



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106588983 B

(45) 授权公告日 2021.10.01

(21) 申请号 201510659234.1

C07D 277/64 (2006.01)

(22) 申请日 2015.10.14

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106588983 A

CN 101952298 A, 2011.01.19

(43) 申请公布日 2017.04.26

Sheung Chun To, et al. Highly efficient carbazolyl-derived phosphine ligands: application to sterically hindered biaryl couplings. 《Chem. Commun.》. 2011, 第47卷第5079-5081页.

(73) 专利权人 香港理工大学深圳研究院
地址 518000 广东省深圳市南山区高新技术产业园南区R2-A栋6楼

Sheung Chun To, et al. Highly efficient carbazolyl-derived phosphine ligands: application to sterically hindered biaryl couplings. 《Chem. Commun.》. 2011, 第47卷第5079-5081页.

(72) 发明人 邝福儿 傅伟聪 杜尚俊 苏秋铭
蔡珮盈

Pengbin Li et al. Zheda-Phos for General α -Monoarylation of Acetone with Aryl Chlorides. 《Adv. Synth. Catal.》. 2013, 第355卷第1255-1259页.

(74) 专利代理机构 深圳中一专利商标事务所
44237
代理人 张全文

Wai Chung Fu et al. Design of an Indolylphosphine Ligand for Reductive Elimination-Demanding Monoarylation of Acetone Using Aryl Chlorides. 《Org. Lett.》. 2015, 第17卷第4612-4615页.

(51) Int. Cl.

C07F 9/572 (2006.01)

C07F 15/00 (2006.01)

B01J 31/24 (2006.01)

C07C 49/213 (2006.01)

C07C 49/255 (2006.01)

C07C 49/233 (2006.01)

C07C 45/68 (2006.01)

C07D 317/54 (2006.01)

C07D 213/64 (2006.01)

审查员 于冶萍

权利要求书2页 说明书21页

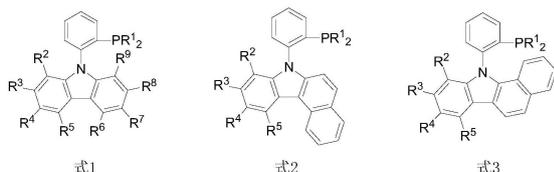
(54) 发明名称

咪唑基磷配体、及其制备方法和应用

基、乙氧基、苯基、氟基、吡啶基中的一种;且所述R²、R³、R⁴、R⁵不同时为氢。

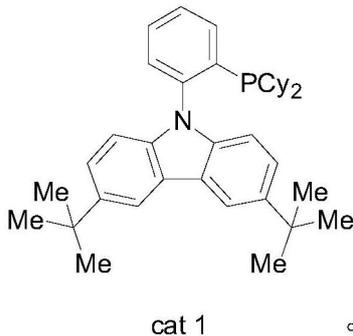
(57) 摘要

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



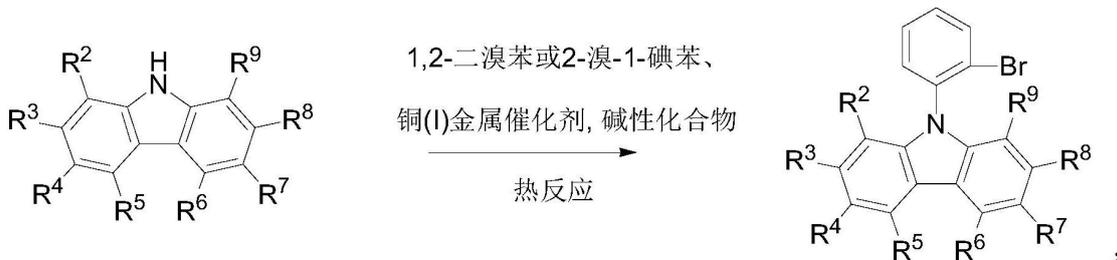
其中,所述R¹为苯基或烷基,所述R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹单独为氢、C5-C10的烷基、甲氧基、氧甲

1. 一种用于过渡金属催化交叉偶联反应的咪唑基磷配体,其特征在于,所述咪唑基磷配体为下式所示结构的cat1,

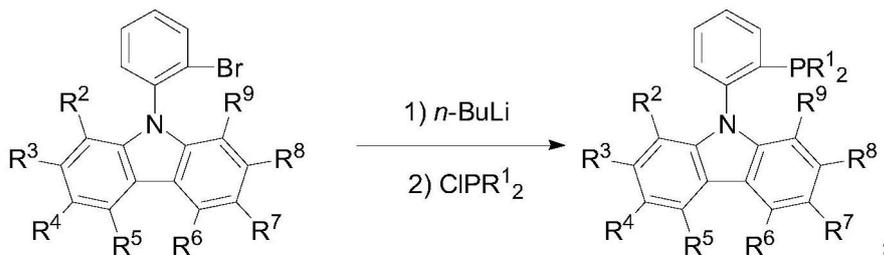


2. 一种如权利要求1所述咪唑基磷配体的制备方法,包括以下步骤:

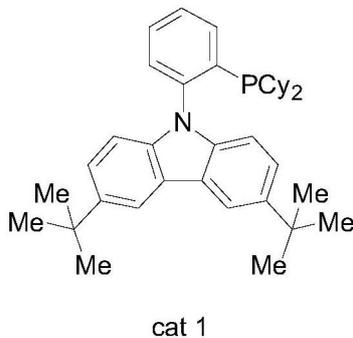
分别提供1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑,将所述1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑、铜(I)金属催化剂、1,2-二溴苯或2-溴-1-碘苯、以及碱性化合物溶于第一有机溶剂中形成反应体系1,进行热反应制备9-(2-溴苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑,其反应式如下所示,



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



所述咪唑基磷配体为下式分别所示结构的cat1,



3. 如权利要求2所述咪唑基磷配体的制备方法,其特征在于,所述热反应温度为150-

190℃,反应时间为24-96小时。

4.如权利要求3所述咪唑基磷配体的制备方法,其特征在于,所述取代反应的条件为:-78℃下反应0.5-2小时后,室温反应12-28小时。

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

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

7.如权利要求1所述咪唑基磷配体作为过渡金属催化剂的协效剂在丙酮的 α -单芳基化反应中的应用。

8.如权利要求7所述的应用,其特征在于,所述咪唑基磷配体使得钯催化剂在丙酮的 α -单芳基化反应体系中的摩尔用量为0.05-0.5%。

咪唑基磷配体、及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明属于有机化合物及合成技术领域,尤其涉及一种咪唑基磷配体、及其制备方法和应用。

背景技术

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

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

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

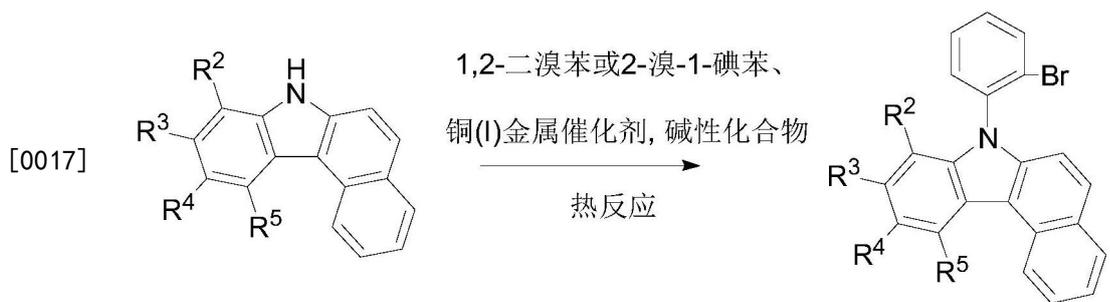
发明内容

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

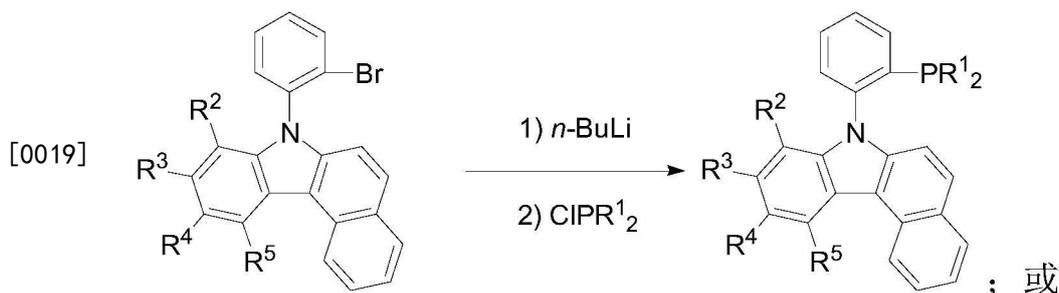
[0006] 本发明的另一目的在于提供三种咪唑基磷配体的制备方法。

[0007] 本发明的另一目的在于提供一种咪唑基磷配体的应用。

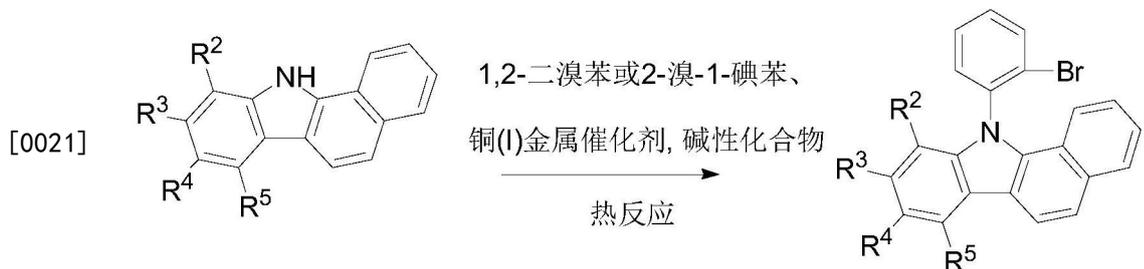
[0008] 本发明是这样实现的,一种咪唑基磷配体,所述咪唑基磷配体为下式1、式2、式3分别所示结构的化合物1、化合物2和化合物3中的一种,



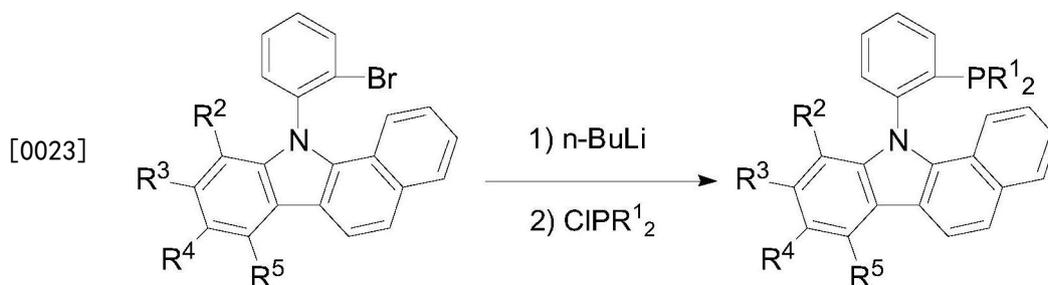
[0018] 将所述7-(2-溴苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑溶于第二有机溶剂中, 加入正丁基锂和二取代氯膦形成反应体系2, 取代反应制备7-(2-二取代膦苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑膦配体, 其反应式如下所示,



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



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



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

[0025] 本发明提供的所述咪唑基磷配体, 能与过渡金属如钯金属构成结构稳定的络合

化反应中,使得过渡金属催化剂如钯催化剂的催化用量能低至0.05摩尔%,分离收率高达99%,并同时兼容酯、酮、吡啶、喹啉、噻唑、甲氧基等官能团及高位阻芳基卤。

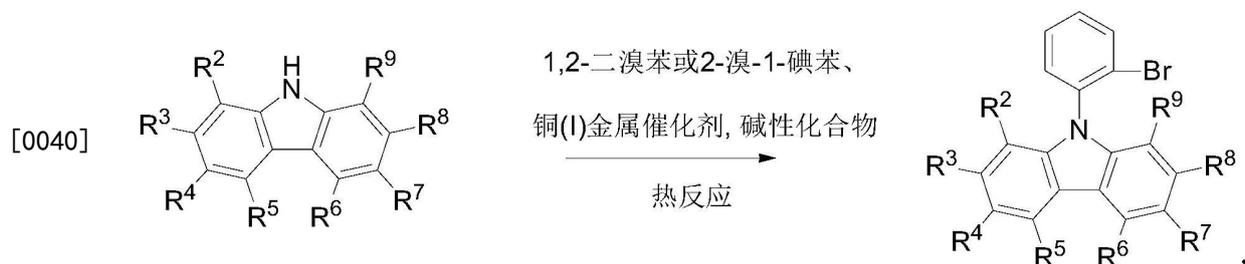
[0035] 此外,本发明所述咪唑类膦配体,对空气稳定,易于保存;且所述咪唑类膦配体的结构和电荷性质易于调整和修饰;所述咪唑类膦配体适用范围广,催化反应时催化活性高,所用催化剂用量低。

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

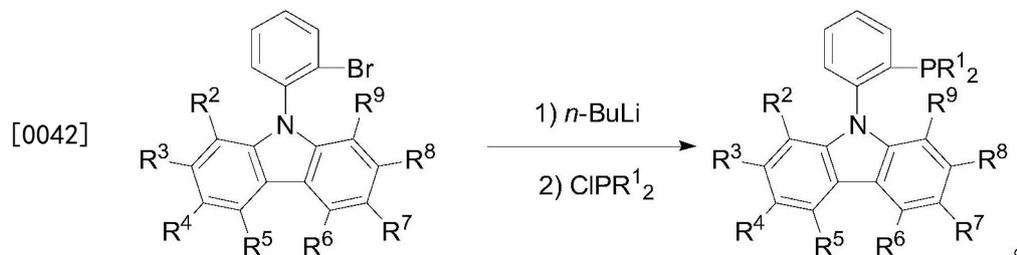
[0037] 相应的,本发明实施例还提供了上述咪唑类膦配体的制备方法。具体的,

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

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

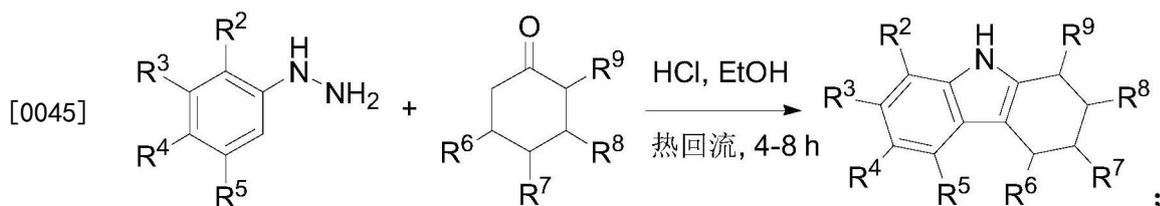


[0041] S02. 将所述9-(2-溴苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑溶于第二有机溶剂中,加入正丁基锂和二取代氯膦形成反应体系2,取代反应制备9-(2-二取代膦苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑膦配体,其反应式如下所示,

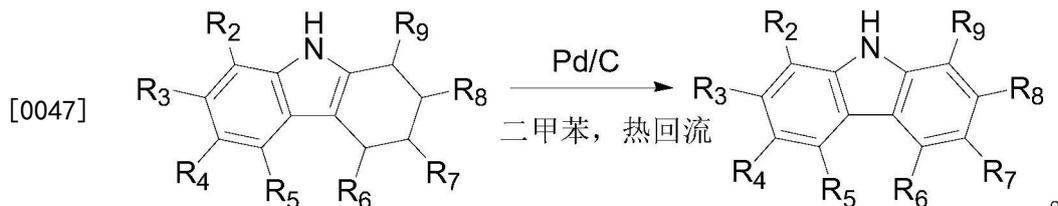


[0043] 具体的,上述步骤S01中,所述1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑作为制备9-(2-溴苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑的原料,可以根据具体的1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑的结构直接在市场上购买获得,当然,所述1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑也可以通过自行制备获得。作为一个具体实施例,所述1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑可通过下述方法制备:

[0044] S011. 提供3',4',5',6'-四取代基苯肼和2,3,4,5-四取代环己酮,以摩尔比为1:(1-1.5)的比例投料,以乙醇作为溶剂,然后加入盐酸作为催化剂,在回流加热下完全搅拌均匀4-8小时,反应完全后降回室温,待结晶生成后加水过滤及用水清洗得到1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑,其反应如下:



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



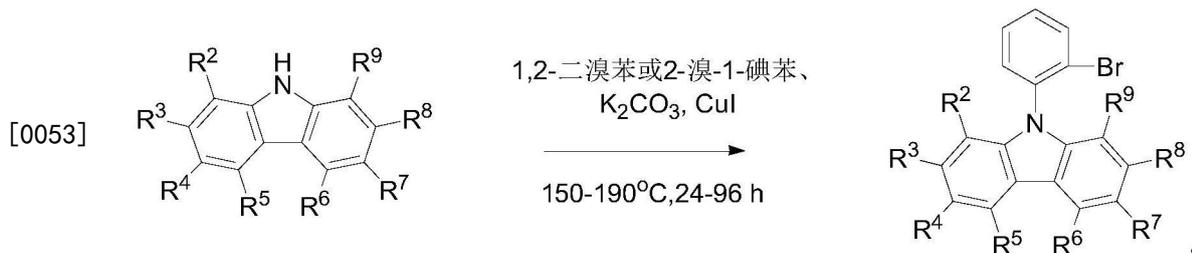
[0048] 当然,应当理解,所述1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑不限于上述具体实施例所述方法制备获得,还可以通过其他方法制备获得。

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

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

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

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



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

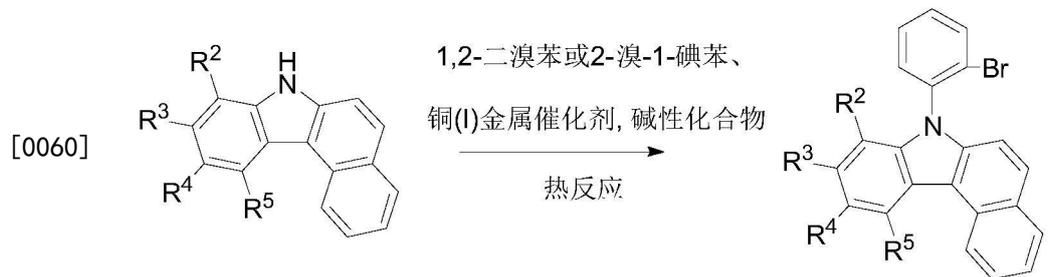
[0055] 上述步骤S02中,所述二取代氯膦提供了二取代膦基体。

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

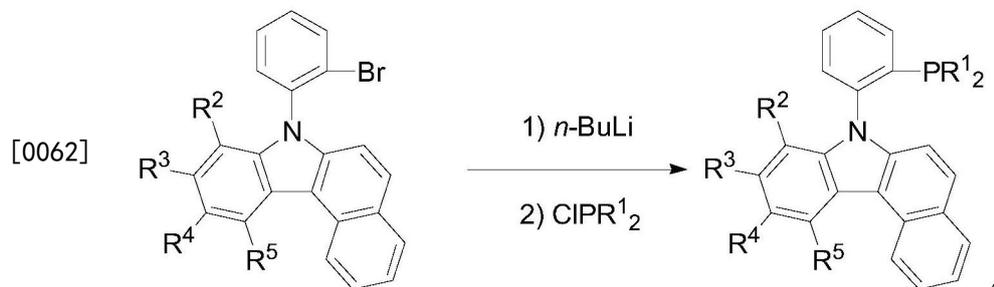
[0057] 进一步的,为了获得纯度高的9-(2-二取代膦苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑膦配体,反应结束后在减压的情况下抽走所有溶液,用冷甲醇洗两次,得出白色粉末状的9-(2-二取代膦苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑膦配体。

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

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



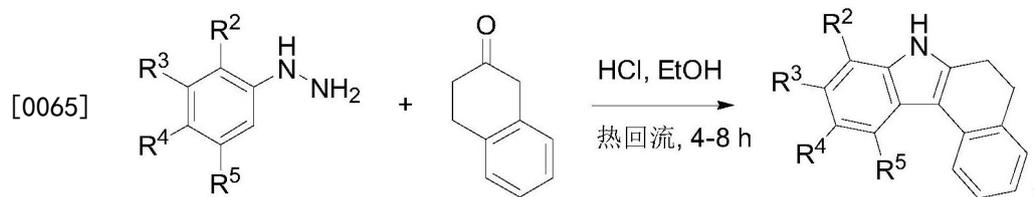
[0061] Q02.将所述7-(2-溴苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑溶于第二有机溶剂中,加入正丁基锂和二取代氯膦形成反应体系2,取代反应制备7-(2-二取代膦苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑膦配体,其反应式如下所示,



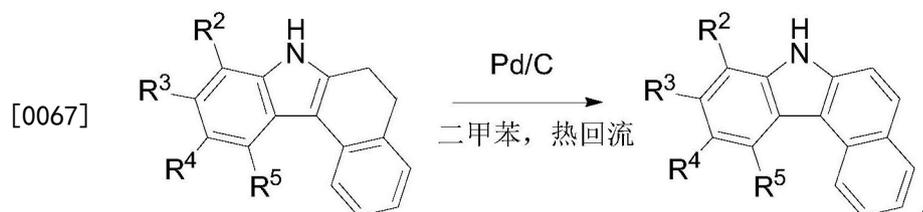
[0063] 具体的,上述步骤Q01中,所述8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑作为制备7-(2-溴苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑的原料,可以根据具体的8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑的结构直接在市场上购买获得,当然,所述8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑也可以通过自行制备获得。作为一个具体实施例,所述8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑可通

过下述方法制备：

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



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



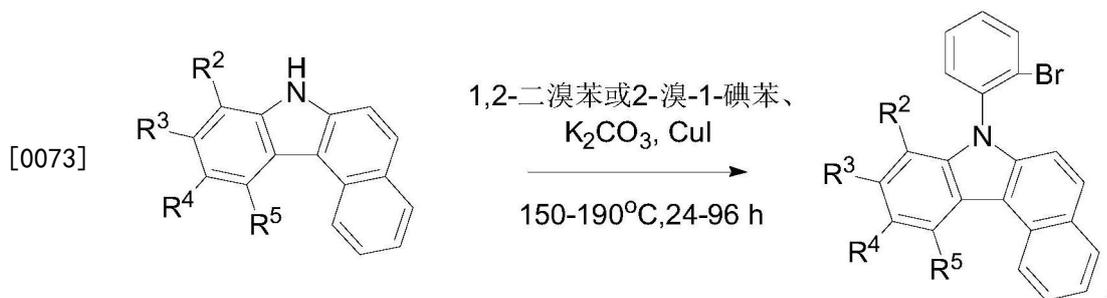
[0068] 当然, 应当理解, 所述8, 9, 10, 11-四取代-7H-苯[c]咪唑不限于上述具体实施例所述方法制备获得, 还可以通过其他方法制备获得。

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

[0070] 所述热反应在碱性条件下进行, 即所述反应体系1中为碱性环境, 因此, 所述反应体系1中添加有碱性化合物, 作为具体实施例, 所述碱性化合物为碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、磷酸钾、磷酸钠、叔丁醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇锂中的至少一种, 当然, 应当理解, 所述碱性化合物还可以包括其他没列举的、可用于本发明实施例的碱性化合物。本发明实施例中, 所述第一有机溶剂对上述各反应原料和反应产物应具有较好的溶解性, 且应与上述各反应原料和反应产物发生反应。具体的, 所述第一有机溶剂包括但不限于二甲苯、甲苯、苯、均三甲苯。

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

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



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

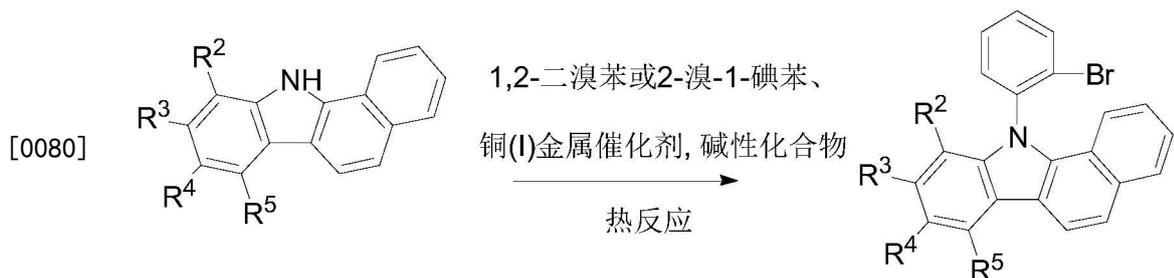
[0075] 上述步骤Q02中,所述二取代氯膦提供了二取代膦基体。

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

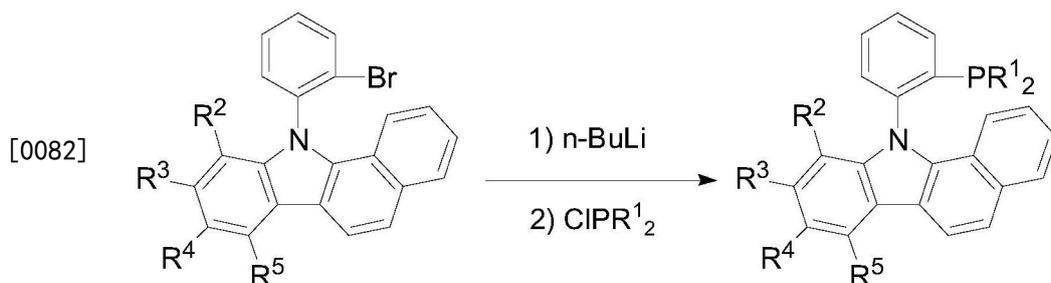
[0077] 进一步的,为了获得纯度高的7-(2-二取代膦苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咔唑膦配体,反应结束后在减压的情况下抽走所有溶液,用冷甲醇洗两次,得出白色粉末状的7-(2-二取代膦苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咔唑膦配体。

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

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

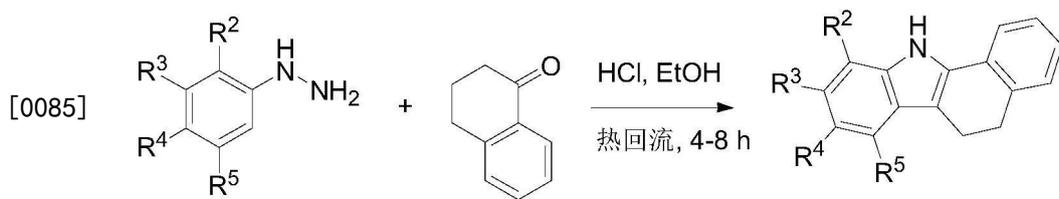


[0081] E02.将所述11-(2-溴苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咔唑溶于第二有机溶剂中,加入正丁基锂和二取代氯膦形成反应体系2,取代反应制备11-(2-二取代膦苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咔唑膦配体,其反应式如下所示,

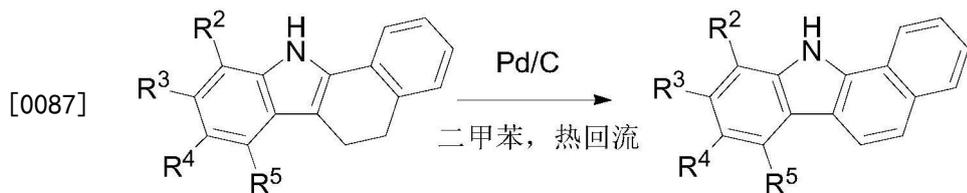


[0083] 具体的,上述步骤E01中,所述7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咔唑作为制备11-(2-溴苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咔唑的原料,可以根据具体的7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咔唑的结构直接在市场上购买获得,当然,所述7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咔唑也可以通过自行制备获得。作为一个具体实施例,所述7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咔唑可通过下述方法制备:

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



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



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

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

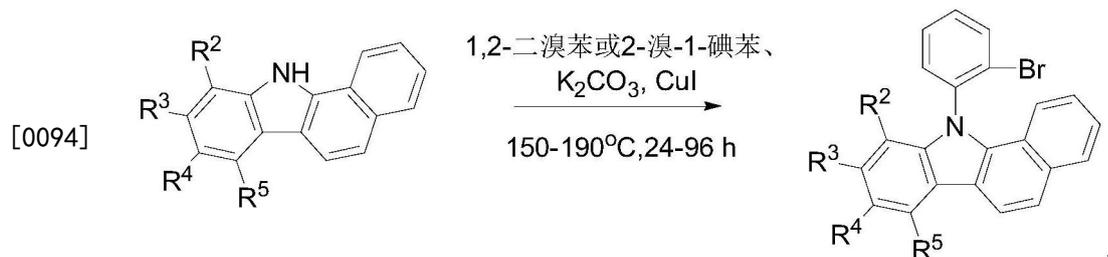
[0090] 所述热反应在碱性条件下进行,即所述反应体系1中为碱性环境,因此,所述反应体系1中添加有碱性化合物,作为具体实施例,所述碱性化合物为碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、磷酸钾、磷酸钠、叔丁醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇锂中的至少一种,当然,应当理解,所述碱性化合物还可以包括其他没列举的、可用于本发明实施例的碱性化合物。

[0091] 本发明实施例中,所述第一有机溶剂对上述各反应原料和反应产物应具有较好的

溶解性,且应不与上述各反应原料和反应产物发生反应。具体的,所述第一有机溶剂包括但不限于二甲苯、甲苯、苯、均三甲苯。

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

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



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

[0096] 上述步骤E02中,所述二取代氯膦提供了二取代膦基体。

[0097] 本发明实施例所述取代反应中,为了更好的促进反应平衡,同时提高产量并降低成本,作为一个优选实施例,所述11-(2-溴苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咪唑、正丁基锂、二取代氯膦的摩尔比为1:(1.1-1.2):(1.2-1.4)。作为另一个优选实施例,所述取代反应的条件为:-78℃下反应0.5-2小时后,室温反应12-28小时。本发明实施例中,所述室温即室内温度,包括20-30℃的温度范围。此外,在取代反应前,将所述反应体系2搅拌均匀0.5-2小时。

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

[0099] 本发明所有实施例中,所述铜(I)均表示一价亚铜。

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

[0101] 以及,本发明实施例还提供了上述咪唑基膦配体作为过渡金属催化剂的协效剂在交叉偶联反应中的应用。

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

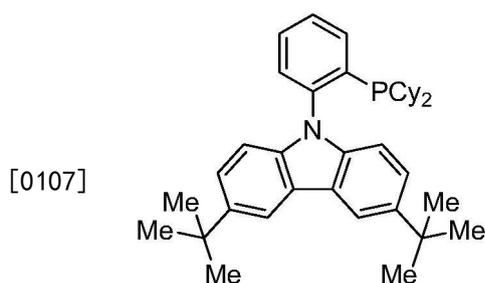
[0103] 本发明实施例提供的所述咪唑类膦配体,可广泛用作过渡金属催化剂的协效剂,用于交叉偶联反应中。具体的,所述咪唑类膦配体能与过渡金属如钯金属构成结构稳定的络合物,从而提高过渡金属如钯催化反应时的催化活性,而且适用范围广,选择性好,反应

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

[0104] 下面,结合具体实施例进行说明。

[0105] 实施例一

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



式 4

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

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

[0110] 在250毫升圆底烧瓶中,称入8.49克3,6-二叔丁基-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑(30mmol)及3.50克10%钯碳催化剂(33mmol),然后再加入60毫升二甲苯,在回流加热下完全搅拌均匀24小时,反应完全后把钯碳催化剂滤走,待滤出液降回室温及结晶生成后加正己烷过滤及用正己烷清洗得出5.44克3,6-二叔丁基-1H-咪唑,减压抽走所有溶液,产率65%。所述3,6-二叔丁基-1H-咪唑的¹H NMR(400MHz,CDCl₃)信息为: δ 1.47(s,18H),7.33(d,J=8.2Hz,2H),7.48(dd,J=1.8Hz,8.5Hz,2H),7.81(br,1H),8.09(s,2H)。

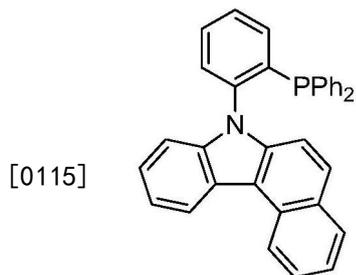
[0111] 在250毫升两口瓶中,称入11.1克3,6-二叔丁基-1H-咪唑(40mmol)、7.62克碘化铜(I)40mmol,和11.0克碳酸钾(80mmol),然后把两口瓶用氮气抽排,在通氮气情况下加入9.65毫升1,2-二溴苯(80mmol)及130毫升二甲苯,在150-185 $^{\circ}$ C中完全搅拌均匀72小时。反应完全后把铜粉滤走,然后在减压的情况下加热抽走二甲苯,经柱层析纯后得白色粉末状纯产物9-(2-溴苯基)-3,6-二叔丁基-9H-咪唑10.2克,减压抽走所有溶液,产率59%。所述9-(2-溴苯基)-3,6-二叔丁基-9H-咪唑的¹H NMR(400MHz,CDCl₃)信息为 δ 1.54(s,18H),7.06(d,J=8.6Hz,2H),7.39-7.43(m,1H),7.47-7.54(m,4H),7.90(d,J=8.0Hz,1H),8.24(s,2H)。

[0112] 在100毫升三口瓶中,称入2.17克9-(2-溴苯基)-3,6-二叔丁基-9H-咪唑

(5.0mmol),然后把三口瓶用氮气抽排,在通氮气情况下加入25毫升新蒸四氢呋喃,搅拌均匀。混合物冰冷至-78℃下慢慢加入正丁基锂(5.5mmol),反应0.5小时。再慢慢加入1.32毫升二环己基氯化膦(6.0mmol)。慢慢升至室温反应24小时。减压抽走所有溶液,用冷甲醇洗两次,得出白色粉末状纯产物9-(2-二环己基膦苯基)-3,6-二叔丁基-9H-咪唑2.26克,产率82%。所述9-(2-二环己基膦苯基)-3,6-二叔丁基-9H-咪唑的¹H NMR(400MHz,CDCl₃)信息为δ0.84-1.17(m,11H),1.41(s,18H),1.52-1.72(m,11H),7.11-7.12(m,2H),7.17-7.20(m,3H),7.37-7.48(m,4H),7.51(dd,J=1.8Hz,8.6Hz,2H),7.57(d,J=7.6Hz)。

[0113] 实施例二

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



式 5

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

[0117] 在250毫升圆底烧瓶中,加入4.92毫升苯肼(50mmol),然后再加入7.27毫升β-四氢萘酮(55mmol),加入100毫升乙醇,再慢慢加入5毫升盐酸,在回流加热下完全搅拌均匀4小时,反应完全后降回室温,待结晶生成后加水过滤及用水清洗得出6,7-二氢-5H-苯[c]咪唑10.1克,减压抽走所有溶液,产率92%,可直接投入下步反应。

[0118] 在250毫升圆底烧瓶中,称入9.96克6,7-二氢-5H-苯[c]咪唑(45mmol)及2.63克10%钨碳催化剂(25mmol),然后再加入70毫升二甲苯,在回流加热下完全搅拌均匀24小时,反应完全后把钨碳催化剂滤走,待滤出液降回室温及结晶生成后加正己烷过滤及用正己烷清洗得出7H-苯[c]咪唑7.84克,减压抽走所有溶液,产率79%。所述7H-苯[c]咪唑7.84克¹H NMR(400MHz,CDCl₃)的信息为δ7.35-7.57(m,5H),7.69(t,J=8.0Hz,1H),7.83(d,J=8.8Hz,1H),7.98(d,J=8.0Hz,1H),8.32(br,1H),8.54(d,J=7.2Hz,1H),8.76(d,J=8.0Hz,1H)。

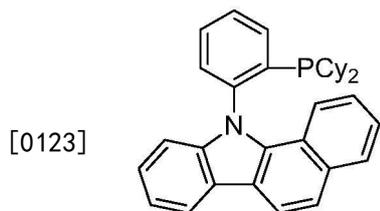
[0119] 在250毫升两口瓶中,称入6.58克7H-苯[c]咪唑(30mmol)、5.70克碘化铜(I)(30mmol),和8.31克碳酸钾(60mmol),然后把两口瓶用氮气抽排,在通氮气情况下加入7.70毫升2-溴-1-碘苯(60mmol)及100毫升二甲苯,在185℃中完全搅拌均匀72小时。反应完全后把铜粉滤走,然后在减压的情况下加热抽走二甲苯,经柱层析纯后得白色粉末状纯产物7-(2-溴苯基)-7H-苯[c]咪唑5.85克,减压抽走所有溶液,产率50%,溴异构体与碘异构体比例为1:0.788。所述7-(2-溴苯基)-7H-苯[c]咪唑¹H NMR(400MHz,CDCl₃)为:δ7.20-7.59(m,8H),7.76(t,J=7.2Hz,1H),7.85-8.16(m,3H),8.66-8.70(m,1H),8.88(d,J=8.3Hz,1H)。

[0120] 在50毫升三口瓶中,称入1.18克7-(2-溴苯基)-7H-苯[c]咪唑(3.0mmol),然后把三口瓶用氮气抽排,在通氮气情况下加入15毫升新蒸四氢呋喃,搅拌均匀。混合物冰冷至-78℃下慢慢加入正丁基锂(3.3mmol),反应0.5小时。再慢慢加入0.65毫升二苯基氯化膦

(3.6mmol)。升至室温反应20小时。减压抽走所有溶液,用冷甲醇洗两次,得出白色粉末状纯产物7-(2-二苯基膦苯基)-7H-苯[c]咪唑1.32克,产率92%。所述7-(2-二苯基膦苯基)-7H-苯[c]咪唑的¹H NMR(400MHz,CDCl₃)为δ6.82-6.95(m,6H),7.02-7.13(m,9H),7.21-7.25(m,1H),7.29-7.42(m,3H),7.55-7.59(m,2H),7.85(d,J=7.9Hz,1H),8.53(d,J=7.9Hz,1H),8.85(d,J=8.3Hz,1H)。

[0121] 实施例三

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



式 6

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

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

[0126] 在100毫升圆底烧瓶中,称入2.92克6,11-二氢-5H-苯[a]咪唑(20mmol)及1.2克10%钯碳催化剂(11mmol),然后再加入30毫升二甲苯,在回流加热下完全搅拌均匀24小时,反应完全后把钯碳催化剂滤走,待滤出液降回室温及结晶生成后加己烷过滤及用己烷清洗得出11H-苯[a]咪唑2.39克,减压抽走所有溶液,产率55%。所述11H-苯[a]咪唑的¹H NMR(400MHz,CDCl₃)为δ7.30-7.70(m,6H),8.00-8.20(m,4H),8.80(br,1H)。

[0127] 在200毫升两口瓶中,称入2.92克11H-苯[a]咪唑(13mmol)、2.55克碘化铜(I)(13mmol),和3.70克碳酸钾(26mmol),然后把两口瓶用氮气抽排,在通氮气情况下加入3.23毫升1,2-二溴苯(26mmol)及45毫升二甲苯,在185℃中完全搅拌均匀72小时。反应完全后把铜粉滤走,然后在减压的情况下加热抽走二甲苯,经柱层析纯后得白色粉末状纯产物11-(2-溴苯基)-11H-苯[a]咪唑1.15克,减压抽走所有溶液,产率25%。所述11-(2-溴苯基)-11H-苯[a]咪唑的¹H NMR(400MHz,C₆D₆)为δ7.07(d,J=7.4Hz,1H),7.25-7.33(m,2H),7.40-7.49(m,3H),7.52-7.61(m,3H),7.77(d,J=8.5Hz,1H),7.95(d,J=7.6Hz,1H),8.03(d,J=8.2Hz,1H),8.23-8.29(m,2H)。

[0128] 在50毫升三口瓶中,称入0.74克11-(2-溴苯基)-11H-苯[a]咪唑(2.0mmol),然后把三口瓶用氮气抽排,在通氮气情况下加入10毫升新蒸四氢咪喃,搅拌均匀。混合物冰冷至-78℃下慢慢加入正丁基锂(2.2mmol),反应0.5小时。再慢慢加入0.53毫升二环己基氯化膦(2.4mmol)。慢慢升至室温反应20小时。减压抽走所有溶液,用冷甲醇洗两次,得出白色粉末状纯产物11-(2-二环己基膦苯基)-11H-苯[a]咪唑0.80克,产率82%。所述11-(2-二环己基膦苯基)-11H-苯[a]咪唑的¹H NMR(400MHz,CDCl₃)为δ0.94-1.23(m,10H),1.56-1.83(m,12H),7.24-7.29(m,3H),7.42-7.46(m,3H),7.50-7.57(m,2H),7.73-7.85(m,3H),8.07(d,J

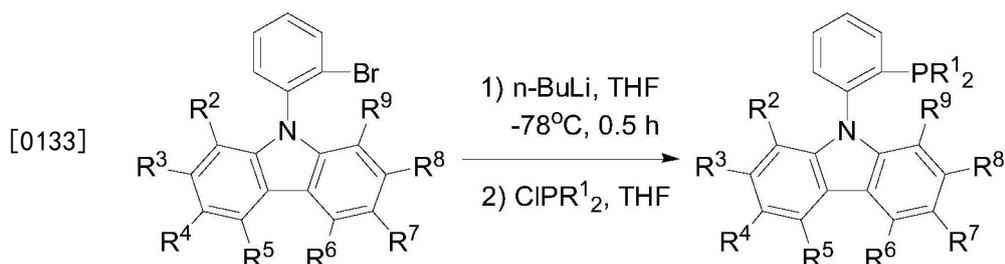
=8.0Hz, 1H), 8.34-8.40 (m, 2H)。

[0129] 实施例四

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

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

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

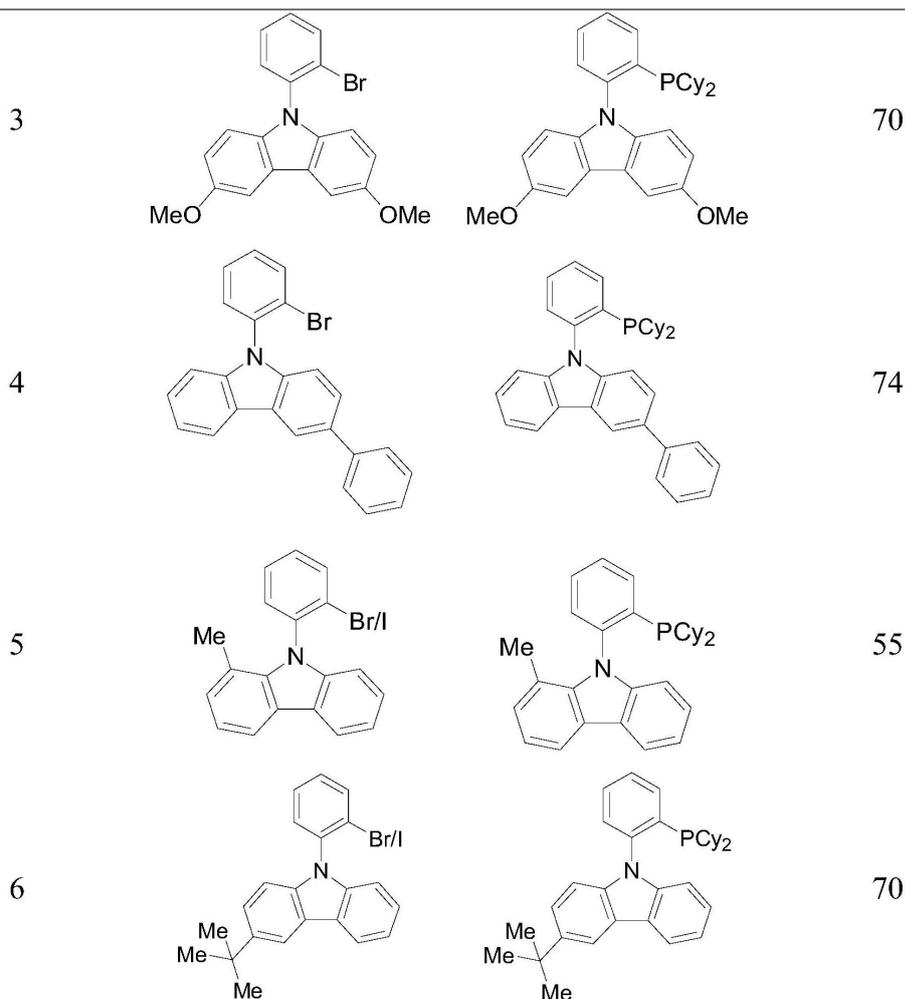


[0134] 9-(2-二取代磷苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑制备过程中的原料、产物及其分离产率分离收率如下表1所示。

[0135] 表1

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

[0136]



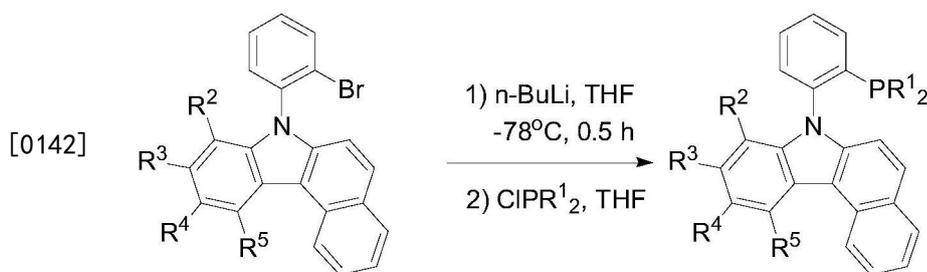
[0137]

[0138] 实施例五

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

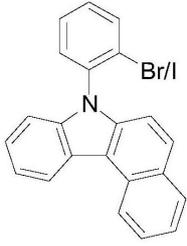
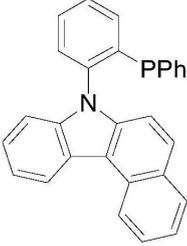
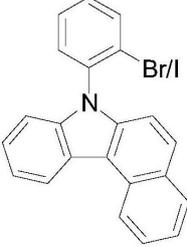
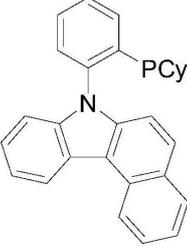
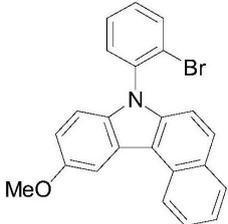
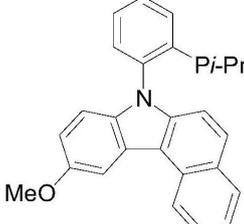
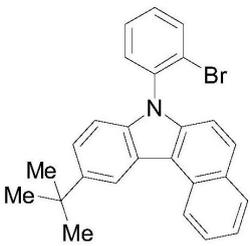
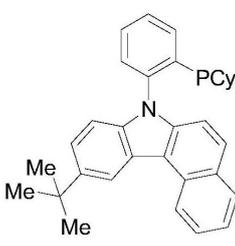
[0140] 所述7-(2-二取代磷苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑的制备方法为:

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



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

[0144] 表2

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

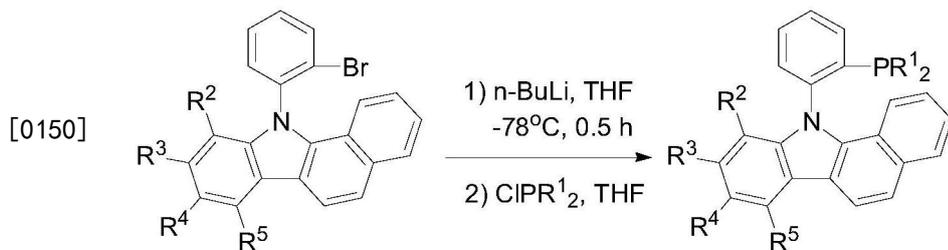
[0145]

[0146] 实施例六

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

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

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



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

[0152] 表3

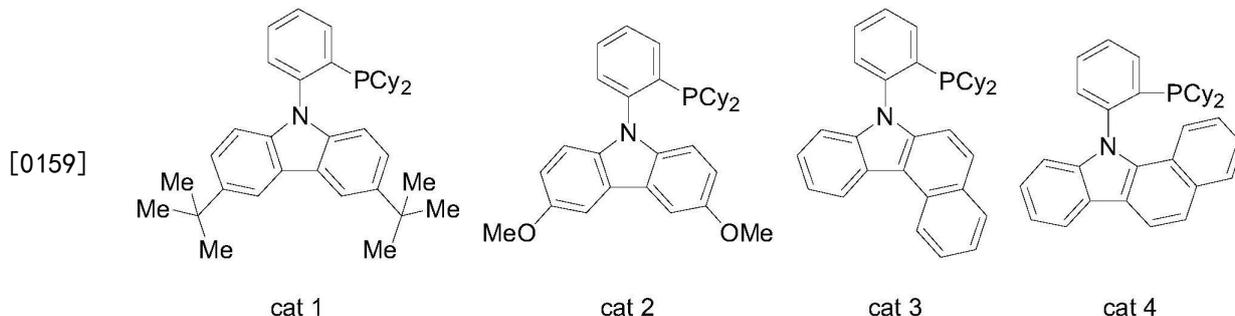
序号	原料 (咪唑中间体)	产物 (咪唑膦配体)	分离产率(%)
1			82
2			68
3			65
4			70

[0155] R¹为其他二取代基氯化膦中的官能基如苯基, 异丙基, 环己基, 乙基, 叔丁基、甲基乙基。R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸及R⁹为其他烷基如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 叔丁基, 仲丁基, C₅-C₁₀的烷基、甲氧基、甲氧基、乙氧基、苯基、氟基、吡啶基。9-(2-二取代膦苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑膦配体, 7-(2-二取代膦苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑膦配体及11-(2-二取代膦苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咪唑膦配体的合成利用相应的咪唑中间体和二取代氯膦为原料, 按照合成实例一、实例二、实例三、实例四、实例五或实例六相同的方法合成。

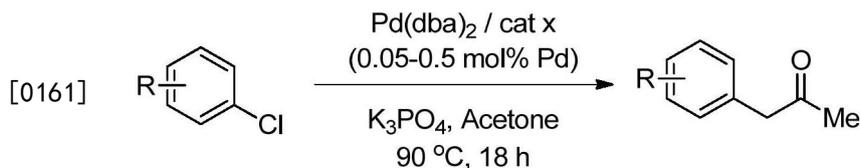
[0156] 实施例七

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

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



[0160] 在20mL Schlenk管中,加入醋酸钯(0.00224克,0.01mmol)和膦配体(钯:膦配体比量为2.0mol%:4.0mol%),再加入配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒,体系置换为氮气保护,加入4.0mL新蒸馏的二氯甲烷,再搅拌均匀5分钟以形成钯络合物。利用气密针筒在此储备溶液中抽出相应量钯络合物溶液(如0.20mL,0.1mol%)至另一支受氮气保护的Schlenk管中,然后将溶剂在高真空下抽走直至完全蒸发。随后在通氮气的情况下加入氯代芳烃(0.5mmol)和无水磷酸钾(0.265克,1.25mmol)。在真空氮气来回3次循环交换后,最后加入新蒸馏的丙酮(1.7mL),在室温下连续搅拌5分钟。然后将Schlenk管置于预热90℃的油浴中反应18-24小时,反应式如下所示,其中cat x表示上述cat1-4中的一种。在反应完成后,将反应管冷却室温,停止反应,向体系加入约5毫升乙酸乙酯,将有机层进行气相色谱分析。其后再分三至四次各加入约5毫升乙酸乙酯萃取,合并有机相,在减压下浓缩后硅胶柱层析,得 α -芳基丙酮产物。



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

[0163] 表4

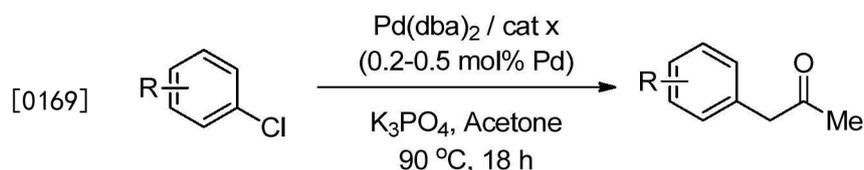
序号	钯用量 (mol%)	催化剂膦配体	产率(%)
[0164] 1	0.5	cat 1	99
2	0.5	cat 2	90
3	0.5	cat 3	99

	4	0.5	cat 4	99
	5	0.05	cat 1	83
[0165]	6	0.1	cat 2	28
	7	0.1	cat 3	33
	8	0.1	cat 4	40

[0166] 从表4中可以看出各种9-(2-二取代膦苯基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八取代-9H-咪唑膦配体,7-(2-二取代膦苯基)-8,9,10,11-四取代-7H-苯[c]咪唑膦配体及11-(2-二取代膦苯基)-7,8,9,10-四取代-11H-苯[a]咪唑膦配体都能很好的催化这个反应。

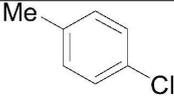
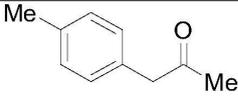
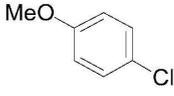
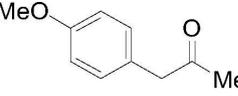
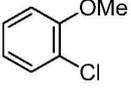
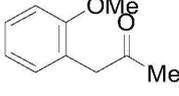
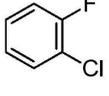
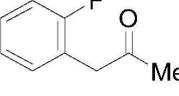
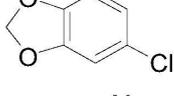
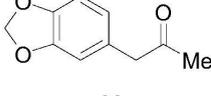
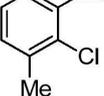
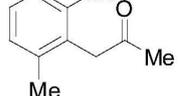
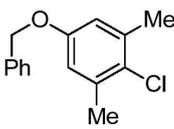
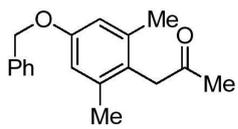
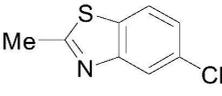
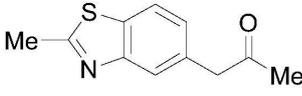
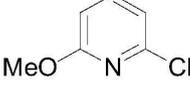
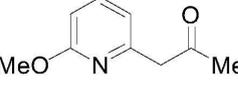
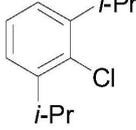
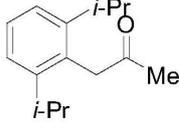
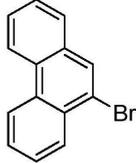
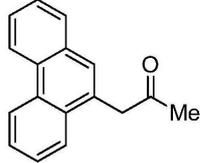
[0167] 72、9-(2-二环己基膦苯基)-3,6-二叔丁基-9H-咪唑催化以氯代芳烃为底物的丙酮 α -单芳基化反应

[0168] 在20mL Schlenk管中,加入二(二亚苄基丙酮)钯(0.00575克,0.01mmol)和9-(2-二环己基膦苯基)-3,6-二叔丁基-9H-咪唑膦配体(0.01103克,钯:膦配体比量为2.0mol%:4.0mol%),再加入配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒,体系置换为氮气保护,加入4.0mL新蒸馏的二氯甲烷,再搅拌均匀5分钟以形成钯络合物。利用气密针筒在此储备溶液中抽出相应量钯络合物溶液(如0.40mL,0.2mol%)至另一支受氮气保护的Schlenk管中,然后将溶剂在高真空下抽走直至完全蒸发。随后在通氮气的情况下加入氯代芳烃(0.5mmol)和无水磷酸钾(0.265克,1.25mmol)。在真空氮气来回3次循环交换后,最后加入新蒸馏的丙酮(1.7mL),在室温下连续搅拌5分钟。然后将Schlenk管置于预热90°C的油浴中反应18小时,反应式如下所示。在反应完成后,将反应管冷却室温,停止反应,向体系加入约5毫升乙酸乙酯,将有机层进行气相色谱分析。其后再分三至四次各加入约5毫升乙酸乙酯萃取,合并有机相,在减压下浓缩后硅胶柱层析,得 α -芳基丙酮产物,



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

[0171] 表5

序号	原料	产物	钯用量 (mol%)	分离产率 (%)
1			0.2	87
2			0.2	99
3			0.2	86
4			0.2	67
[0172] 5			0.2	97
6			0.3	95
7			0.3	99
8			0.5	80
9			0.5	85
10			0.5	85
[0173] 11			0.05	83

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

[0175] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。