



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107459533 A

(43)申请公布日 2017.12.12

(21)申请号 201610389908.5	C07C 15/14(2006.01)
(22)申请日 2016.06.02	C07C 15/16(2006.01)
(71)申请人 香港理工大学深圳研究院	C07C 41/30(2006.01)
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	C07C 43/205(2006.01)
	C07C 45/68(2006.01)
	C07C 49/782(2006.01)
	C07C 47/546(2006.01)
(72)发明人 邝福儿 李东昇 蔡珮盈	C07C 201/12(2006.01)
(74)专利代理机构 深圳中一专利商标事务所 44237	C07C 205/06(2006.01)
代理人 张全文	C07C 49/84(2006.01)
(51)Int.Cl.	C07D 213/16(2006.01)
C07F 9/6558(2006.01)	C07D 213/127(2006.01)
C07F 9/6561(2006.01)	C07D 215/06(2006.01)
B01J 31/24(2006.01)	C07C 47/575(2006.01)
C07C 1/32(2006.01)	

权利要求书2页 说明书17页

(54)发明名称

一种苯并咪唑-吡啶骨架的膦配体及其制备方法和应用

(57)摘要

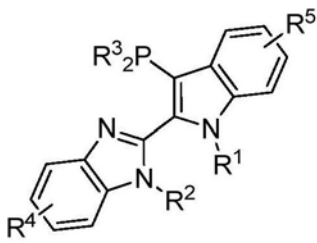
本发明提供了一种2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的膦配体及其制备方法和应用。所述2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的膦配体,其结构如下式所示:



其中,所述R¹、R²单独

为氢基、C1-10的烷基、烷氧基、氧烷基、苯基、吡啶基中的一种,所述R³为苯基或者烷基,所述R⁴、R⁵单独为氢基、烷基、烷氧基、氧烷基、苯基、氟基、氯基中的一种。

1. 一种2-(3-(二取代磷基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的磷配体, 其结构如下式所示:



其中, 所述R¹、R²单独为氢基、C1-10的烷基、烷氧基、氧烷基、苯基、吡啶基中的一种, 所述R³为苯基或者烷基, 所述R⁴、R⁵单独为氢基、烷基、烷氧基、氧烷基、苯基、氟基、氯基中的一种。

2. 如权利要求1所述的2-(3-(二取代磷基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的磷配体, 其特征在于, 所述R⁴或R⁵中, 所述烷基包括C1-10的烷基, 且所述R¹或R²或R⁴或R⁵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; 所述烷氧基包括甲氧基、乙氧基; 所述氧烷基包括氧甲基; 和/或

所述R³中, 所述烷基包括异丙基、环己基、乙基、叔丁基、甲基乙基。

3. 如权利要求1所述的2-(3-(二取代磷基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的磷配体, 其特征在于, 所述R⁴为氢基、烷基、氯基、氧甲基、三氟甲基、萘基中的一种; 和/或

所述R⁵为氢基、烷基、氧甲基、氟、三氟甲基、萘基中的一种。

4. 一种2-(3-(二取代磷基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的磷配体的制备方法, 包括以下步骤:

将吡啶-2-羧酸、邻苯二胺和硫酸溶于乙二醇中, 在加热回流的情况下搅拌2-36小时, 得到(1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑中间体;

将所述(1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑中间体、氢氧化钠或氢氧化钾溶于四氢呋喃或二甲基甲酰胺中, 在0℃或室温条件下搅拌0.5-2小时; 再加入硫酸二甲酯或烷基溴化物或甲苯磺酸烷基酯, 室温搅拌2-36小时, 得到2-(N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑;

将所述2-(N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑溶于四氢呋喃, 在0℃的温度下加入N-溴代丁二酰亚胺形成混合物, 将所述混合物在15-50℃条件下搅拌反应30分钟至4小时, 得到2-(N-烷基-3-溴-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑中间体;

将所述2-(N-烷基-3-溴-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑中间体溶于四氢呋喃中, 先加入正丁基锂, 在-75至-80℃条件下反应0.5-2小时, 然后加入二取代氯磷, 室温反应12-48小时, 得到2-(3-(二取代磷基)-N-烷基吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑磷配体。

5. 如权利要求4所述的2-(3-(二取代磷基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的磷配体的制备方法, 其特征在于, 制备所述(1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑中间体的步骤中, 所述吡啶-2-羧酸、邻苯二胺和硫酸的摩尔比为1.05-3.0:1.0:1.05-3.0。

6. 如权利要求4所述的2-(3-(二取代磷基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的磷配体的制备方法, 其特征在于, 制备所述2-(N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑的步骤中, 所述(1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑中间体、硫酸二甲酯或烷基溴化物或

甲苯磺酸烷基酯、氢氧化钾或氢氧化钠的摩尔比为1.0:3.0-8.0:3.0-10.0。

7. 如权利要求4所述的2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的膦配体的制备方法,其特征在于,制备所述2-(N-烷基-3-溴-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑中间体的步骤中,所述2-(N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑和所述N-溴代丁二酰亚胺的摩尔比为1.0:1.05-3.0。

8. 如权利要求4所述的2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的膦配体的制备方法,其特征在于,制备所述2-(3-(二取代膦基)-N-烷基吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑膦配体的步骤中,所述2-(N-烷基-3-溴-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑中间体、正丁基锂和二取代氯膦的摩尔比为1.0:1.1-3.0:1.1-2.0。

9. 如权利要求1-3任一所述的2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑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。

10. 如权利要求9所述2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的膦配体的应用,其特征在于,所述交叉偶联反应包括芳基氯化物和有机钛亲核试剂的反应、铃木偶联反应、松山偶联反应、多氟苯基的芳基化反应、硼基偶联反应、氰化反应和羰基化合物的 α -单芳基化反应;和/或

所述过渡金属催化剂为钯催化剂。

一种苯并咪唑-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,涉及一种苯并咪唑-吡啶骨架的膦配体及其制备方法和应用,尤其涉及一种2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑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-碳键的重要方法之一,自上世纪70年代以来,在近四十年里,得到了广泛的研究并取得了巨大的进展。2010年,诺贝尔化学奖更授予三位钯催化偶联反应的先驱科学家理查德德·赫克(Heck reaction)、根岸荣一(Negishi reaction)和铃木章(Suzuki reaction),以表彰他们在钯催化偶联反应中取得的突出成绩。

[0003] 在金属催化的偶联反应中,配体扮演着相当重要的角色,在产率、成本、反应副产物、原子经济性、官能团兼容性等多方面都发挥举足轻重的作用。配体可以有效的调节催化剂的性能,将偶联反应演绎得更加完美。目前,比较常用的配体一般为有机膦类化合物,过去多年膦配体的研究表明,配体骨架上取代基的位置、大小、位阻、电性等细微的改变均会对反应的结果产生重要的影响。吡啶骨架的膦配体是金属有机化学里一类新型的配体,它的优势在于该类配体空气不敏感,可通过改变吡啶上的取代基团调节配体的空间结构及电性;另外亦可通过改变磷原子上的取代基团改变配体的配位性能。

[0004] 自上世纪初,膦配体已经开始被应用在过渡金属催化的有机合成反应中,并逐渐的引起广泛关注。另外,Suzuki交叉偶联到目前为止仍是非常有挑战的领域。解决其偶联成键的关键在于寻找合适的催化体系,尤其是寻找有效的配体。再者,在发展配体的过程中,科研工作者也尝试设计活性更高的配体以应用于不同类型的亲电试剂的偶联反应中,其中低用量的金属催化偶联反应至今仍是科学难题。因此设计合成易于制备、结构稳定、催化活性高的膦配体并将其应用在低用量的金属催化偶联反中具有深远的意义。

发明内容

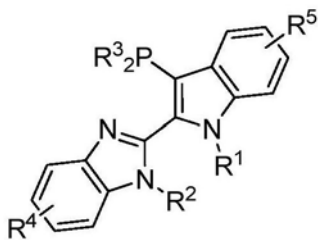
[0005] 本发明的目的在于提供一种2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的膦配体,旨在解决现有膦配体在交叉偶联反应中不能满足易于制备、结构稳定、催化活性高、过渡金属催化剂用量低的要求问题。

[0006] 本发明的另一目的在于提供一种2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的膦配体的制备方法。

[0007] 本发明的又一目的在于提供一种2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的膦配体的应用。

[0008] 本发明是这样实现的,一种2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的膦配体,其结构如下式所示:

[0009]



[0010] 其中,所述 R^1 、 R^2 单独为氢基、C1-10的烷基、烷氧基、氧烷基、苯基、吡啶基中的一种,所述 R^3 为苯基或者烷基,所述 R^4 、 R^5 单独为氢基、烷基、烷氧基、氧烷基、苯基、氟基、氯基中的一种。

[0011] 以及,一种2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的膦配体的制备方法,包括以下步骤:

[0012] 将吡啶-2-羧酸、邻苯二胺和硫酸溶于乙二醇中,在加热回流的情况下搅拌2-36小时,得到(1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑中间体;

[0013] 将所述(1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑中间体、氢氧化钠或氢氧化钾溶于四氢呋喃或二甲基甲酰胺中,在0℃或室温条件下搅拌0.5-2小时;再加入硫酸二甲酯或烷基溴化物或甲苯磺酸烷基酯,室温搅拌2-36小时,得到2-(N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑;

[0014] 将所述2-(N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑溶于四氢呋喃,在0℃的温度下加入N-溴代丁二酰亚胺形成混合物,将所述混合物在15-50℃条件下搅拌反应30分钟至4小时,得到2-(N-烷基-3-溴-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑中间体;

[0015] 将所述2-(N-烷基-3-溴-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑中间体溶于四氢呋喃中,先加入正丁基锂,在-75至-80℃条件下反应0.5-2小时,然后加入二取代氯膦,在室温反应12-48小时,得到2-(3-(二取代膦基)-N-烷基吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑膦配体。

[0016] 以及,一种2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑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。

[0017] 本发明提供的2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的膦配体,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2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的膦配体与过渡金属如钯金属形成的催化体系,能广泛应用于过渡金属催化的交叉偶联反应如铃木偶联反应(Suzuki Reaction),制备各类合成产物诸如联芳烃类化合物,在天然产物和药物中间体的合成中有很大的应用潜力。且该催化体系中钯金属的催活用量能低至0.0025mol%,分离收率高达99%,并同时兼容酯、醛、氰、甲氧基等官能团。此外,本发明所述2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的膦配体,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。

[0018] 本发明提供的2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑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,总收率高。

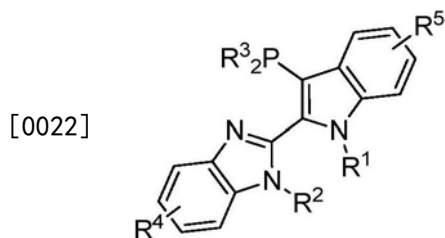
[0019] 本发明提供的所述2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的膦配体,可广泛用作过渡金属催化剂的协效剂,用于交叉偶联反应中,与过渡金属如钯金属构成结构稳定的络合物,从而提高过渡金属如钯催化反应时的催化活性,过渡金

属催化剂如钯催化剂的催活用量能低至0.0025mol%，分离收率高达99%。

具体实施方式

[0020] 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。

[0021] 本发明实施例提供了一种2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的膦配体，其结构如下式所示：



[0023] 其中，所述R¹、R²单独为氢基、C1-10的烷基、烷氧基、氧烷基、苯基、吡啶基中的一种，所述R³为苯基或者烷基，所述R⁴、R⁵单独为氢基、烷基、烷氧基、氧烷基、苯基、氟基、氯基中的一种。

[0024] 上述结构式中，具体优选的，所述R⁴或R⁵中，所述烷基包括C1-10的烷基，且所述R¹或R²或R⁴或R⁵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；所述烷氧基包括甲氧基、乙氧基；所述氧烷基包括氧甲基。所述R³中，所述烷基包括异丙基、环己基、乙基、叔丁基、甲基乙基。

[0025] 进一步的，作为一个优选实施例，所述R⁴为氢基、烷基、氯基、氧甲基、三氟甲基、萘基中的一种；作为另一个优选实施例，所述R⁵为氢基、烷基、氧甲基、氟、三氟甲基、萘基中的一种。

[0026] 上述优选情形的2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的膦配体，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联芳烃类化合物。

[0027] 本发明实施例提供的2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的膦配体，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2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的膦配体与过渡金属如钯金属形成的催化体系，能广泛应用于过渡金属催化的交叉偶联反应如铃木偶联反应(Suzuki Reaction)，制备各类合成产物诸如联芳烃类化合物，在天然产物和药物中间体的合成中有很大的应用潜力。且该催化体系中钯金属的催活用量能低至0.0025mol%，分离收率高达99%，并同时兼容酯、醛、氰、甲氧基等官能团。此外，本发明实施例所述2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的膦配体，对空气和湿气均具有稳定性，易于保存；且可通过改变吡啶或苯并咪唑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。

[0028] 本发明实施例所述-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的膦配体可通过下述方法制备获得。

[0029] 以及,本发明实施例还提供了一种2-(3-(二取代磷基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的磷配体的制备方法,包括以下步骤:

[0030] S01.将吡啶-2-羧酸、邻苯二胺和硫酸溶于乙二醇中,在加热回流的情况下搅拌2-36小时,得到(1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑中间体;

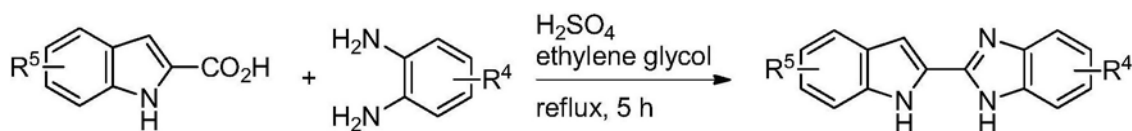
[0031] S02.将所述(1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑中间体、氯化钠或氢氧化钾溶于四氢呋喃或二甲基甲酰胺中,在0℃或室温条件下搅拌0.5-2小时,再加入硫酸二甲酯或烷基溴化物或甲苯磺酸烷基酯,室温搅拌2-36小时,得到2-(N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑;

[0032] S03.将所述2-(N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑溶于四氢呋喃,在0℃的温度下加入N-溴代丁二酰亚胺形成混合物,将所述混合物在15-50℃条件下搅拌反应30分钟至4小时,得到2-(N-烷基-3-溴-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑中间体;

[0033] S04.在所述2-(N-烷基-3-溴-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑中间体溶于四氢呋喃中,先加入正丁基锂,在-75至-80℃条件下反应0.5-2小时,然后加入二取代氯磷,然后室温反应12-48小时,得到2-(3-(二取代磷基)-N-烷基吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑磷配体。

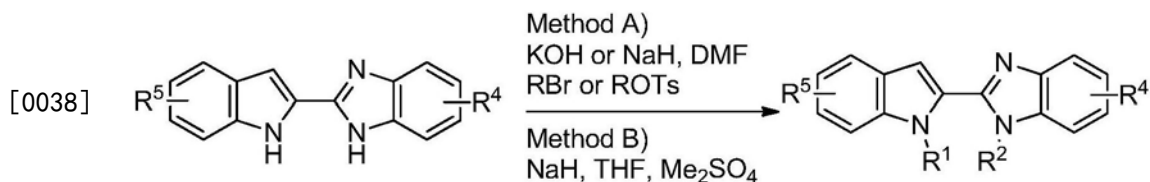
[0034] 具体的,上述步骤S01中,作为优选实施例,为了获得纯度、收率高的所述(1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑中间体,所述吡啶-2-羧酸、邻苯二胺和硫酸的摩尔比为1.05-3.0:1.0:1.05-3.0。具体优选的,将所述吡啶-2-羧酸与邻苯二胺以摩尔比1.05-3.0:1.0的比例投料,然后加入乙二醇作为反应物及溶剂,缓慢加热直至反应物完全溶解;然后在室温下缓慢加入比例为1.0:1.05-3.0的硫酸,加热回流反应2-36小时,具体的,反应时间可为5小时、10小时、24小时等。上述步骤S01的反应式如下所示,当然反应时间可参照上述范围进行调整。

[0035]



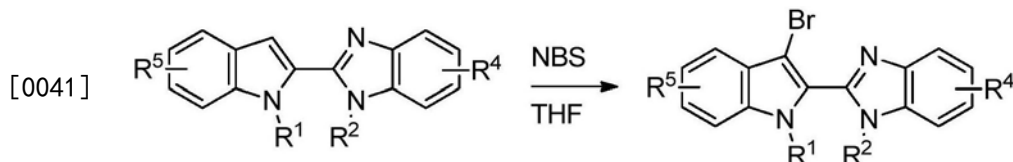
[0036] 进一步优选的,当反应完成后,将反应物倒进冰水停止反应后,加入氢氧化铵中和直至pH值为7,并加入乙醚萃取、分离;将有机相浓缩后,经柱层析纯化得出棕色固体(1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑中间体。

[0037] 上述步骤S02中,作为优选实施例,为了获得纯度、收率高的所述2-(N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑中间体,所述(1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑中间体、烷基溴化物和氢氧化钾或氯化钠的摩尔比为1.0:3.0-8.0:3.0-10.0,其中,烷基溴化物可以采用甲苯磺酸烷基酯或硫酸二甲酯代替。作为一个具体优选实施例,采用氢氧化钾或氯化钠、二甲基甲酰胺、烷基溴化物或甲苯磺酸烷基酯作为制备所述2-(N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑中间体的反应体系;作为另一个具体优选实施例,采用氯化钠、四氢呋喃、硫酸二甲酯作为制备所述2-(N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑中间体的反应体系。具体优选的,将所述(1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑中间体、烷基溴化物和氢氧化钾摩尔比为1.0:3.0-8.0:3.0-10.0的混合物在二甲基甲酰胺中在室温下完全搅拌均匀2-36小时,薄层层析检测中间体完全消耗后加入水停止反应。上述步骤S02的反应式如下所示:



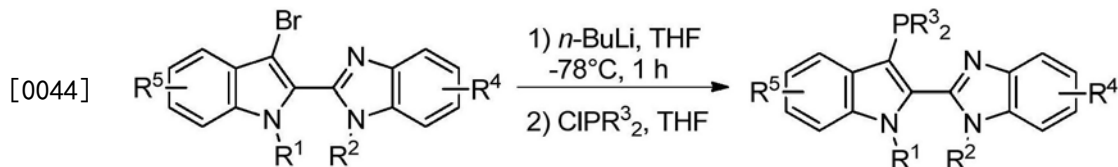
[0039] 进一步优选的,在反应物中加入二氯甲烷并利用提取法分离有机层,以硫酸镁干燥后浓缩有机相,并经柱层析纯化得到2-(N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑中间体。

[0040] 上述步骤S03中,作为优选实施例,为了获得纯度、收率高的所述2-(N-烷基-3-溴-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑中间体,所述2-(N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑和所述N-溴代丁二酰亚胺的摩尔比为1.0:1.05-3.0。具体优选的,将所述2-(N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑溶于四氢呋喃中,在0℃的温度下加入溶于四氢呋喃中的N-溴代丁二酰亚胺,其摩尔比为1:1.05-3.0,将混合物在室温或25℃-50℃下完全搅拌反应30分钟至4小时或直至反应完成。上述步骤S03的反应式如下所示:



[0042] 进一步优选的,薄层层析检测所述2-(N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑中间体完全消耗后把混合物倒进冰水里停止反应,加入二氯甲烷萃取、分离;以硫酸镁干燥后浓缩有机相,并经柱层析纯化得到2-(N-烷基-3-溴-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑中间体。

[0043] 上述步骤S04中,作为优选实施例,为了获得纯度、收率高的所述2-(3-(二取代膦基)-N-烷基吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑膦配体,所述2-(N-烷基-3-溴-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑中间体、正丁基锂和二取代氯膦的摩尔比为1:1.1-3.0:1.1-2.0。为了获得较佳的反应结果,-75至-80℃条件下反应0.5-2小时可具体优选为-78℃反应1小时。进一步优选的,将所述2-(N-烷基-3-溴-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑溶于四氢呋喃中,在-78℃的温度下以1.0:1.1-3.0的比例加入正丁基锂,均匀搅拌0.5-2小时;随后以1.0:1.1-2.0的比例加入二取代氯化膦,在室温下搅拌反应12-48小时。上述步骤S04的反应式如下所示,当然反应温度和时间可参照上述范围进行调整。



[0045] 进一步优选的,减压抽走反应物中的所有溶剂;用冷乙醇/甲醇混合溶剂洗两次后,得出粉末状的2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑膦配体。

[0046] 本发明实施例提供的2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑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,总收率高。

[0047] 以及,本发明实施例还提供了一种2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑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。

[0048] 其中,所述交叉偶联反应包括但不限于芳基氯化物和有机钛亲核试剂的反应、铃木偶联反应、楛山偶联反应、多氟苯基的芳基化反应、硼基偶联反应、氰化反应和羰基化合物的 α -单芳基化反应。

[0049] 优选的,所述过渡金属催化剂为钯催化剂。

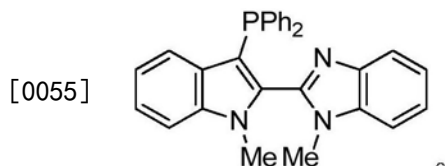
[0050] 本发明实施例提供的所述2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑骨架的膦配体,可广泛用作过渡金属催化剂的协效剂,用于交叉偶联反应中,与过渡金属如钯金属构成结构稳定的络合物,从而提高过渡金属如钯催化反应时的催化活性,过渡金属催化剂如钯催化剂的催活用量能低至 0.0025mol%,分离收率高达99%。

[0051] 本发明实施例中,所述室温是指10-30℃的室内温度。

[0052] 下面结合具体实施例进行了说明。

[0053] 实施例一

[0054] 一种吡啶咪唑基膦配体,其结构如下式所示的2-(3-(二苯膦基)-1-甲基-1H-吡啶-2-基)-N-甲基-苯并咪唑,



[0056] 所述2-(3-(二苯膦基)-1-甲基-1H-吡啶-2-基)-N-甲基-苯并咪唑的制备方法为:

[0057] 在500毫升圆底烧瓶中,加入8.30克吡啶-2-羧酸(52mmol),然后再加入5.40克邻苯二胺(50mmol),缓慢加入50毫升乙二醇,缓慢加热直至反应物完全溶解,然后在室温下缓慢加入2.8毫升硫酸(53mmol),加热回流反应2-36小时。把混合物倒进冰水里终止反应,然后向体系中加入100毫升氢氧化铵中和pH值,再分三次各加入150毫升乙醚萃取、分离。合并有机相,无水硫酸镁干燥。将有机相浓缩后,经柱层析纯化得出棕色固体(1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑中间体10.0克,产率89%,可直接投入下步反应。

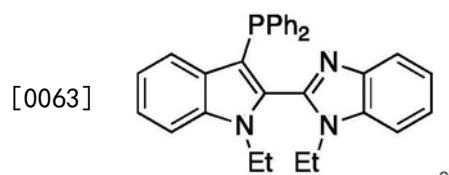
[0058] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,在通氮气情况下称入2.1克氢化钠(33mmol),加入10毫升新蒸馏的四氢呋喃,并均匀搅拌。接着再慢慢加入已溶于25毫升新蒸馏的四氢呋喃溶液中的3.5克(1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑中间体(15mmol),把反应放在室温下进行1小时。接着再加入3.2毫升硫酸二甲酯(33mmol),在室温下反应1小时。当反应完成后,向体系加入5毫升乙醇,然后把所有溶液在减压的情况下抽走。向体系加入50毫升乙酸乙酯和50毫升水。再分三次各加入50毫升乙酸乙酯萃取,合并有机相,无水硫酸镁干燥。将有机相浓缩后,经柱层析纯化得出1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑中间体3.09克,产率82%,可直接投入下步反应。

[0059] 在100毫升圆底烧瓶中,称入1.31克1-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(5mmol),加入20毫升四氢呋喃,搅拌均匀。随后在0℃冰水浴条件下缓慢加入已溶于10毫升四氢呋喃的0.99克N-溴代丁二酰亚胺(5.6mmol),将混合物在室温或25℃-50℃下完全搅拌反应30分钟以上直至反应完成。点板监测,当原料反应完全后,把混合物倒进20毫升冰水停止反应,加入20毫升二氯甲烷,再分三次各加入20毫升水和二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸镁干燥。将有机相浓缩后,经柱层析纯化得到1-甲基-2-(3-溴-1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑中间体1.38克,产率82%,可直接投入下步反应。

[0060] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,称入1.36克1-甲基-2-(3-溴-1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(4mmol),在通氮气情况下加入10毫升新蒸四氢呋喃,搅拌均匀。混合物冰冷至-78℃下加入正丁基锂(9.2mmol),反应0.5-2小时。再加入已混合的1.49毫升二苯基氯化膦(8.3mmol)和20毫升新蒸四氢呋喃。慢慢升至室温反应12-48小时。减压抽走所有溶液,用冷乙醇/甲醇混合物洗两次,或经柱层析纯化得出粉色粉末状纯产物2-(3-(二苯膦基)-1-甲基-1H-吡啶-2-基)-N-甲基-苯并咪唑1.34克,产率52%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ3.59(s, 3H), 3.76(s, 3H), 5.31(1H), 7.01(t, J=7.6Hz, 1H), 7.14(s, 3H), 7.18-7.39(m, 11H), 7.46(d, J=8.4Hz, 1H), 7.54-7.58(m, 2H), 7.89-7.91(m, 1H)。

[0061] 实施例二

[0062] 一种吡啶咪唑基磷配体,其结构如下式所示的2-(3-(二苯膦基)-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-N-乙基-苯并咪唑,



[0064] 所述2-(3-(二苯膦基)-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-N-乙基-苯并咪唑的制备方法为:

[0065] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,称入3.96克(1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(17mmol),加入70毫升二甲基甲酰胺,搅拌均匀。随后加入5.63克氢氧化钾(100mmol)在室温下完全搅拌均匀反应2-36小时,随着大部份的氢氧化钾溶解,形成浓稠混浊的溶液,加入5.0毫升乙基溴(67mmol),在室温下反应18-24小时。点板监测,当原料反应完全后,停止反应,向体系中加入70毫升水和40毫升二氯甲烷,再分三次各加入40毫升二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸镁干燥。将有机相浓缩后,经柱层析纯化得出1-乙基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑中间体2.60克,产率53%,可直接投入下步反应。

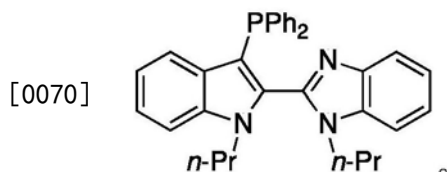
[0066] 在100毫升圆底烧瓶中,称入1.44克1-乙基-2-(1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(5mmol),加入20毫升四氢呋喃,搅拌均匀。随后在0℃冰水浴条件下缓慢加入已溶于10毫升四氢呋喃的0.99克N-溴代丁二酰亚胺(5.6mmol),将混合物在室温或25℃-50℃下完全搅拌反应30分钟以上直至反应完成。点板监测,当原料反应完全后,把混合物倒进20毫升冰水停止反应,加入20毫升二氯甲烷,再分三次各加入20毫升水和二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸镁干燥。将有机相浓缩后,经柱层析纯化得到1-乙基-2-(3-溴-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑中间体1.56克,产率85%,可直接投入下步反应。

[0067] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,称入1.46克1-乙基-2-(3-溴-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(4mmol),在通氮气情况下加入10毫升新蒸四氢呋喃,搅拌均匀。混合物冰冷至-78℃下加入正丁基锂(9.2mmol),反应0.5-2小时。再加入已混合的1.49毫升二苯基氯化膦(8.3mmol)和20毫升新蒸四氢呋喃。慢慢升至室温反应12-48小时。减压抽走所有溶液,用冷乙醇/甲醇混合物洗两次,或经柱层析纯化得出白色粉末状纯产物2-(3-(二苯膦基)-1-乙基-1H-吡啶-2-基)-N-乙基-苯并咪唑1.34克,产率71%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ1.18(t, J=7.2Hz, 3H), 1.33(t, J=7.2Hz, 3H), 3.91-4.01(m, 2H), 4.08-4.17(m, 1H), 4.28-4.37(m, 1H), 6.96(t, J=7.6Hz, 1H), 7.12-7.14(m, 4H), 7.26-7.50(m, 12H),

7.87-7.89(m, 1H)。

[0068] 实施例三

[0069] 一种吡啶咪唑基磷配体,其结构如下式所示的2-(3-(二苯膦基)-1-正丙基-1H-吡啶-2-基)-N-正丙基-苯并咪唑,



[0071] 所述2-(3-(二苯膦基)-1-正丙基-1H-吡啶-2-基)-N-正丙基-苯并咪唑的制备方法为:

[0072] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,称入1.86克(1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(8mmol),加入30毫升二甲基甲酰胺,搅拌均匀。随后加入3.58克氢氧化钾(64mmol)在室温下完全搅拌均匀反应2-36小时,随着大部份的氢氧化钾溶解,形成浓稠混浊的溶液,加入3.12毫升1-碘丙烷(32mmol),在室温下反应18-24小时。点板监测,当原料反应完全后,停止反应,向体系中加入30毫升水和20毫升二氯甲烷,再分三次各加入20毫升二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸镁干燥。将有机相浓缩后,经柱层析纯化得出1-正丙基-2-(1-正丙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑中间体1.88克,产率74%,可直接投入下步反应。

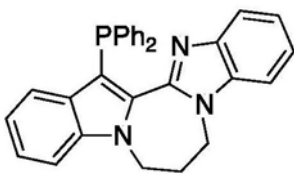
[0073] 在100毫升圆底烧瓶中,称入1.59克1-正丙基-2-(1-正丙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑中间体(5mmol),加入20毫升四氢呋喃,搅拌均匀。随后在0℃冰水浴条件下缓慢加入已溶于10毫升四氢呋喃的0.99克N-溴代丁二酰亚胺(5.6mmol),将混合物在室温或25℃-50℃下完全搅拌反应30分钟以上直至反应完成。点板监测,当原料反应完全后,把混合物倒进20毫升冰水停止反应,加入20毫升二氯甲烷,再分三次各加入20毫升水和二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸镁干燥。将有机相浓缩后,经柱层析纯化得到1-正丙基-2-(3-溴-1-正丙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑中间体1.72克,产率87%,可直接投入下步反应。

[0074] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,称入1.58克1-正丙基-2-(3-溴-1-正丙基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(4mmol),在通氮气情况下加入10毫升新蒸四氢呋喃,搅拌均匀。混合物冰冷至-78℃下加入正丁基锂(6mmol),反应0.5-2小时。再加入已混合的0.85毫升二苯基氯化膦(4.6mmol)和15毫升新蒸四氢呋喃。慢慢升至室温反应12-48小时。减压抽走所有溶液,用冷乙醇/甲醇混合物洗两次,或经柱层析纯化得出白色粉末状纯产物2-(3-(二苯膦基)-1-正丙基-1H-吡啶-2-基)-N-正丙基-苯并咪唑0.2克,产率10%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.59-0.63(m, 3H), 0.80-0.85(m, 3H), 1.54-1.94(m, 4H), 3.76-3.86(m, 2H), 3.97-4.04(m, 1H), 4.21-4.28(m, 1H), 7.16-7.49(m, 17H), 7.87-7.89(m, 1H)。

[0075] 实施例四

[0076] 一种吡啶咪唑基磷配体,其结构如下式所示的15-(二苯膦基)-7,8-二氢-6H-苯并[4',5']咪唑并[2',1':3,4][1,4]二氮杂并[1,2-a]吡啶,

[0077]



[0078] 所述15-(二苯膦基)-7,8-二氢-6H-苯并[4',5']咪唑并[2',1':3,4][1,4]二氮杂并[1,2-a]吡啶的制备方法为:

[0079] 在经氮气抽排的250毫升三口瓶中,称入2.33克(1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(10mmol),加入50毫升二甲基甲酰胺,搅拌均匀。随后加入2.8克氢氧化钾(50mmol)在室温下完全搅拌均匀反应2-36小时,随着大部份的氢氧化钾溶解,形成浓稠混浊的溶液,加入1.72毫升1,3-二碘丙烷(15mmol),在室温下反应18-24小时。点板监测,当原料反应完全后,停止反应,向体系中加入40毫升水和30毫升二氯甲烷,再分三次各加入30毫升二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸镁干燥。将有机相浓缩后,柱层析纯化得出7,8-二氢-6H-苯并[4',5']咪唑并[2',1':3,4][1,4]二氮杂并[1,2-a]吡啶中间体1.23克,产率45%,可直接投入下步反应。

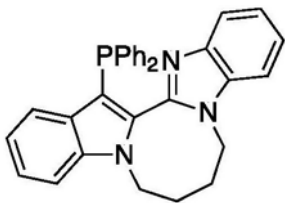
[0080] 在100毫升圆底烧瓶中,称入1.37克7,8-二氢-6H-苯并[4',5']咪唑并[2',1':3,4][1,4]二氮杂并[1,2-a]吡啶中间体(5mmol),加入20毫升四氢呋喃,搅拌均匀。随后在0℃冰水浴条件下缓慢加入已溶于10毫升四氢呋喃的0.99克N-溴代丁二酰亚胺(5.6mmol),将混合物在室温或25℃-50℃下完全搅拌反应30分钟以上直至反应完成。点板监测,当原料反应完全后,把混合物倒进20毫升冰水停止反应,加入20毫升二氯甲烷,再分三次各加入20毫升水和二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸镁干燥。将有机相浓缩后,经柱层析纯化得到15-溴-7,8-二氢-6H-苯并[4',5']咪唑并[2',1':3,4][1,4]二氮杂并[1,2-a]吡啶中间体1.53克,产率87%,可直接投入下步反应。

[0081] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,称入1.4克15-溴-7,8-二氢-6H-苯并[4',5']咪唑并[2',1':3,4][1,4]二氮杂并[1,2-a]吡啶(4mmol),在通氮气情况下加入10毫升新蒸四氢呋喃,搅拌均匀。混合物冰冷至-78℃下加入正丁基锂(6.4mmol),反应0.5-2小时。再加入已混合的0.85毫升二苯基氯化膦(4.6mmol)和15毫升新蒸四氢呋喃。慢慢升至室温反应12-48小时。减压抽走所有溶液,用冷乙醇/甲醇混合物洗两次,或经柱层析纯化得出白色粉末状纯产物15-(二苯膦基)-7,8-二氢-6H-苯并[4',5']咪唑并[2',1':3,4][1,4]二氮杂并[1,2-a]吡啶0.64克,产率35%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ2.53(t,J=6.4Hz,3H)4.28(t,J=6.4Hz,3H)6.90(d,J=8.0Hz,1H),7.00(t,J=8.0Hz,3H),7.25-7.51(m,15H),7.93(d,J=8.0Hz,1H)。

[0082] 实施例五

[0083] 一种吡啶咪唑基磷配体,其结构如下式所示的16-(二苯膦基)-6,7,8,9-四氢苯并[4',5']咪唑并[2',1':3,4][1,4]二氮杂并[1,2-a]吡啶,

[0084]



[0085] 所述16-(二苯膦基)-6,7,8,9-四氢苯并[4',5']咪唑并[2',1':3,4][1,4]二氮杂并[1,2-a]吡啶的制备方法为:

[0086] 在经氮气抽排的250毫升三口瓶中,称入2.33克(1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(10mmol),加入50毫升二甲基甲酰胺,搅拌均匀。随后加入5.32克氢氧化钾(95mmol)在室温下完全搅拌均匀反应2-36小时,随着大部份的氢氧化钾溶解,形成浓稠混浊的溶液,加入2.39毫升1,4-二溴丁烷(20mmol),在室温下反应18-24小时。点板监测,当原料反应完全后,停止反应,向体系中加入40毫升水和30毫升二氯甲烷,再分三次各加入30毫升二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸镁干燥。将有机相浓缩后,经柱层析纯化得出6,7,8,9-四氢苯并[4',5']咪唑并[2',1':3,4][1,4]二氮杂并[1,2-a]吡啶中间体1.38克,产率48%,可直接投入下步反应。

[0087] 在100毫升圆底烧瓶中,称入1.29克6,7,8,9-四氢苯并[4',5']咪唑并[2',1':3,4][1,4]二氮杂并[1,2-a]吡啶(4.5mmol),加入20毫升四氢呋喃,搅拌均匀。随后在0℃冰水浴条件下缓慢加入已溶于10毫升四氢呋喃的0.85克N-溴代丁二酰亚胺(4.77mmol),将混合物在室温或25℃-50℃下完全搅拌反应30分钟以上直至反应完成。点板监测,当原料反应完全后,把混合物倒进20毫升冰水停止反应,加入20毫升二氯甲烷,再分三次各加入20毫升水和二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸镁干燥。柱层析纯化得到16-溴-6,7,8,9-四氢苯并[4',5']咪唑并[2',1':3,4][1,4]二氮杂并[1,2-a]吡啶中间体1.59克,产率97%,可直接投入下步反应。

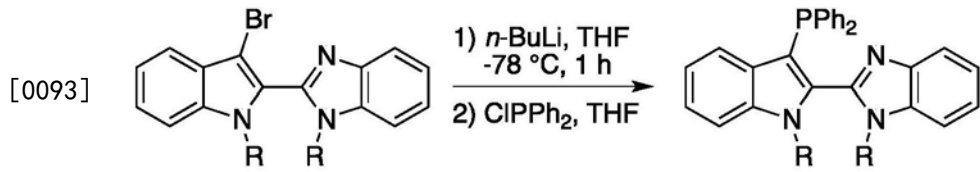
[0088] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,称入1.46克16-溴-6,7,8,9-四氢苯并[4',5']咪唑并[2',1':3,4][1,4]二氮杂并[1,2-a]吡啶(4mmol),在通氮气情况下加入10毫升新蒸四氢呋喃,搅拌均匀。混合物冰冷至-78℃下加入正丁基锂(8mmol),反应0.5-2小时。再加入已混合的1.48毫升二苯基氯化膦(8mmol)和15毫升新蒸四氢呋喃。慢慢升至室温反应12-48小时。减压抽走所有溶液,用冷乙醇/甲醇混合物洗两次,或经柱层析纯化得出白色粉末状纯产物16-(二苯膦基)-6,7,8,9-四氢苯并[4',5']咪唑并[2',1':3,4][1,4]二氮杂并[1,2-a]吡啶1.04克,产率55%。¹HNMR(400MHz,CDC1₃) δ 2.10-2.20(m,4H),4.00-4.19(m,4H),7.05-7.41(m,16H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.88(dd,J=6.4Hz,3.2Hz,1H)。

[0089] 实施例六

[0090] 一种吡啶咪唑基磷配体,其结构如下表1所示的2-(3-(二苯膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑。

[0091] 所述2-(3-(二苯膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑的制备方法为:

[0092] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,称入1-烷基-2-(1-烷基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(8mmol),在通氮气情况下加入20毫升新蒸四氢呋喃,搅拌均匀。混合物冰冷至-78℃下加入正丁基锂(8.8-20mmol),反应0.5-2小时。再加入已混合的1.58毫升二苯基氯化膦(8.8-20mmol)和5-20毫升新蒸四氢呋喃。慢慢升至室温反应12-48小时。减压抽走所有溶液,用冷乙醇/甲醇混合物洗两次,得出白色粉末状纯产物2-(3-(二苯膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑,反应式如下所示,分离收率如下表1。



[0094] 本发明实施例所述2-(3-(二苯膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并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。

[0095] 表1

[0096]	序号	原料 (中间体)	产物 (膦配体)	分离产率
	1			71%
	2			10%
[0097]	3			26%
	4			35%
	5			55%

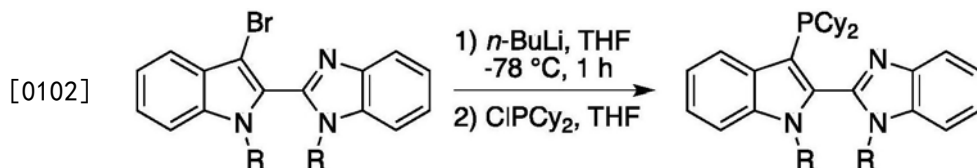
[0098] 实施例七

[0099] 一种吡啶咪唑基膦配体,其结构如下表2所示的2-(3-(环己基膦)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑。

[0100] 所述2-(3-(环己基膦)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑的制备方法为:

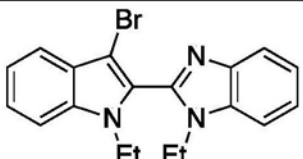
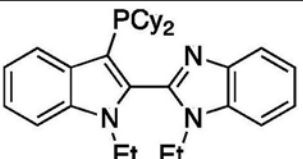
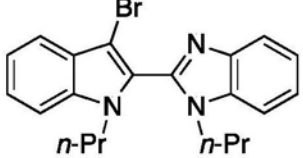
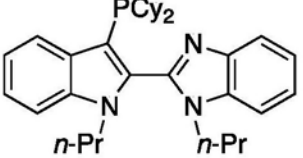
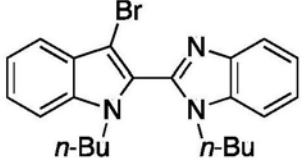
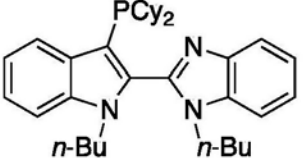
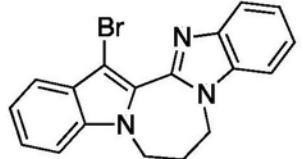
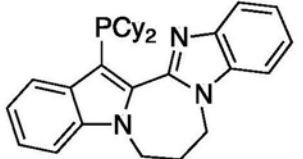
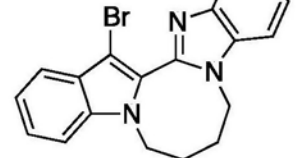
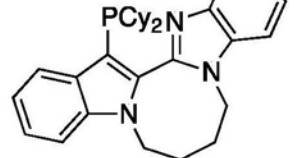
[0101] 在经氮气抽排的100毫升三口瓶中,称入1-烷基-2-(1-烷基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(8mmol),在通氮气情况下加入20毫升新蒸四氢呋喃,搅拌均匀。混合物冰冷至-78°C下加入正丁基锂(8.8-20mmol),反应0.5-2小时。再加入已混合的1.58毫升环己基氯化膦(8.8-20mmol)和5-20毫升新蒸四氢呋喃。慢慢升至室温反应12-48小时。减压抽走所有溶液,用冷乙醇/甲醇混合物洗两次,得出白色粉末状纯产物2-(3-(环己基膦)-N-烷基-

1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑,反应式如下所示,分离收率如下表2,其中,所述1-烷基-2-(1-烷基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑可按上述实施例所述方法制备获得。



[0103] 2-(3-(环己基膦)-N-烷基吡啶-2-基)-N-烷基-苯并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。

[0104] 表2

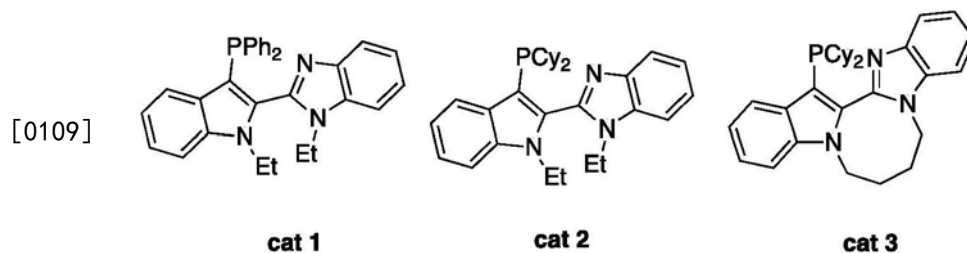
序号	原料 (吡啶中间体)	产物 (吡啶膦配体)	分离产率
1			87%
2			19%
3			34%
4			40%
5			58%

[0106] 其中, R^1, R^2, R^4 及 R^5 为其他烷基取代, R^3 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。(2-二取代膦苯基)-1-烷基-吡啶骨架膦配体的合成, 用1-烷基-2-(1-烷基-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑和相应的烷基溴化物和二取代氯膦为原料, 可按实例一、实例二、实例三、实例四、实例五、实例六相同的方法合成。

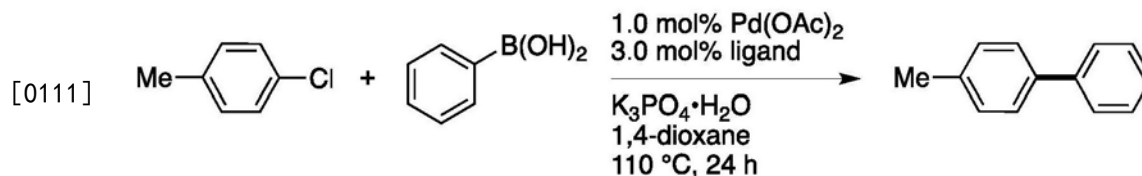
[0107] 实施例八: 2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并咪唑膦配体在催化铃木(Suzuki)交叉偶联反应中的应用。

[0108] 7-1、本发明实施例中2-(3-(二取代膦基)-N-烷基-1H-吡啶-2-基)-N-烷基-苯并

咪唑磷配体的几种代表性催化剂,结构如下式cat1-3所示,催化铃木(Suzuki)交叉偶联反应。



[0110] 在20mL Schlenk管中,加入醋酸钯(0.0112克,0.05mmol)和磷配体(钯:磷配体比量为5.0mol%:15.0mol%),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5mL新蒸馏的1,4-二恶烷,在室温下边加边搅拌均匀10分钟以形成钯络合物。在另一支Schlenk管中加入磷酸三钾一水合物(3.0mmol)和苯硼酸(1.5mmol),随后在真空氮气来回3次循环交换后,利用气密针筒在之前准备的储备溶液中抽出所需剂量的钯络合物溶液(例:1.0mol%=1.0mL)至此受氮气保护的Schlenk管中,然后在通氮气的情况下加入4-氯甲苯(1.0mmol),最后加入新蒸馏的1,4-二恶烷至总溶液份量为3mL,密封后在室温下连续搅拌5分钟。然后将Schlenk管置于预热110°C的油浴中反应24小时。在反应完成后,将反应管冷却至室温,停止反应,向体系加入约10毫升乙酸乙酯以及十二烷(1.0mmol),将有机层进行气相色谱分析,并检测确定物质的产率。其中,上述铃木(Suzuki)交叉偶联反应中,反应式如下所示,催化剂磷配体及产率情况如下表3所示。



[0112] 表3

[0113]

序号	催化剂磷配体	产率(%)
1	cat 1	63
2	cat 2	94
3	cat 3	93

[0114] 从表3中可以看出各种2-(3-(二取代磷基)-N-烷基-1H-咪唑-2-基)-N-烷基-苯并咪唑磷配体都能很好的催化这个反应。

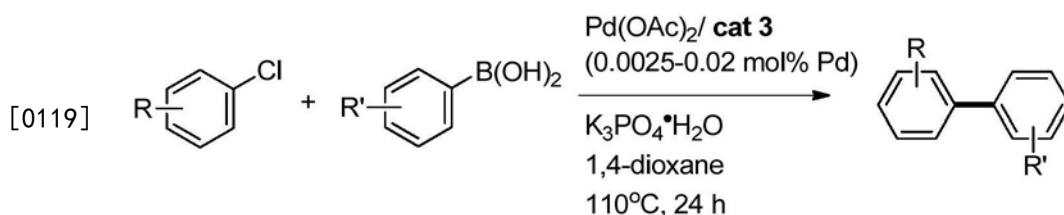
[0115] 7-2、2-(3-(二苯磷基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基)-N-乙基-苯并咪唑催化的芳基氯化物与芳基硼酸的交叉偶联反应

[0116] 低催化量:0.0025-0.02mol%

[0117] 在50mL Schlenk管中,加入醋酸钯(0.0045克,0.02mmol)和磷配体(钯:磷配体比量为2.0mol%:6.0mol%),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8mL新蒸馏的1,4-二恶烷,在室温下边加边搅拌均匀10分钟以形成钯络合物。在另一支Schlenk管中在真空氮气来回3次循环交换后,利用气密针筒在之前准备的储备溶液中

抽出0.1mL钯络合物溶液至此受氮气保护的Schlenk管中,然后在通氮气的情况下加入新蒸馏的1,4-二恶烷至总溶液份量为10mL。

[0118] 在另一支Schlenk管中加入磷酸三钾一水合物(3.0mmol)和芳基硼酸(1.5mmol),随后在真空氮气来回3次循环交换后,利用气密针筒在之前准备的储备溶液中抽出所需剂量的钯络合物溶液(0.0025mol%=0.1mL或0.005 mol%=0.2mL或0.01mol%=0.4mL或0.02mol%=0.8mL)至此受氮气保护的Schlenk管中,然后在通氮气的情况下加入芳基氯化物(1.0mmol),最后加入新蒸馏的1,4-二恶烷至总溶液份量为3mL,密封后在室温下连续搅拌5分钟。然后将Schlenk管置于预热60-120°C的油浴中反应18-24小时。在反应完成后,将反应管冷却室温,停止反应,向体系加入约10毫升乙酸乙酯,将有机层进行气相色谱分析。其后再分三至四次各加入约10毫升乙酸乙酯萃取,合并有机相,在减压下浓缩后硅胶柱层析,得交叉偶联产物。其中,所述铃木(Suzuki)交叉偶联反应的反应式如下所示,原料、产物、钯用量和分离产率如下表4所示。

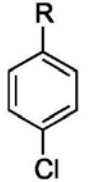
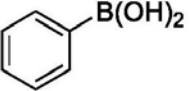
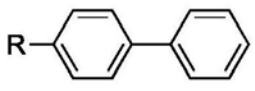
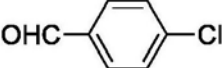
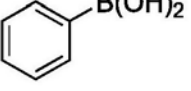
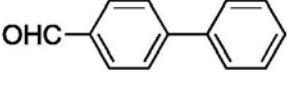
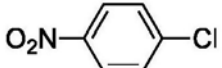
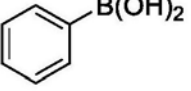
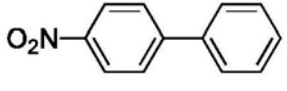
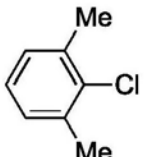
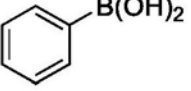
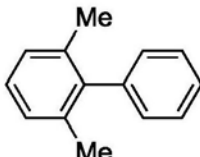
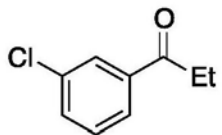
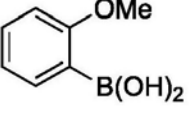
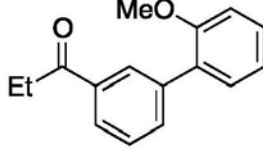
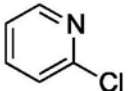
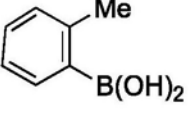
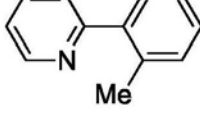
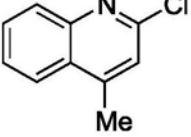
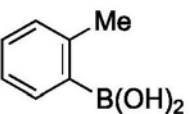
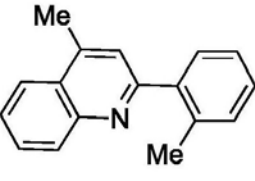

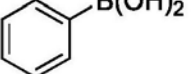
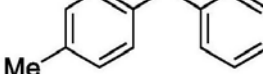


[0120] 表4

[0121]

序号	原料	芳基硼酸	产物	钯用量 (mol%)	分离 产率 (%)
----	----	------	----	---------------	-----------------

[0122]

1		R = Me R = OMe R = C(O)Me			0.01	99
2					0.01	93
3					0.01	99
4					0.01	91
5					0.005	93
6					0.0025	99
7					0.01	98
8					0.005	81
9					0.02	85
10					0.02	96
11					0.0025	99
12					0.005	99
13					0.01	94

[0123] 催化量:0.1-0.6mol%

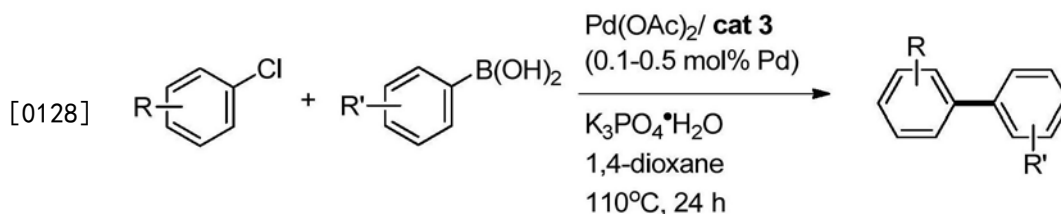
[0124] 在20mL Schlenk管中,加入醋酸钯(0.00224克,0.01mmol)和膦配体(钯:膦配体比量为1.0mol%:3.0mol%),再加入配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒,体系置换为氮气保护,加入5mL新蒸馏的1,4-二恶烷,在室温下边加边搅拌均匀10分钟以形成钯络合物。

[0125] 在另一支20mL Schlenk管中加入磷酸三钾一水合物(3.0mmol)和芳基硼酸(1.5mmol),随后在真空氮气来回3次循环交换后,利用气密针筒在之前准备的储备溶液中抽出所需剂量的钯络合物溶液(0.1mol%=0.5mL或0.2mol%=1mL或0.3mol%=1.5mL或其合适份量)至此受氮气保护的Schlenk管中,然后在通氮气的情况下加入芳基氯化物(1.0mmol),最后加入新蒸馏的1,4-二恶烷至总溶液份量为3mL,密封后在室温下连续搅拌5分钟。然后将Schlenk管置于预热60-120℃的油浴中反应18-24小时。在反应完成后,将反应管冷却室温,停止反应,向体系加入约10毫升乙酸乙酯,将有机层进行气相色谱分析。其后再分三至四次各加入约10毫升乙酸乙酯萃取,合并有机相,在减压下浓缩后硅胶柱层析。得交叉偶联产物。其中,所述铃木(Suzuki)交叉偶联反应的反应式如下所示,原料、产物、钯用

量和分离产率如下表5序号1-12所示。

[0126] 催化量:高于0.6mol%

[0127] 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1.0mol%:3.0mol%)或其合适份量,再加入配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒,在真空氮气来回3次循环交换后,加入1mL新蒸馏的1,4-二恶烷,在室温下边加边搅拌均匀10分钟以形成钯络合物。随后在通氮气的情况下加入磷酸三钾一水合物(3.0mmol),芳基硼酸(1.5mmol)和芳基氯化物(1.0mmol),最后加入新蒸馏的1,4-二恶烷至总溶液份量为3mL,密封后在室温下连续搅拌5分钟。然后将Schlenk管置于预热60-120°C的油浴中反应18-24小时。在反应完成后,将反应管冷却室温,停止反应,向体系加入约10毫升乙酸乙酯,将有机层进行气相色谱分析。其后再分三至四次各加入约10毫升乙酸乙酯萃取,合并有机相,在减压下浓缩后硅胶柱层析。得交叉偶联产物。其中,所述铃木(Suzuki)交叉偶联反应的反应式如下所示,原料、产物、钯用量和分离产率如下表5序号13所示。

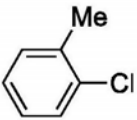
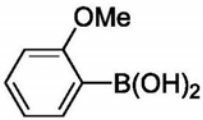
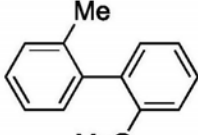
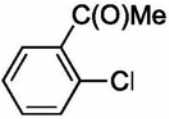
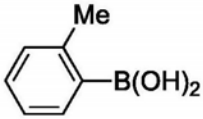
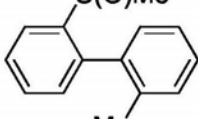
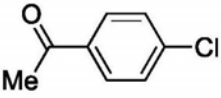
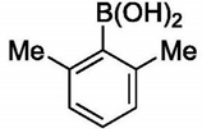
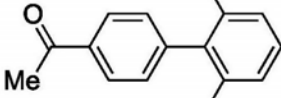
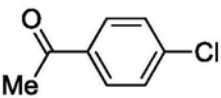
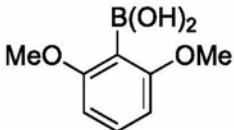
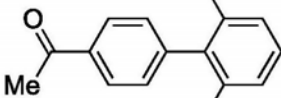
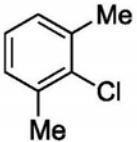
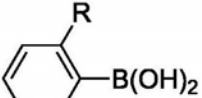
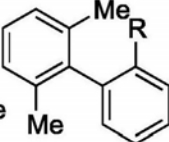
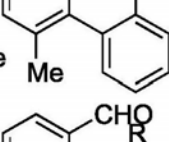
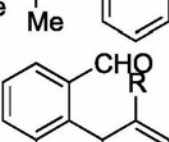
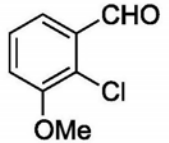
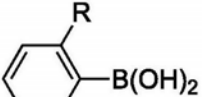
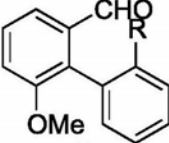
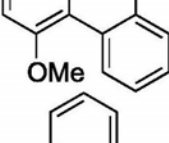
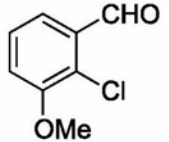
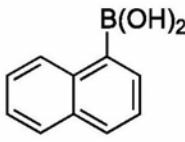
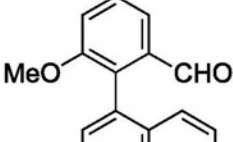
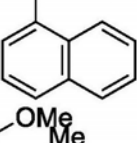
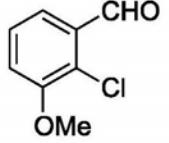
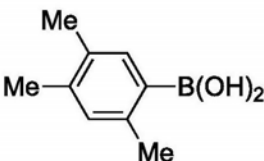
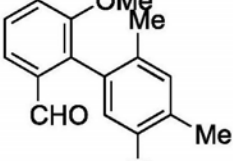
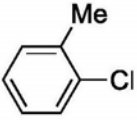
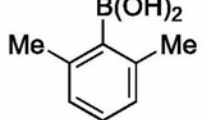
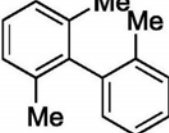


[0129] 表5

[0130]

序号	原料	芳基硼酸	产物	钯用量 (mol%)	分离产率 (%)
----	----	------	----	---------------	-------------

[0131]

1				0.1	94
2				0.1	96
3				0.1	83
4				0.2	99
5				0.1	96
6				0.2	92
7				0.1	99
8				0.1	97
9				0.2	69
10				0.1	94
11				0.3	93 (70 °C)
12				0.2	99
13				1.0	78

[0132] 由上述表4及表5可知,使用本发明实施例吡啶咪唑基磷配体用于铃木(Suzuki)交叉偶联反应,可以在保证分离产率的情况下,使得钯用量(mol%)大幅下降,在0.0025-1.0mol%之间,甚至可以低至0.0025mol%。

[0133] 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。