



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107445989 A

(43)申请公布日 2017.12.08

(21)申请号 201610387558.9

(22)申请日 2016.06.01

(71)申请人 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粤兴一道18号香港理工大学产学研大楼205室

(72)发明人 邝福儿 苏秋铭 周永健 原安莹

(74)专利代理机构 深圳中一专利商标事务所
44237

代理人 张全文

(51)Int.Cl.

C07F 9/572(2006.01)

B01J 31/24(2006.01)

C07C 319/14(2006.01)

C07C 323/20(2006.01)

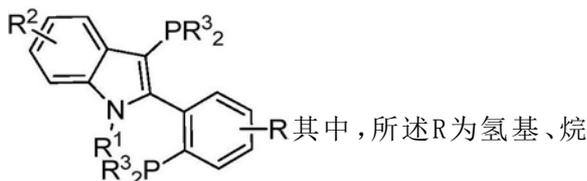
权利要求书3页 说明书10页

(54)发明名称

一种吡啶骨架的膦配体及其制备方法和应用

(57)摘要

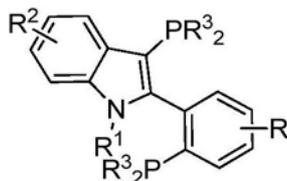
本发明提供了一种3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体及其制备方法和应用。所述3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体,其结构如下式I所示:



式 I

基、取代烷基、取代胺基、烷氧基、烯炔基、芳基或氟,所述R1为烷基、取代烷基、烷基醚、氧烷基、烷氧基或芳基,所述R2为烷基、取代烷基、烷氧基或氟,所述R3为烷基、取代烷基或芳基。

1. 一种3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体，其结构如下式I所示：



式 I

其中，所述R为氢基、烷基、取代烷基、烷氧基、取代胺基、烯烃基、芳基或氟，所述R¹为烷基、取代烷基、烷基醚、氧烷基、烷氧基或芳基，所述R²为烷基、取代烷基、烷氧基或氟，所述R³为烷基、取代烷基或芳基。

2. 如权利要求1所述的3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体，其特征在于，所述R为氢基、C1-10的烷基、C1-C10的烷氧基、C3-C10的环烷氧基、二甲胺基、1,3-丁二稀、苯基、苄氧基、氟、三氟甲基中的一种；所述R¹为C1-C10的烷基、C3-C10的环烷基、环烷基醚、环氧烷基、烷基烷氧基、烷基环烷基醚、苯基中的一种；所述R²为C1-C10的烷基、甲氧基、氟、三氟甲基中的一种；所述R³为苯基、乙基、异丙基、叔丁基、环戊基、环己基、邻甲苯基、对甲苯基、对甲氧苯基中的一种。

3. 如权利要求2所述的3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体，其特征在于，所述R中，所述C1-10的烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和C5-10的烷基，所述C1-C10的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和C4-C10的烷氧基，所述C3-C10的环烷氧基包括环丙氧基、环丁氧基和C5-C10的环烷氧基；

所述R¹中，所述C1-C10的烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和C5-C10的烷基，所述C3-10的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和C7-C10的环烷基，所述环烷基醚包括四氢呋喃，所述环氧烷基包括环氧丙基，所述烷基烷氧基包括甲基甲氧基，所述烷基环烷基醚包括甲基四氢呋喃；

所述R²中，所述C1-C10的烷基包括甲基、乙基和C3-C10的烷基。

4. 一种3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体的制备方法，包括以下步骤：

将2'-溴苯乙酮和N-烷基苯肼进行混合处理后，加入磷酸作为催化剂，进行搅拌处理后，加入聚磷酸，进行加热反应，制备得到2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体，或所述2'-溴苯乙酮和N-烷基苯肼进行混合处理后，加入醋酸、乙醇在70-80℃条件下反应0.5-1.5小时，然后减压抽走所有溶剂，再加入聚磷酸，进行加热反应，制备2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体，其中，所述加热反应的加热温度为80-120℃，反应时间为1-2小时；

将所述2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和N-溴代丁二酰亚胺溶于二甲基甲酰胺中，室温搅拌处理，得到3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体；

将所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中，在-75至-80℃条件下加入正丁基锂，均匀搅拌0.5-1小时，随后加入二取代氯化膦，在室温下反应12-24小时，得到3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶膦配体。

5. 如权利要求4所述的3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体的制备方法,其特征在于,制备所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体的步骤中,所述2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和所述N-溴代丁二酰亚胺的摩尔比为1:(1.05-1.2),搅拌时间为1-2小时;

和/或

制备所述3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶膦配体的步骤中,所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和所述正丁基锂的摩尔比为1:(1.1-1.2);所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和所述二取代氯化膦的摩尔比为1:(1.1-1.2)。

6. 一种3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体的制备方法,包括以下步骤:

将2'-溴苯乙酮和苯肼进行混合处理后,加入磷酸作为催化剂,进行搅拌处理后,加入聚磷酸,进行加热反应,制备2-(2'-溴苯基)-1H-吡啶中间体,或所述2'-溴苯乙酮和苯肼进行混合处理后,加入醋酸、乙醇在70-80℃条件下反应0.5-1.5小时,然后减压抽走所有溶剂,再加入聚磷酸,进行加热反应,制备2-(2'-溴苯基)-1H-吡啶中间体,其中,加热反应的加热温度为80-120℃,反应时间为1-2小时;

将所述2-(2'-溴苯基)-1H-吡啶中间体和氢氧化钠、硫酸二烷基酯按摩尔比为1:(1.1-2.0):(1.05-1.5)混合,形成四氢呋喃混合液,室温搅拌1-2小时,得到2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

将所述2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和N-溴代丁二酰亚胺溶于二甲基甲酰胺中,室温搅拌处理,得到3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

将所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,在-75至-80℃条件下加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-1小时,随后加入二取代氯化膦,在室温下反应12-24小时,得到3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶膦配体。

7. 如权利要求6所述的3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体的制备方法,其特征在于,制备所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体的步骤中,所述2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和所述N-溴代丁二酰亚胺的摩尔比为1:(1.05-1.2),搅拌时间为1-2小时;

和/或

制备所述3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶膦配体的步骤中,所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和所述正丁基锂的摩尔比为1:(1.1-1.2);所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和所述二取代氯化膦的摩尔比为1:(1.1-1.2)。

8. 如权利要求1-3任一所述的3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的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。

9. 如权利要求8所述3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体的应用,其特征在于,所述3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体作为钯催化剂的协效剂在芳基溴化物的形成碳-硫键反应中应用,且所述3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体使得催

化剂在芳基溴化物的形成碳-硫键反应体系中的摩尔用量为0.5-1.0%。

一种吡啶骨架的膦配体及其制备方法和应用

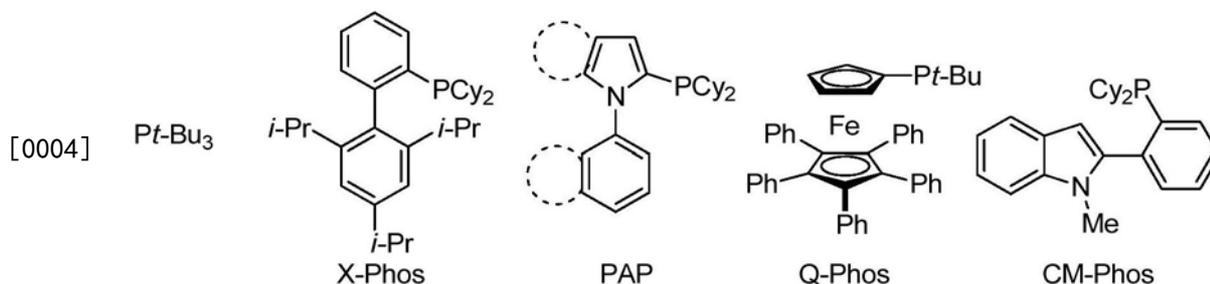
技术领域

[0001] 本发明属于有机化合物及合成技术领域,涉及一种吡啶骨架的膦配体及其制备方法和应用,尤其涉及一种3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 过渡金属催化的交叉偶联反应是形成碳-碳和碳-杂原子键的重要方法之一。在形成碳-碳键的领域中,铃木(Suzuki)、楢山(Hiyama)、根岸(Negishi)、熊田(Kumada)、施蒂勒(Stille)和羰基化合物的 α -单芳基化反应(α -arylation of carbonyl compounds)等的交叉偶联反应是用来制备联芳基和/或相关化合物的常用方法。而在形成碳-杂原子键的领域中,硼基化、胺化、形成碳-氧和碳-硫键偶联反应是制造有机硼、胺、氧和硫化物的重要策略。这些产物能构成广泛存在的许多天然产物以及药物合成中间体。在过渡金属催化的交叉偶联反应中,配体扮演着相当重要的角色。具体的,配体可以有效地调节催化剂的性能,将偶联反应演绎得更加完美。

[0003] 目前,比较常用的配体一般为有机膦化合物,过去多年膦配体的研究表明,膦配体骨架上取代基的位置、大小、位阻、电性等的细微改变均会对偶联反应的结果产生重要的影响。当中,著名的膦配体,例如:Fu研究组的三叔丁基膦、Beller研究组的膦配体、Buchwald研究组的联芳膦配体、Hartwig研究组的膦配体、Kwong研究组的吡啶类膦配体(结构分别见下式所示)均在钯催化的交叉联合反应提供了优秀的催化性能。



[0005] Fu研究组Beller研究组Buchwald研究组Hartwig研究组Kwong研究组

[0006] 不同的交叉偶联反应需要不同的催化体系,合适的催化体系、尤其是有效的膦配体是突破偶联反应限制的重要关键。虽然很多的膦配体已被广泛应用在过渡金属催化的交叉偶联反应中,但设计催化活性高、结构稳定及合成简便的膦配体仍然在交叉偶联反应中具有重大的意义。

发明内容

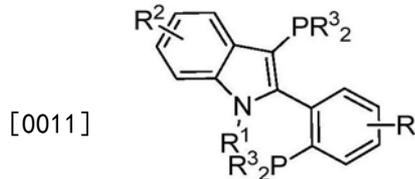
[0007] 本发明的目的在于提供一种3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体,旨在解决现有膦配体用作交叉偶联反应中过渡金属催化剂的协效剂时催化活性较差的问题。

[0008] 本发明的另一目的在于提供一种3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯

基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体的制备方法。

[0009] 本发明的在一目的在于提供3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体的应用。

[0010] 本发明是这样实现的,一种3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体,其结构如下式I所示:



式 I

[0012] 其中,所述R为氢基、烷基、取代烷基、烷氧基、取代胺基、烯烃基、芳基或氟,所述R¹为烷基、烷基醚、氧烷基、烷氧基、取代烷基或芳基,所述R²为烷基、取代烷基、烷氧基或氟,所述R³为烷基、取代烷基或芳基。

[0013] 以及,两种3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体的制备方法,其中,

[0014] 一种3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体的制备方法,包括以下步骤:

[0015] 将2'-溴苯乙酮和N-烷基苯肼进行混合处理后,加入磷酸作为催化剂,进行搅拌处理后,加入聚磷酸,进行加热反应,制备得到2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体,其中,所述加热反应的加热温度为80-120℃,反应时间为1-2小时;

[0016] 将所述2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和N-溴代丁二酰亚胺溶于二甲基甲酰胺中,室温搅拌处理,得到3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

[0017] 将所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,在-75至-80℃条件下加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-1小时,随后加入二取代氯化膦,在室温下反应12-24小时,得到3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶膦配体。

[0018] 一种3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体的制备方法,包括以下步骤:

[0019] 将2'-溴苯乙酮和苯肼进行混合处理后,加入磷酸作为催化剂,进行搅拌处理后,加入聚磷酸,进行加热反应,制备得到制备2-(2'-溴苯基)-1H-吡啶中间体,其中,加热反应的加热温度为80-120℃,反应时间为1-2小时;

[0020] 将所述2-(2'-溴苯基)-1H-吡啶中间体和氢化钠、硫酸二烷基酯按摩尔比为1:(1.1-2.0):(1.05-1.5)混合,形成四氢呋喃混合液,室温搅拌1-2小时,得到2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

[0021] 将所述2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和N-溴代丁二酰亚胺溶于二甲基甲酰胺中,室温搅拌处理,得到3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

[0022] 将所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,在-75至-80℃条件下加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-1小时,随后加入二取代氯化膦,在室温下反应12-24小时,得到3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶膦配体。

[0023] 以及,一种3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的

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。

[0024] 本发明提供的3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体,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3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体与过渡金属如钯金属形成的催化体系,可制备各类合成产物诸如含硫的化合物,在天然产物和药物中间体的合成中有很大的应用潜力。特别的,本发明提供的3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体与钯金属形成的催化体系,能适用于芳基溴化物的形成碳-硫键反应中,过渡金属催化剂如钯催化剂的催化用量能低至0.5mol%,产率高达90%,对交叉偶联反应中具有深远的意义。此外,本发明所述3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体,对空气和湿气均具有稳定性,易于保存;且可通过改变吡啶上的取代基团来调节配体的空间结构和电性,从而改变配体的配位性能。

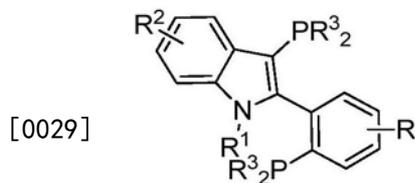
[0025] 本发明提供的3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体的制备方法,不仅原料简单易得,而且方法简单,只需通过费歇尔吡啶合成法、烷化、溴化和膦化反应便可大量制成,总收率高。

[0026] 本发明提供的所述3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体,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,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,特别是能适用于芳基溴化物的形成碳-硫键反应中,过渡金属催化剂如钯催化剂的催化用量能低至0.5mol%,产率高达90%。

具体实施方式

[0027] 为了使本发明要解决的技术问题、技术方案及有益效果更加清楚明白,以下结合实施例,对本发明进行进一步详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0028] 本发明实施例提供了一种3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体,其结构如下式I所示:



式 I

[0030] 其中,所述R为氢基、烷基、取代烷基、烷氧基、取代胺基、烯烃基、芳基或氟,所述R¹为烷基、取代烷基、烷基醚、烷氧基、氧烷基或芳基,所述R²为烷基、烷氧基、取代烷基或氟,所述R³为烷基、取代烷基或芳基。

[0031] 上述结构式I中,具体优选的,所述R为氢基、C1-10的烷基、C1-C10的烷氧基、C3-C10的环烷氧基、二甲胺基、1,3-丁二稀、苯基、苄氧基、氟、三氟甲基中的一种;所述R¹为C1-C10的烷基、C3-C10的环烷基、环烷基醚、环氧烷基、烷基烷氧基、烷基环烷基醚、苯基中的一种;所述R²为C1-C10的烷基、甲氧基、氟、三氟甲基中的一种;所述为苯基、乙基、异丙基、叔

丁基、环戊基、环己基、邻甲基、对甲基、对甲氧基中的一种。

[0032] 更进一步地,所述R中,所述C1-10的烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和C5-10的烷基,所述C1-C10的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和C4-C10的烷氧基,所述C3-C10的环烷氧基包括环丙氧基、环丁氧基和C5-C10的环烷氧基;

[0033] 所述R¹中,所述C1-C10的烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和C5-C10的烷基,所述C3-10的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和C7-C10的环烷基,所述环烷基醚包括四氢呋喃,所述环氧烷基包括环氧丙基,所述烷基烷氧基包括甲基甲氧基,所述烷基环烷基醚包括甲基四氢呋喃;

[0034] 所述R²中,所述C1-C10的烷基包括甲基、乙基和C3-C10的烷基。

[0035] 上述优选情形的3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体,能与过渡金属如钯金属结合得到催化效果更好的催化体系,制备各类合成产物诸如含硫的化合物。

[0036] 本发明实施例提供的3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体,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3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体与过渡金属如钯金属形成的催化体系,可制备各类合成产物诸如含硫的化合物,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3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体与钯金属形成的催化体系,能适用于芳基溴化物的形成碳-硫键反应中,过渡金属催化剂如钯催化剂的催化用量能低至0.5mol%,产率高达90%,对交叉偶联反应中具有深远的意义。此外,本发明实施例所述3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体,对空气和湿气均具有稳定性,易于保存;且可通过改变吡啶上的取代基团来调节配体的空间结构和电性,从而改变配体的配位性能。

[0037] 本发明实施例所述3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体可通过下述几种方法制备获得。

[0038] 作为一个实施例,提供了一种3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体的制备方法,包括以下步骤:

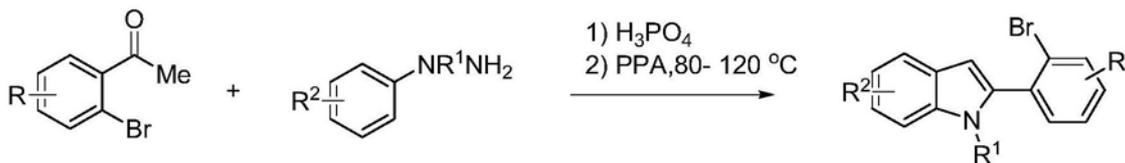
[0039] S01.将2'-溴苯乙酮和N-烷基苯胺进行混合处理后,加入磷酸作为催化剂,进行搅拌处理后,加入聚磷酸,进行加热反应,制备得到2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体,其中,所述加热反应的加热温度为80-120℃,反应时间为1-2小时;

[0040] S02.将所述2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和N-溴代丁二酰亚胺溶于二甲基甲酰胺中,室温搅拌处理,得到3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

[0041] S03.将所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢呋喃中,在-75至-80℃条件下加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-1小时,随后加入二取代氯化膦,在室温下反应12-24小时,得到3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶膦配体。

[0042] 具体的,上述步骤S01中,制备所述2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体的反应式如下所示:

[0043]

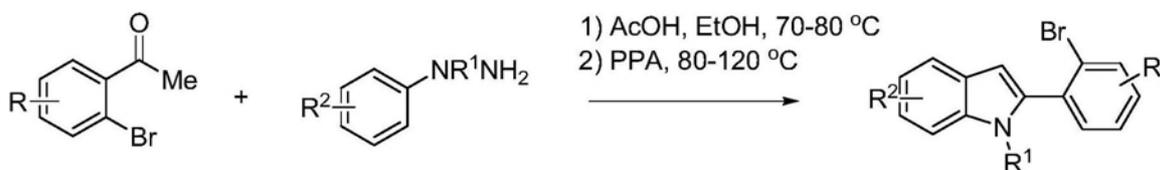


[0044] 为了获得更好的反应效果,优选的,所述2'-溴苯乙酮和N-烷基苯肼的摩尔比为1:(1.1-1.2),搅拌处理为室温搅拌处理,搅拌时间优选为0.5-1小时,更有选为0.5小时。

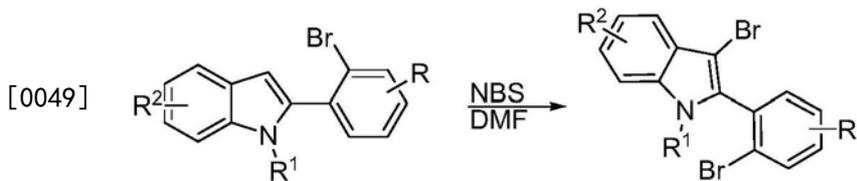
[0045] 进一步优选的,当反应结束后,把混合物倒进冰水中,并加入乙醚萃取、分离。将有机相合并、浓缩后,经柱层析纯化后得出高纯度的2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚。

[0046] 值得注意的是,本发明实施例制备还可以通过将所述2'-溴苯乙酮和N-烷基苯肼以摩尔比为1:(1.1-1.2)进行混合处理后,加入醋酸、乙醇在70-80°C条件下优选为80°C下反应0.5-1.5小时,然后减压抽走所有溶剂,再加入聚磷酸,80-120°C反应1-2小时,制备2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体,其反应式如下所示:

[0047]



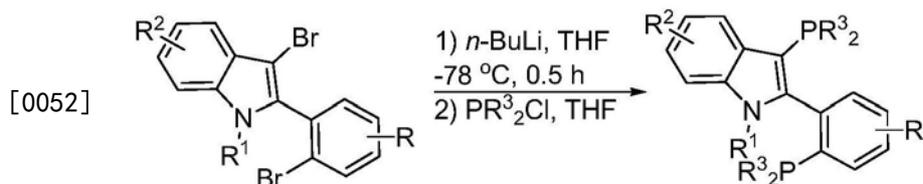
[0048] 上述步骤S02中,作为优选实施例,制备所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体的步骤中,所述2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体和所述N-溴代丁二酰亚胺的摩尔比为1:(1.05-1.2),搅拌时间为1-2小时。作为具体实施例,将所述2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体和N-溴代丁二酰亚胺按摩尔比为1:(1.05-1.2)溶于二甲基甲酰胺中,室温搅拌处理1-2小时,得到3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体,其反应式如下所示:



[0050] 进一步优选的,当反应结束后,把产物倒进冰水中,并加入二氯甲烷萃取、分离;然后将有机相加入大量水来洗净,将有机相合并、浓缩后,经柱层析纯化后得出高纯度3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体。

[0051] 上述步骤S03中,作为优选实施例,制备所述3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吲哚膦配体的步骤中,所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体和所述正丁基锂的摩尔比为1:(1.1-1.2);所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体和所述二取代氯化膦的摩尔比为1:(1.1-1.2)。作为具体实施例,将所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体溶于四氢呋喃中,在-75至-80°C条件下,更优选为-78°C,按所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体和所述正丁基锂的摩尔比为1:(1.1-1.2)、所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体和所述二取代氯化膦的摩尔比为1:(1.1-1.2),加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-1小时,随后加入二取代氯化膦,在室温下反应12-24小时,得到

3-(二取代膦基)-1-烷基-2-取代苯基-吡啶磷配体,其反应式如下所示:



[0053] 进一步优选的,反应结束后,减压抽走所有溶剂,用冷甲醇洗三次后,得白色粉末状的3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶磷配体。

[0054] 本发明实施例还提供了一种3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的磷配体的制备方法,包括以下步骤:

[0055] D01.将2'-溴苯乙酮和苯肼进行混合处理后,加入磷酸作为催化剂,进行搅拌处理后,加入聚磷酸,进行加热反应,制备得到制备2-(2'-溴苯基)-1H-吡啶中间体,其中,加热反应的加热温度为80-120°C,反应时间为1-2小时;

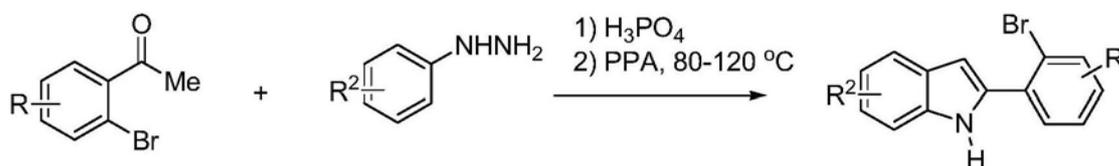
[0056] D02.将所述2-(2'-溴苯基)-1H-吡啶中间体和氢化钠、硫酸二烷基酯按摩尔比为1:(1.1-2.0):(1.05-1.5)混合,形成四氢咪喃混合液,室温搅拌1-2小时,得到2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体。

[0057] D03.将所述2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体和N-溴代丁二酰亚胺溶于二甲基甲酰胺中,室温搅拌处理,得到3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体;

[0058] D04.将所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吡啶中间体溶于四氢咪喃中,在-75至-80°C条件下加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-1小时,随后加入二取代氯化膦,在室温下反应12-24小时,得到3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-1H-吡啶磷配体。

[0059] 具体的,上述步骤D01中,制备2-(2'-溴苯基)-1H-吡啶中间体的反应式如下所示:

[0060]

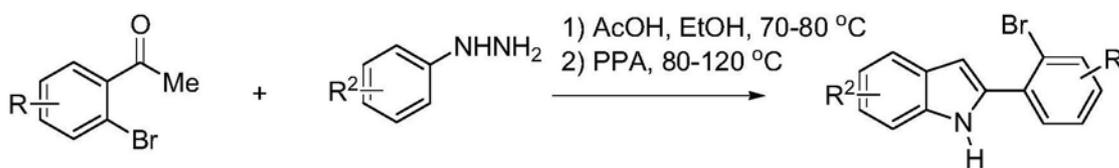


[0061] 为了获得更好的反应效果,优选的,所述2'-溴苯乙酮和苯肼的摩尔比为1:(1.1-1.2),搅拌处理为室温搅拌处理,搅拌时间优选为0.5-1小时,更有选为0.5小时。

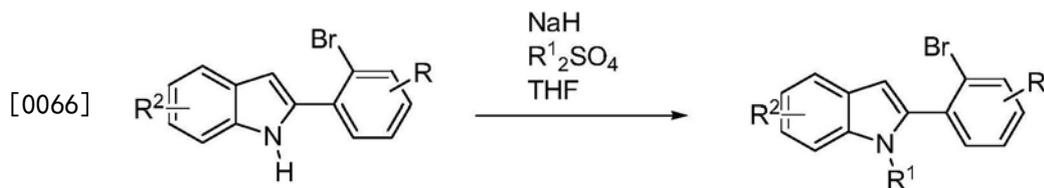
[0062] 进一步优选的,当反应结束后,把混合物倒进冰水中,并加入乙醚萃取、分离。将有机相合并、浓缩后,经柱层析纯化后得出高纯度的2-(2'-溴苯基)-1H-吡啶。

[0063] 值得注意的是,本发明实施例制备还可以通过将所述2'-溴苯乙酮和苯肼以摩尔比为1:(1.1-1.2)进行混合处理后,加入醋酸、乙醇在70-80°C优选为80°C条件下反应0.5-1.5小时,然后减压抽走所有溶剂,再加入聚磷酸,80-120°C反应1-2小时,制备2-(2'-溴苯基)-1H-吡啶中间体,其反应式分别如下所示:

[0064]



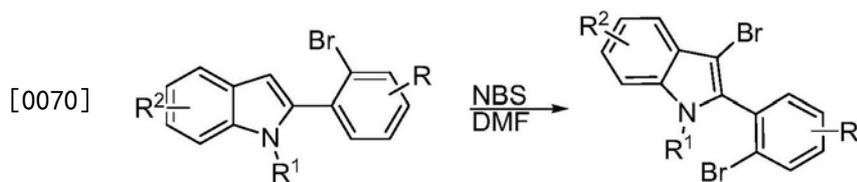
[0065] 上述步骤D02中,制备2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体的反应式如下所示:



[0067] 优选的,先将所述氢化钠均匀搅拌在四氢呋喃中,然后加入已混合2-(2'-溴苯基)-1H-吲哚中间体和四氢呋喃的溶液,在室温下搅拌0.25-0.5小时;接着加入硫酸二烷基酯,在室温下反应1-2小时。

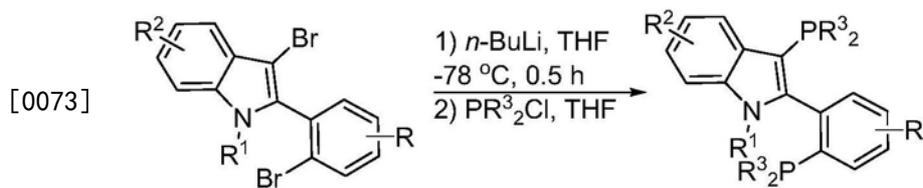
[0068] 进一步优选的,当反应完成后,加入乙醇来停止反应;然后减压抽走所有溶剂,加入乙酸乙酯和水萃取和分离;将有机相合并及浓缩后,经柱层析纯化后得出2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体。

[0069] 上述步骤D03中,作为优选实施例,制备所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体的步骤中,所述2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体和所述N-溴代丁二酰亚胺的摩尔比为1:(1.05-1.2),搅拌时间为1-2小时。作为具体实施例,将所述2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体和N-溴代丁二酰亚胺按摩尔比为1:(1.05-1.2)溶于二甲基甲酰胺中,室温搅拌处理1-2小时,得到3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体,其反应式如下所示:



[0071] 进一步优选的,当反应结束后,把产物倒进冰水中,并加入二氯甲烷萃取、分离;然后将有机相加入大量水来洗净,将有机相合并、浓缩后,经柱层析纯化后得出高纯度3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体。

[0072] 上述步骤D04中,作为优选实施例,制备所述3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吲哚膦配体的步骤中,所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体和所述正丁基锂的摩尔比为1:(1.1-1.2);所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体和所述二取代氯化膦的摩尔比为1:(1.1-1.2)。作为具体实施例,将所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体溶于四氢呋喃中,在-75至-80℃条件下,更优选为-78℃,按所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体和所述正丁基锂的摩尔比为1:(1.1-1.2)、所述3-溴-2-(2'-溴苯基)-1-烷基-1H-吲哚中间体和所述二取代氯化膦的摩尔比为1:(1.1-1.2),加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-1小时,随后加入二取代氯化膦,在室温下反应12-24小时,得到3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吲哚膦配体,其反应式如下所示:



[0074] 进一步优选的,反应结束后,减压抽走所有溶剂,用冷甲醇洗三次后,得白色粉末状的3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶膦配体。

[0075] 本发明实施例提供的3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体的制备方法,不仅原料简单易得,而且方法简单,只需通过费歇尔吡啶合成法、烷化、溴化和膦化反应便可大量制成,总收率高。

[0076] 以及,本发明实施例还提供了上述的3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的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。

[0077] 进一步的,作为优选实施例,所述3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体作为钯催化剂的协效剂在芳基溴化物的形成碳-硫键反应中的应用,且所述3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体使得催化剂在芳基溴化物的形成碳-硫键反应体系中的摩尔用量为0.5-1.0%。

[0078] 本发明实施例提供的所述3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶骨架的膦配体,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,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,特别是能适用于芳基溴化物的形成碳-硫键反应中,过渡金属催化剂如钯催化剂的催化用量能低至0.5mol%,产率高达90%。

[0079] 本发明实施例中,所述室温是指10-30℃的室内温度,所述N-烷基苯胂包括但不限于N-甲基苯胂,所述硫酸二烷基酯包括但不限于硫酸二甲酯。

[0080] 下面结合具体实施了进行说明。

[0081] 实施例1:3-(二环己基膦基)-2-(2-(二环己基膦基)苯基)-1-甲基-1H-吡啶的合成

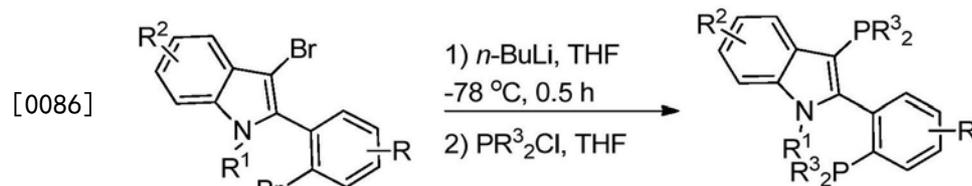
[0082] 在100毫升圆底烧瓶中,加入1.31毫升2'-溴苯乙酮(10mmol)和1.30毫升N-甲基苯胂(11mmol),然后缓慢加入5毫升磷酸,并均匀在室温下搅拌0.5小时。接着缓慢加入30克聚磷酸。随着反应的进行,体系放热明显。然后把混合物慢慢加热至120℃,并保持在120℃反应1小时。把混合物倒进冰水里终止反应,然后向体系中加入150毫升乙醚,再分三次各加入150毫升乙醚萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到浅黄色粉末状。然后分三次各加5毫升正己烷来洁净及过滤,便可得到浅黄色粉末状纯产物2-(2-溴苯基)-1-甲基-1H-吡啶中间体2.13克,产率75%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ3.61(s,3H),6.56(s,1H),7.20-7.45(m,6H),7.70-7.75(m,2H)。

[0083] 在100毫升圆底烧瓶中,加入2.85克2-(2-溴苯基)-1-甲基-1H-吡啶(10mmol),然后加入20毫升无水二甲基甲酰胺并均匀搅拌。接着加入已混合的1.95克N-溴代丁二酰亚胺(11mmol)和10毫升无水二甲基甲酰胺的溶液,在室温下反应两小时。当完成反应后,把反应混合物倒入冰水中,然后加入100毫升二氯甲烷和50毫升水。然后将有机相再分五次各加入100毫升水来洗净,合并有机相。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到白色粉末状纯产物3-溴-2-(2-溴苯基)-1-甲基-1H-吡啶中间体2.8克,产率77%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ3.61(s,3H),7.28-7.31(m,1H),7.35-7.52(m,5H),7.67-7.69(m,1H),7.78-7.81(m,1H)。

[0084] 在50毫升两口瓶中,称入1.81克3-溴-2-(2-溴苯基)-1-甲基-1H-吡啶(5.0mmol)。在真空氮气来回3次循环交换后,在通氮气情况下加入15毫升新蒸馏的四氢呋喃,均匀搅

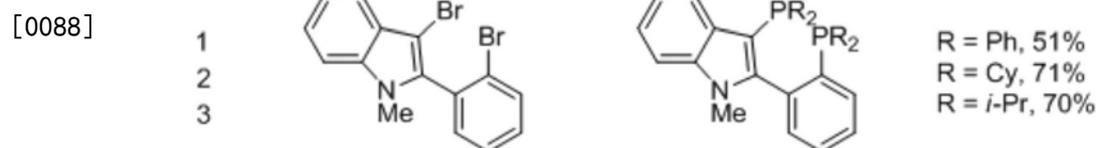
拌。在混合物降温至 -78°C 后,然后慢慢加入正丁基锂(11mmol),反应0.5小时。接着再慢慢加入已混合的2.64毫升二环己基氯化磷(12mmol)和5毫升新蒸馏的四氢呋喃溶液。把反应放在室温下进行18-24小时。所有溶液在减压的情况下被抽走后,用冷甲醇洗三次,得白色粉末状纯产物3-(二环己基磷基)-2-(2-(二环己基磷基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯5.12克,产率71%。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.16-1.28(m, 22H), 1.63-1.94(m, 23H), 2.10-2.19(m, 2H), 2.50-2.52(m, 1H), 3.44(s, 3H), 7.17(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.28(m, 2H), 7.37(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H); 7.41-7.50(m, 2H), 7.67(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.83(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)。

[0085] 此外,可参考下述反应式所示方法,制备下表1所示3-(二取代磷基)-2-(2-(二取代磷基)取代苯基)-1-烷基吡咯骨架磷配体。



[0087] 表1

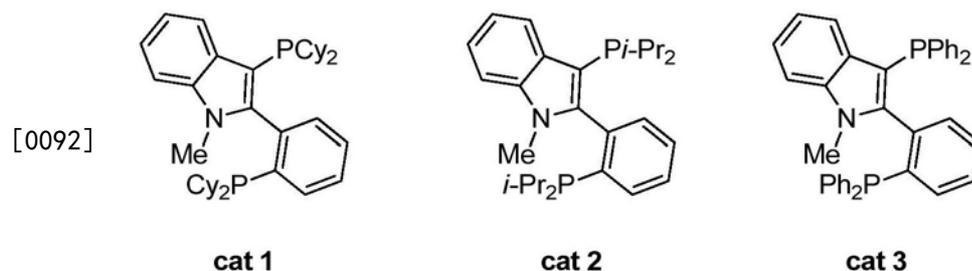
序号	原料 (吡咯中间体)	产物 (吡咯磷配体)	分离产率(%)
----	------------	------------	---------



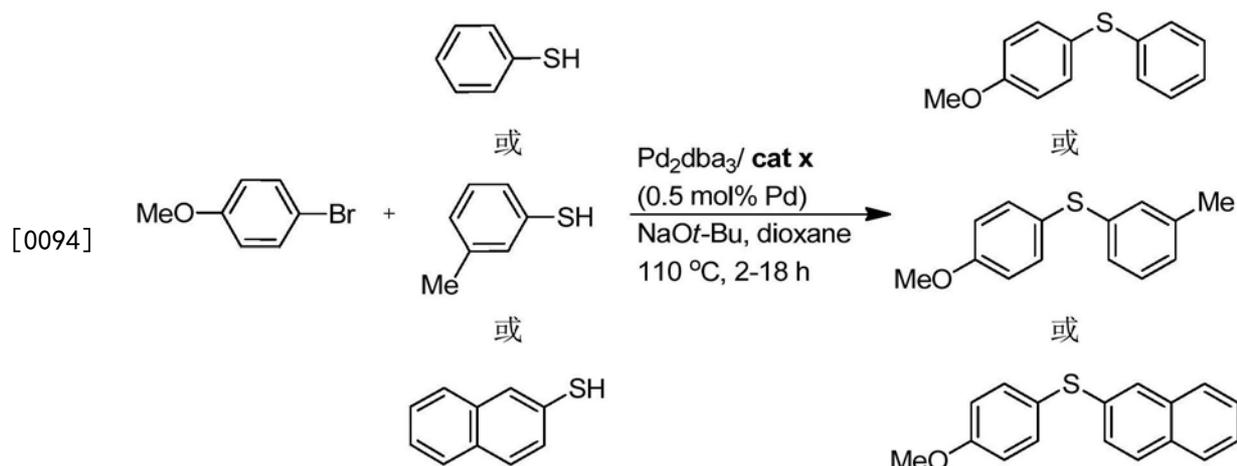
[0089] 实施例2:3-(二取代磷基)-2-(2-(二取代磷基)取代苯基)-1-烷基-吡咯磷配体在钯催化芳基溴化物的形成碳-硫键反应中的应用。

[0090] 本发明实施例3-(二取代磷基)-2-(2-(二取代磷基)取代苯基)-1-烷基-吡咯磷

[0091] 配体的几种催化剂,结构如下式cat1-3所示,催化形成碳-硫键反应:



[0093] 将三(二亚苄基丙酮)二钯(0.0023克, 0.0025mmol), 磷配体(钯:磷配体比例为0.5mol%:1mol%), 叔丁醇钠(3.0mmol)和配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒放入20mL Schlenk管中,体系置换为氮气保护。随后在通氮气的情况下加入4-溴苯甲醚(1.0mmol),然后加入3mL新蒸馏二恶烷,在室温下连续搅拌1分钟。然后加入苯硫酚或3-甲基苯硫酚或2-萘硫醇(1.05mmol),在室温下连续搅拌1分钟。然后将Schlenk管置于预热 110°C 的油浴中反应2-18小时,反应式如下所示。在反应完成后,将反应管冷却至室温,停止反应,向体系加入乙酸乙酯(6.0mL)和水(2.0mL),然后将有机层进行气相色谱分析,并检测确定偶联产物的产率。



[0095] 其中,上述催化形成碳-硫键反应中,催化剂膦配体及产率情况如下表2所示。

[0096] 表2

[0097]

序号	催化剂膦配体	取代苯硫酚	时间(h)	产率(%)
1	cat 1	苯硫酚	2	43
2	cat 3	苯硫酚	2	90
3	cat 1	3-甲基苯硫酚	18	68
4	cat 2	3-甲基苯硫酚	18	88
5	cat 3	3-甲基苯硫酚	18	93
6	cat 3	2-萘硫醇	18	81

[0098] 从表2可以看出,上述各3-(二取代膦基)-2-(2-(二取代膦基)取代苯基)-1-烷基-吡啶膦配体能在上述形成碳-硫键反应中表现出很好的催化性能。

[0099] 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。