



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104327106 B

(45)授权公告日 2017.11.10

(21)申请号 201410505474.1

审查员 王超

(22)申请日 2014.09.26

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104327106 A

(43)申请公布日 2015.02.04

(73)专利权人 香港理工大学深圳研究院

地址 518057 广东省深圳市南山区科技园  
南区R2-A栋6楼

(72)发明人 邝福儿 周永健 苏秋铭 蔡珮盈

(74)专利代理机构 深圳市科吉华烽知识产权事

务所(普通合伙) 44248

代理人 王雨时 熊伟

(51)Int.Cl.

C07F 5/02(2006.01)

权利要求书1页 说明书7页

(54)发明名称

高位阻芳基硼酸酯类化合物的制备方法

(57)摘要

本发明公开了高位阻芳基硼酸酯类化合物的制备方法,包括步骤:在催化剂三(二亚苄基丙酮)二钯加膦配体的存在下(膦配体为3-二苯膦基-2-(2,6-二甲氧基苯基)-N-甲基吡啶),将芳基氯化物、联硼酸新戊二醇酯和添加剂乙酸铯加入1,4-二氧六环溶液中,100-130℃反应12-48小时,得到芳基硼酸酯化合物。本发明所用底物稳定、廉价易得,催化剂独特,制备简易,适合高位阻芳基氯化物的反应,体系可以兼容酯、醛、甲氧基等官能团的存在,大大的扩展了底物的范围。本发明所用催化体系稳定,催化活性高,适用范围广,选择性好,反应条件温和。本发明制备的高位阻芳基硼酸酯类化合物可广泛应用于过渡金属催化的交叉偶联反应,从而制备各类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。

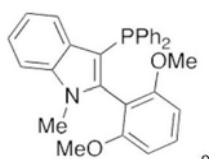
1. 高位阻芳基硼酸酯化合物的制备方法,其特征是,包括步骤:

A) 在催化剂三(二亚苄基丙酮)二钯0.005mmol和膦配体,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0.5mL新蒸馏的1,4-二氧六环,边加边搅拌均匀10分钟以形成钯络合物;B) 随后在通氮气的情况下加入2,6-二甲基氯苯0.5mmol,联硼酸新戊二醇酯0.6mmol和醋酸铯1.5mmol;最后加入1,4-二氧六环溶液1毫升,在室温下连续搅拌5分钟;C) 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,将反应管冷却室温,利用薄层层析检测芳基氯化物消耗完后,停止反应,向体系加入约10毫升水,再加入约10毫升乙酸乙酯,将有机层进行气相色谱分析;

D) 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,柱层析得产品2,6-二甲基苯硼酸新戊烷乙二醇酯;

其中A) 步骤中钯:膦配体比量为0.5mol%:4mol%;

所述膦配体为3-二苯膦基-2-(2,6-二甲氧基苯基)-N-甲基吡咯,其结构式为:



## 高位阻芳基硼酸酯类化合物的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于有机化学合成领域,尤其是涉及高位阻芳基硼酸酯类化合物的制备方法。

### 背景技术

[0002] 高位阻芳基硼酸酯是一类非常重要且具有广泛应用价值的有机合成中间。通过过渡金属催化的交叉偶联反应,该类化合物可以用来构建各种大位阻的联芳烃类化合物,这样一些联芳烃类化合物是许多药物、高生物活性天然产物合成中间体的重要结构单元。因此发展合成高位阻芳基硼酸酯类化合物的合成方法具有重要的意义。然而,此类化合物的制备到目前为止仍具有很大的挑战性。传统合成芳基硼酸酯的方法主要是采用芳基溴化物/碘化物的卤素与金属交换(如芳基镁或锂试剂)随后再与三烷基硼酸酯反应,这个过程反应条件苛刻而且不兼容很多敏感的官能团;芳基硼酸普遍很容易被水解造成硼源的损失;此外,上述合成的途径并不兼容相对廉价和使用广泛的芳基氯化物。因此,在这一领域上,不计其数的改进方法已经被提出和报道,其中,过渡金属催化的芳基卤化物硼化反应真正解决了以上传统合成中偶联组分的不足,并以互补的方式广泛应用于芳基硼酸酯的制备中。

[0003] 另外,由于大位阻的原因,高位阻的芳基卤化物硼化反应是非常难以实现的过程。虽然这方面已经有人做过初步的探索,但结果通常是产率较低、产物难以纯化、官能团兼容性差。Buchwald等采用钯和XPhos/SPhos的催化体系,虽然实现了将芳基氯化物应用于该催化反应中,但只有两个成功的例子。随后,邓等报道了单齿膦配体与钯前体的络合物能够应用于高位阻芳基溴化物的硼化反应上,然而,该反应体系并不适用于芳基氯化物。Sawamura等采用二氧化硅负载的膦二氧化硅-SMAP,它们能有效地催化芳基氯化物和溴化物的硼化反应。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种制备高位阻芳基硼酸酯类化合物的方法,该方法所用底物稳定、廉价易得,反应条件温和,底物适用范围广而且可以兼容酯、醛、甲氧基等官能团。

[0005] 为实现上述目的,本发明所采用的技术方案为:高位阻芳基硼酸酯化合物的制备方法:在催化剂三(二亚苄基丙酮)二钯加膦配体的存在下,将芳基氯化物/芳基溴化物、联硼酸新戊二醇酯和添加剂乙酸铯溶于二恶烷中,110-130℃反应12-48小时,得到芳基硼酸酯化合物。

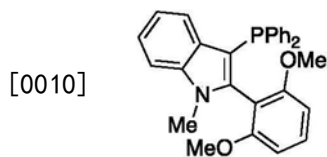
[0006] 上述催化剂三(二亚苄基丙酮)二钯和膦配体的物质量比为0.5-1.0:4.0-8.0,芳基氯化物、联硼酸新戊二醇酯和乙酸铯的物质量比为0.5:0.6:1.5。催化剂用量为0.5-2.0摩尔百分数。

[0007] 上述芳基氯化物为2,6-二甲基氯苯、2,4,6-三乙基氯苯、2,4,6-三异丙基氯苯、4-氯-3,5-二甲基苯甲醚、4-氯-3,5-二甲基苯基苄基醚、4-氯-3,5-二甲基乙酸苯酯、9-氯蒽、

10-氯-9-蒽甲醛、2-氯-3-甲氧基苯甲醛、2-氯-3-甲氧基苯甲酸乙酯、2-氯-3-(三氟甲基)苯甲醛、4-氯-3,5-二甲基甲磺酸苯酯、4-氯-3,5-二甲基对甲苯磺酸苯酯、1,4-二氯-2,3,5,6-四甲基苯。

[0008] 上述芳基溴化物为2,4,6-三乙基溴苯、2-溴-3,5-二叔丁基苯甲醚。

[0009] 上述膦配体为膦配体为3-二苯膦基-2-(2,6-二甲氧基苯基)-N-甲基吡咯,其结构式为:



[0011] 本发明具有以下优点:

[0012] 1. 催化剂吡咯类膦配体,对空气稳定,合成简便,且可大量制备;

[0013] 2. 所用底物稳定、廉价容易获得;

[0014] 3. 反应条件温和,所用催化剂用量低,反应容易放大,在合成上有实用价值。

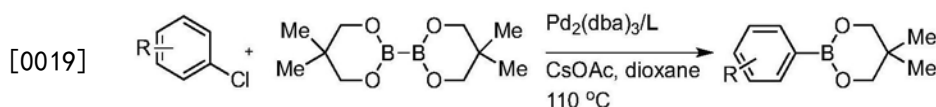
[0015] 为了扩大底物的范围以及降低此类反应的成本,我们采用了价廉的Ar-PPh<sub>2</sub>配体来实现氯代芳烃键形成反应。在温和的反应条件下我们实现了芳基氯化物的硼化反应,同时这个反应可以兼容酯、醛、甲氧基等官能团,大大的扩展了底物的范围,提高了该反应的实用性。

### 具体实施方式

[0016] 下面的实施例可以使本领域普通技术人员更全面的理解本发明,但不以任何方式限制本发明。

[0017] 实施例一:2,6-二甲基苯硼酸新戊烷乙二醇酯的合成

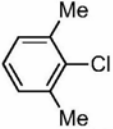
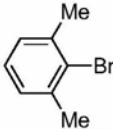
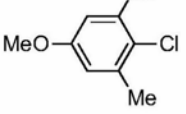
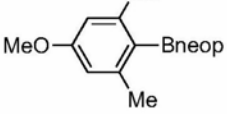
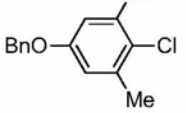
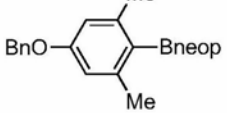
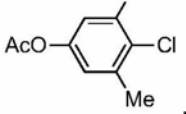
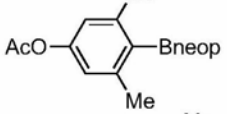
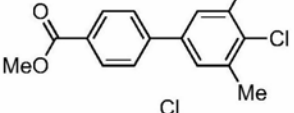
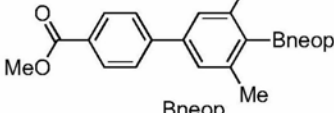
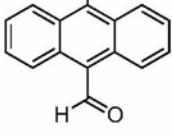
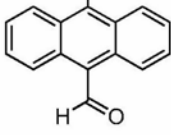
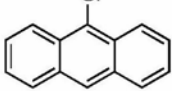
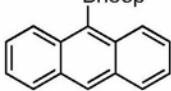
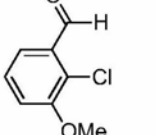
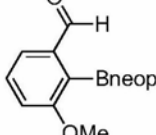
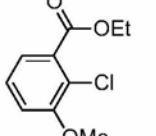
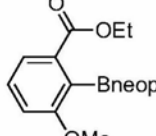
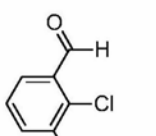
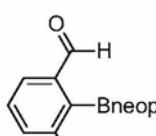
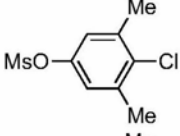
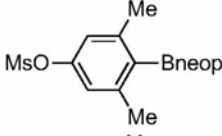
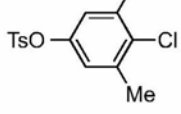
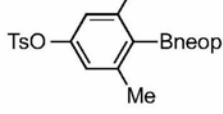
[0018] 在20mL Schlenk管中,加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0.0046克,0.005mmol)和膦配体(钯:膦配体比量为0.5mol%:4mol%),再加入配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒,体系置换为氮气保护,加入0.5mL新蒸馏的1,4-二氧六环,边加边搅拌均匀10分钟以形成钯络合物。随后在通氮气的情况下加入2,6-二甲基氯苯(0.5mmol),联硼酸新戊二醇酯(0.6mmol)和醋酸铯(1.5mmol)。最后加入1,4-二氧六环溶液(1毫升),在室温下连续搅拌5分钟。然后将Schlenk管置于预热110℃的油浴中反应24小时。在反应完成后,将反应管冷却室温,利用薄层层析检测芳基氯化物消耗完后,停止反应,向体系加入约10毫升水,再加入约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。柱层析得产品2,6-二甲基氯苯硼酸新戊烷乙二醇酯,分离产率如下表1。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ1.16(s,6H),2.47(s,6H),3.85(s,4H),7.01(d,J=7.4Hz,2H),7.17(d,J=7.6Hz,1H)。



[0020] 表1高位阻芳基氯化物的硼化反应

[0021] 

序号	原料(芳基氯化物)	产物(芳基硼酸酯)	分离产率(%)
----	-----------	-----------	---------

			95
			86
			73
			84
			89
			73
[0022]			80
			77
			72
			65
			85
			75

[0023] 实施例二：2,4,6-三甲基苯硼酸新戊烷乙二醇酯的合成

[0024] 在20mL Schlenk管中，加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0.0046克,0.005mmol)和配体

(钼:配体比量为1mol%:8mol%),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0.5mL新蒸馏的1,4-二氧六环,边加边搅拌均匀10分钟以形成钼络合物。随后在通氮气的情况下加入2,4,6-三乙基氯苯(0.5mmol),联硼酸新戊二醇酯(0.6mmol)和醋酸铯(1.5mmol)。最后加入1,4-二氧六环溶液(1毫升),在室温下连续搅拌5分钟。然后将舒仑克管置于预热110℃的油浴中反应24小时。在反应完成后,将反应管冷却室温,利用薄层层析检测芳基氯化物消耗完后,停止反应,向体系加入约10毫升水,再加入约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。柱层析得产品2,4,6-三乙基苯硼酸新戊烷乙二醇酯,分离产率如下表2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ1.19 (s, 6H), 1.32-1.36 (m, 9H), 2.69 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.78 (q, J=7.6Hz, 4H), 3.87 (s, 4H), 6.95 (s, 2H)。

[0025] 表2极高位阻芳基氯化物的硼化反应

序号	原料(芳基氯化物)	产物(芳基硼酸酯)	分离产率(%)
1			96
2			90

[0027] 实施例三:1,4-二硼酸新戊烷乙二醇酯-2,3,5,6-四甲基苯的合成

[0028] 在20mL Schlenk管中,加入三(二亚苄基丙酮)二钼(0.0092克,0.01mmol)和配体(钼:配体比量为1.0mol%:8.0mol%),再加入配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒,体系置换为氮气保护,加入0.5mL新蒸馏的1,4-二氧六环,边加边搅拌均匀10分钟以形成钼络合物。随后在通氮气的情况下加入1,4-二氯-2,3,5,6-四甲基苯(0.5mmol),联硼酸新戊二醇酯(1.2mmol)和醋酸铯(3.0mmol)。最后加入1,4-二氧六环溶液(1毫升),在室温下连续搅拌5分钟。然后将舒仑克管置于预热110℃的油浴中反应24小时。在反应完成后,将反应管冷却室温,利用薄层层析检测芳基氯化物消耗完后,停止反应,向体系加入约10毫升水,再加入约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。柱层析得产品1,4-二硼酸新戊烷乙二醇酯-2,3,5,6-四甲基苯,分离产率73%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ1.15 (s, 12H), 2.28 (s, 12H), 3.83 (s, 8H)。

[0029] 实施例四:2,4,6-三甲基苯硼酸新戊烷乙二醇酯的合成

[0030] 在20mL Schlenk管中,加入三(二亚苄基丙酮)二钼(0.0046克,0.005mmol)和配体(钼:配体比量为0.5mol%: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0.5mL新蒸馏的1,4-二氧六环,边加边搅拌均匀10分钟以形成钼络合物。随后在通氮气的情况下加入2,4,6-三甲基苯溴(0.5mmol),联硼酸新戊二醇酯(0.6mmol)和醋酸铯(1.5mmol)。最后加入1,4-二氧六环溶液(1毫升),在室温下连续搅拌5分钟。然后将舒仑克管置于预热110℃的油浴中反应30分钟。在反应完成后,将反应管冷却

室温,利用薄层层析检测芳基氯化物消耗完后,停止反应,向体系加入约10毫升水,再加入约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。柱层析得产品2,4,6-三甲基苯硼酸新戊烷乙二醇酯,分离产率95%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ1.15 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.43 (s, 6H), 3.84 (s, 4H), 6.84 (s, 2H)。

[0031] 实施例五:2,4-二叔丁基-6-甲氧基苯硼酸新戊烷乙二醇酯的合成

[0032] 在20mL Schlenk管中,加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0.018克,0.02mmol)和配体(钯:配体比量为2.0mol%:16.0mol%),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0.5mL新蒸馏的1,4-二氧六环,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2-溴-3,5-二叔丁基苯甲醚(0.5mmol),联硼酸新戊二醇酯(0.6mmol)和醋酸铯(1.5mmol)。最后加入1,4-二氧六环溶液(1毫升),在室温下连续搅拌5分钟。然后将舒伦克管置于预热110℃的油浴中反应4小时。在反应完成后,将反应管冷却室温,利用薄层层析检测芳基氯化物消耗完后,停止反应,向体系加入约10毫升水,再加入约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。柱层析得产品2,4-二叔丁基-6-甲氧基苯硼酸新戊烷乙二醇酯,分离产率80%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ1.16 (s, 6H), 1.32 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 3.76 (s, 4H), 3.82 (s, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.07 (s, 1H)。

[0033] 实施例六:温度为100℃反应

[0034] 在20mL Schlenk管中,加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0.0046克,0.005mmol)和膦配体(钯:膦配体比量为0.5mol%:4mol%),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0.5mL新蒸馏的1,4-二氧六环,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2,6-二甲基氯苯(0.5mmol),联硼酸新戊二醇酯(0.6mmol)和醋酸铯(1.5mmol)。最后加入1,4-二氧六环溶液(1毫升),在室温下连续搅拌5分钟。然后将Schlenk管置于预热100℃的油浴中反应24小时。在反应完成后,将反应管冷却室温,利用薄层层析检测芳基氯化物消耗完后,停止反应,向体系加入约10毫升水,再加入约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。柱层析得产品2,6-二甲基氯苯硼酸新戊烷乙二醇酯,分离收率82%。

[0035] 实施例七:温度为130℃反应

[0036] 在20mL Schlenk管中,加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0.0046克,0.005mmol)和膦配体(钯:膦配体比量为0.5mol%:4mol%),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0.5mL新蒸馏的1,4-二氧六环,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2,6-二甲基氯苯(0.5mmol),联硼酸新戊二醇酯(0.6mmol)和醋酸铯(1.5mmol)。最后加入1,4-二氧六环溶液(1毫升),在室温下连续搅拌5分钟。然后将Schlenk管置于预热130℃的油浴中反应24小时。在反应完成后,将反应管冷却室温,利用薄层层析检测芳基氯化物消耗完后,停止反应,向体系加入约10毫升水,再加入约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。柱层析得产品2,6-二甲基氯苯硼酸新戊烷乙二醇酯,分离收率92%。

[0037] 实施例八:反应时间是12小时的反应

[0038] 在20mL Schlenk管中,加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0.0046克,0.005mmol)和膦配体(钯:膦配体比量为0.5mol%:4mol%),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0.5mL新蒸馏的1,4-二氧六环,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2,6-二甲基氯苯(0.5mmol),联硼酸新戊二醇酯(0.6mmol)和醋酸铯(1.5mmol)。最后加入1,4-二氧六环溶液(1毫升),在室温下连续搅拌5分钟。然后将Schlenk管置于预热110℃的油浴中反应12小时。在反应完成后,将反应管冷却室温,利用薄层层析检测芳基氯化物消耗完后,停止反应,向体系加入约10毫升水,再加入约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。柱层析得产品2,6-二甲基氯苯硼酸新戊烷乙二醇酯,分离收率54%。

[0039] 实施例九:反应时间是48小时的反应

[0040] 在20mL Schlenk管中,加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0.0046克,0.005mmol)和膦配体(钯:膦配体比量为0.5mol%:4mol%),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0.5mL新蒸馏的1,4-二氧六环,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2,6-二甲基氯苯(0.5mmol),联硼酸新戊二醇酯(0.6mmol)和醋酸铯(1.5mmol)。最后加入1,4-二氧六环溶液(1毫升),在室温下连续搅拌5分钟。然后将Schlenk管置于预热110℃的油浴中反应48小时。在反应完成后,将反应管冷却室温,利用薄层层析检测芳基氯化物消耗完后,停止反应,向体系加入约10毫升水,再加入约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。柱层析得产品2,6-二甲基氯苯硼酸新戊烷乙二醇酯,分离收率96%。

[0041] 实施例十:催化剂和配体比例为1mol%:4mol%的反应

[0042] 在20mL Schlenk管中,加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0.0046克,0.005mmol)和膦配体(钯:膦配体比量为1mol%:4mol%),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0.5mL新蒸馏的1,4-二氧六环,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2,6-二甲基氯苯(0.5mmol),联硼酸新戊二醇酯(0.6mmol)和醋酸铯(1.5mmol)。最后加入1,4-二氧六环溶液(1毫升),在室温下连续搅拌5分钟。然后将Schlenk管置于预热110℃的油浴中反应24小时。在反应完成后,将反应管冷却室温,利用薄层层析检测芳基氯化物消耗完后,停止反应,向体系加入约10毫升水,再加入约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。柱层析得产品2,6-二甲基氯苯硼酸新戊烷乙二醇酯,分离收率88%。

[0043] 实施例十一:催化剂和配体比例为0.5mol%:8mol%的反应

[0044] 在20mL Schlenk管中,加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0.0046克,0.005mmol)和膦配体(钯:膦配体比量为0.5mol%:8mol%),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0.5mL新蒸馏的1,4-二氧六环,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2,6-二甲基氯苯(0.5mmol),联硼酸新戊二醇酯(0.6mmol)和醋酸铯(1.5mmol)。最后加入1,4-二氧六环溶液(1毫升),在室温下连续搅拌5分钟。然后



将Schlenk管置于预热110℃的油浴中反应24小时。在反应完成后,将反应管冷却室温,利用薄层层析检测芳基氯化物消耗完后,停止反应,向体系加入约10毫升水,再加入约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。柱层析得产品2,6-二甲基氯苯硼酸新戊烷乙二醇酯,分离收率75%。

[0045] 在本申请中,位阻上限设为两个叔丁基的芳基氯代物,这个代表大位阻的上限。其位阻大小的范围由大至2,6-二叔丁基芳基氯代物,小至2,6-二甲基芳基氯代物,芳基溴代物也如是。除实施例中所提及的5种具体的高位阻芳基硼酸酯类化合物,表一和表二已分别列举了其他一些采用本发明的合成工艺合成高位阻芳基硼酸酯类化合物,实验数据支持下我们可以把实施例的合成方法概括到其他高位阻芳基硼酸酯类化合物的应用上。