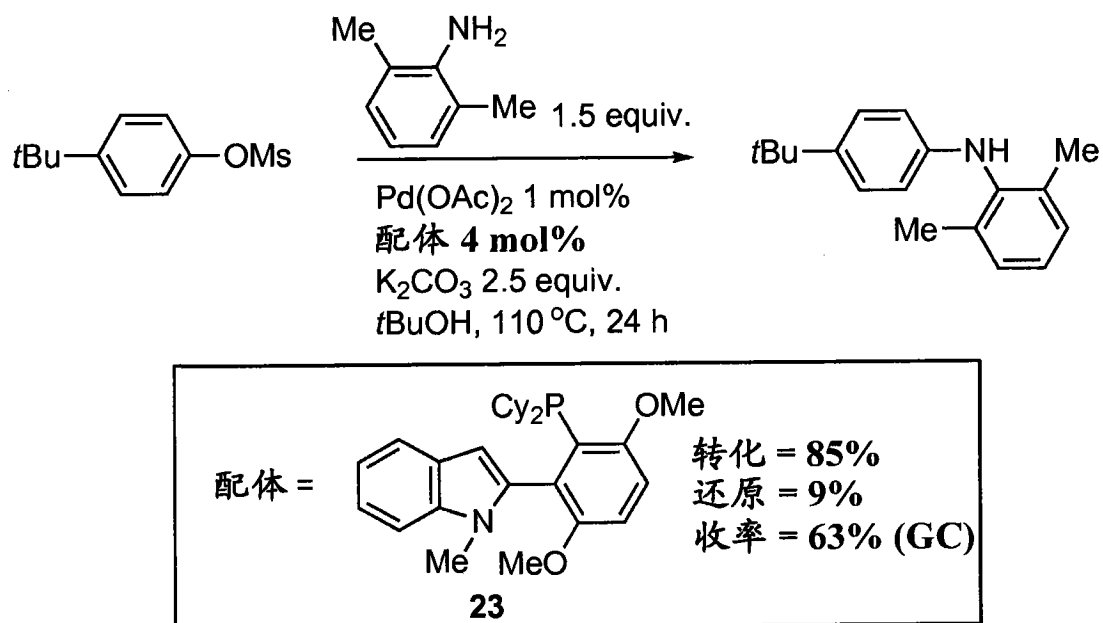


图 23

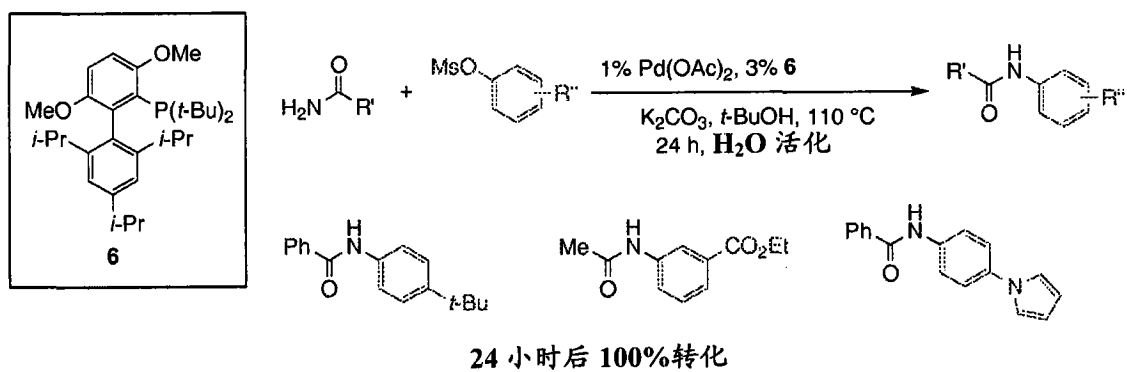


图 24

a) Stille 交叉偶合

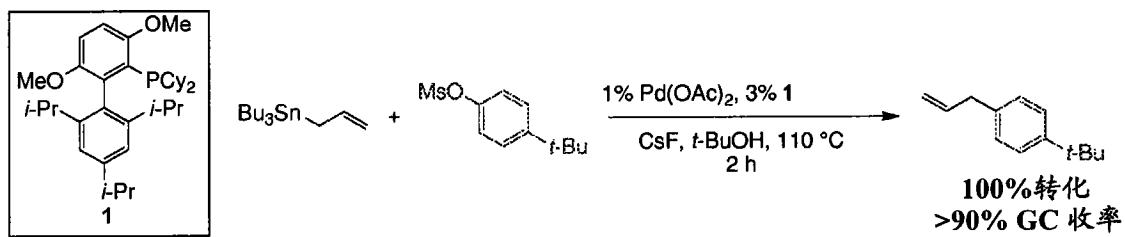
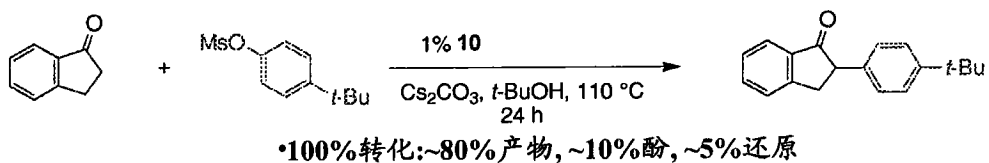
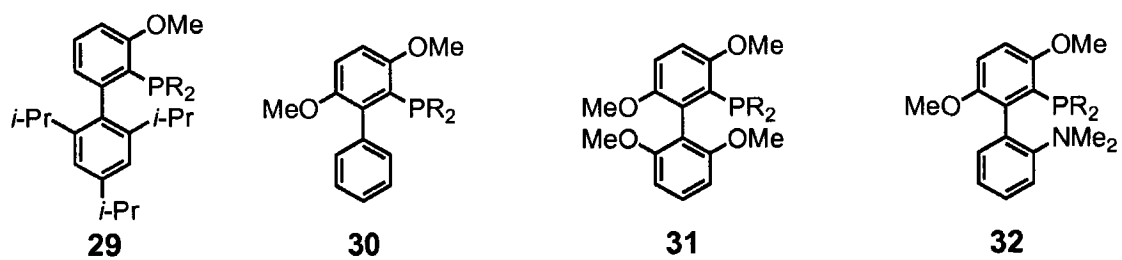
b) 酮的 α -芳基化

图 25



R=3,5-三氟甲基苯基

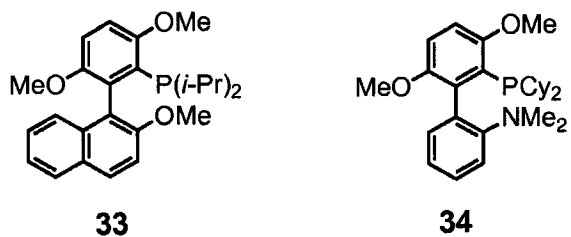


图 26