



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113402553 B

(45) 授权公告日 2023.06.16

(21) 申请号 202110644915.6

B01J 31/24 (2006.01)

(22) 申请日 2021.06.09

C07C 303/30 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07D 213/64 (2006.01)

申请公布号 CN 113402553 A

C07D 213/65 (2006.01)

(43) 申请公布日 2021.09.17

C07D 307/91 (2006.01)

(73) 专利权人 香港理工大学深圳研究院

C07D 333/56 (2006.01)

地址 518057 广东省深圳市南山区粤海街
道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

C07D 333/76 (2006.01)

(72) 发明人 苏秋铭 原安莹 吴珊珊 陈梓聪

C07C 309/65 (2006.01)

(74) 专利代理机构 深圳市君胜知识产权代理事
务所(普通合伙) 44268

C07B 37/04 (2006.01)

专利代理人 徐凯凯

(56) 对比文件

Andrew A. Tolmachev等.“3-
Phosphorylated N-Alkylindoles”.
《Heteroatom Chemistry》.1996, 第7卷(第6期),
第530页.

审查员 吕嘉敏

(51) Int. Cl.

权利要求书3页 说明书27页 附图1页

(54) 发明名称

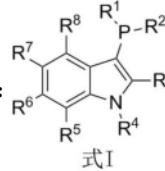
99%;应用于化学选择性交叉偶联反应中,发现了新的反应顺序C-Br>C-Cl>C-OTf。

一种2-烷基-吲哚骨架的膦配体及其制备方
法和应用

(57) 摘要

本发明公开了一种2-烷基-吲哚骨架的膦配
体及其制备方法和应用,所述2-烷基-吲哚骨架

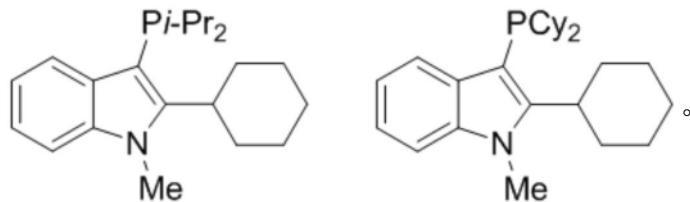
的膦配体结构式如下式I所示: 其



中,所述R¹、R²各自独立的选自烷基或芳基,所述R³选自烷基,所述R⁴选自烷基或芳基,所述R⁵、R⁶、R⁷、R⁸各自独立的选自氢、烷基、烷氧基、芳基或氟。所述2-烷基-吲哚骨架的膦配体,能与过渡金属如钯构成结构稳定的络合物,提高过渡金属如钯催化反应时的催化活性,且适用范围广,选择性好,反应条件温和。可广泛用于高难度的过渡金属催化的交叉偶联反应,包括多卤代三氟甲磺酸芳基酯的化学选择性铃木偶联反应;过渡金属催化剂的催化用量低至10ppm,分离收率高达

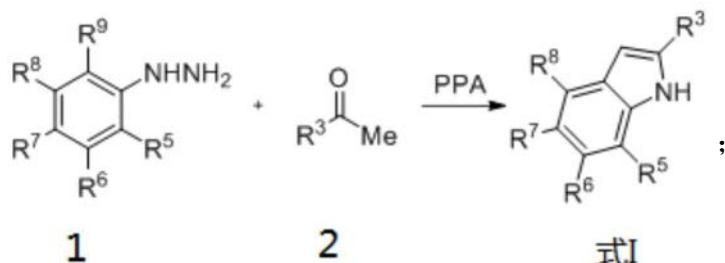
B
CN 113402553 B

1. 一种2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体, 其特征在于, 结构式如下式所示中的任意一种:

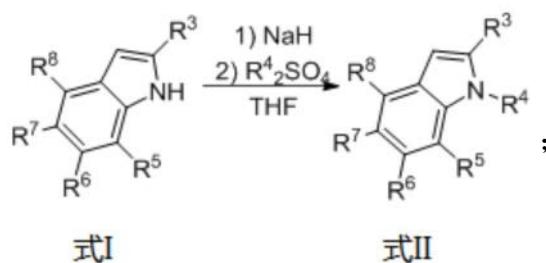


2. 一种如权利要求1所述的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的制备方法, 其特征在于, 包括以下步骤:

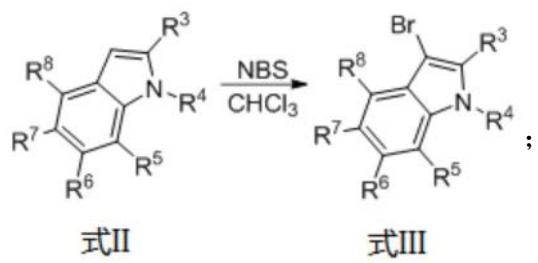
将烷基甲基酮和取代苯肼进行混合处理后, 加入多聚磷酸进行反应, 制备得到式I所示结构的2-烷基-1H-吲哚中间体, 其中, 取代苯肼为化合物1, 烷基甲基酮为化合物2;



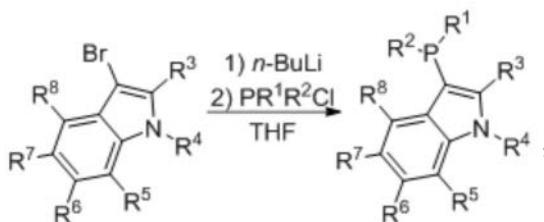
将所述2-烷基-1H-吲哚中间体和氢化钠、硫酸二烷基酯进行反应, 制备得到式II所示结构的2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体;



将所述2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体和N-溴代丁二酰亚胺进行反应, 制备得到式III所示结构的3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体;



将所述3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体和正丁基锂、二取代氯化膦进行反应, 制备得到式IV所示结构的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体;



式III

式IV

其中, R^1 、 R^2 独立的为异丙基、环己基中的一种, R^3 为环己基, R^4 为甲基, R^5 - R^9 均为H。

3. 根据权利要求2所述的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的制备方法, 其特征在于, 制备所述2-烷基-1H-吲哚中间体的具体步骤包括:

将烷基甲基酮与取代苯肼混合并搅拌, 然后加入多聚磷酸, 反应后得到第一混合液; 将所述第一混合液加热至80°C-85°C并保持45分钟, 然后加热至110°C并保持60分钟, 待反应完成后用乙醚进行萃取, 得到第一有机层; 将所述第一有机层进行干燥、浓缩后, 加载于短硅胶柱进行过滤, 并用乙酸乙酯/己烷混合物进行洗脱, 得到第一洗脱液; 之后对所述第一洗脱液进行浓缩蒸发, 得到第一固体产物; 将所述第一固体产物进一步洗涤、过滤、真空干燥后, 即得到2-烷基-1H-吲哚;

其中, 所述烷基甲基酮和取代苯肼的摩尔比为1:1.2。

4. 根据权利要求2所述的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的制备方法, 其特征在于, 制备所述2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体的具体步骤包括:

将2-烷基-1H-吲哚加入滴液漏斗, 之后加入四氢呋喃, 制成第二混合液; 在室温下将所述第二混合液滴加到含有氢化钠的四氢呋喃溶液中, 并搅拌1小时后制成第三混合液; 将硫酸二甲酯加入到所述第三混合液, 并搅拌过夜, 反应完成后得到第四混合液; 向所述第四混合液中缓慢滴加乙醇进行淬灭反应, 得到第五混合液; 所述第五混合液经减压浓缩, 并用乙酸乙酯萃取后得到第二有机层; 将所述第二有机层洗涤、干燥、浓缩后, 加载于短硅胶柱进行过滤, 并用乙酸乙酯/己烷混合物进行洗脱, 得到第二洗脱液; 之后对所述第二洗脱液进行浓缩蒸发后即得到2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体;

其中, 所述2-烷基-1H-吲哚中间体、氢化钠和硫酸二烷基酯摩尔比为1.0:(2.0-2.5):(2.0-2.5)。

5. 根据权利要求2所述的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的制备方法, 其特征在于, 制备所述3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体的具体步骤包括:

将2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体溶解于无水氯仿中, 制成第六混合液; 在0°C至-20°C条件下, 将N-溴代琥珀酰亚胺加入到所述第六混合液中, 待反应完成后制成第七混合液; 向所述第七混合液中加入乙酸乙酯和水, 待分层后得到第三有机层; 将所述第三有机层进行洗涤、干燥、浓缩后, 加载于短硅胶柱进行过滤, 并用乙酸乙酯/己烷混合物进行洗脱, 得到第三洗脱液; 之后对所述第三洗脱液进行浓缩蒸发后即得到3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体;

其中, 所述2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体和N-溴代丁二酰亚胺摩尔比为1.0:(1.0-1.05)。

6. 根据权利要求2所述的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的制备方法, 其特征在于, 制备所述2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的

具体步骤包括：

在氮气气氛下,将3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体溶解在新鲜蒸馏的 四氢呋喃中,制成第八混合液;在干冰/丙酮浴中将所述第八混合液冷却至-75°C至-80°C,并加入正丁基锂,在-78°C至-80°C条件下搅拌30分钟,制成第九混合液;之后向所述第九混合液中加入二取代氯化膦,升温至室温并搅拌过夜,反应完成后制成第十混合液;将所述第十混合液进行减压浓缩后洗涤,收集固体产物并进行真空干燥,即得到2-烷基-3- (二取代膦基) -1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体;

其中,所述3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吲哚、正丁基锂和二取代氯膦的摩尔比为1.0:(1.05-1.1):(1.1-1.2)。

7.一种如权利要求1所述的2-烷基-3- (二取代膦基) -1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的应用,其特征在于,将所述的2-烷基-3- (二取代膦基) -1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体作为钯催化剂的协效剂应用于化学选择性铃木偶联反应中。

8.根据权利要求7所述的2-烷基-3- (二取代膦基) -1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的应用,其特征在于,所述化学选择性铃木偶联反应为多卤代三氟甲磺酸芳基酯的化学选择性铃木偶联反应。

9.根据权利要求7所述的2-烷基-3- (二取代膦基) -1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的应用,其特征在于,所述化学选择性铃木偶联反应中,反应顺序为C-Br> C-Cl> C-OTf。

10.根据权利要求8所述的2-烷基-3- (二取代膦基) -1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的应用,其特征在于,所述2-烷基-3- (二取代膦基) -1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体使得钯金属催化剂在多卤代三氟甲磺酸芳基酯的化学选择性铃木偶联反应体系中的摩尔用量为10 ppm。

一种2-烷基-吲哚骨架的膦配体及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及有机化合物及合成技术领域,涉及一种2-烷基-吲哚骨架的膦配体及其制备方法和应用,尤其涉及一种2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚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通过亲电和亲核试剂之间的连接来构建碳-碳和碳-杂原子键,已成为有机合成中最高效的工具之一。在医药及工业领域中,芳基溴化物、芳基氯化物和芳基三氟甲磺酸酯是最广泛使用的亲电试剂,因此利用这些亲电试剂来选择性地合成多元化的芳基化合物具有相当重要的意义。在过渡金属催化的交叉偶联反应中,反应顺序多数是C-I>C-Br>C-OTf>C-Cl,但实际的化学选择性反应中,正确顺序预测是非常复杂的。催化剂、反应条件(如添加剂和溶剂的不同)、底物上的取代基的位置、大小、位阻、电性等的改变均会影响选择性反应的结果。

[0003] 而其中一种能操控高选择性反应的策略,就是通过改变催化剂或配体。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。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。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。其中,著名的膦配体,例如Fu,Beller,Buchwald,Hartwig和其他研究组的膦配体,均在钯催化的交叉偶联反应中提供了优秀的催化性能。

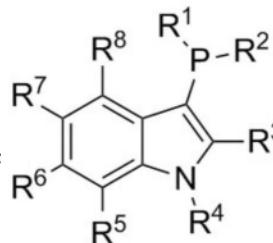
[0004] 然而,在这些有效的配体中,多数使用的是芳基作为配体底环,这也是一个有保证的结构特征。相反,用烷基作为底环的膦配体则受关注较少,并且未被开发。另外,当存在多个(假)卤化物时,如何有效地控制交叉偶联反应的选择性仍是一个具有挑战性的问题,报道很少。因此,设计合成易于制备、结构稳定、兼具催化活性和选择性的膦配体,并将其应用于催化交叉偶联反应中具有深远的意义。

发明内容

[0005] 鉴于上述现有技术的不足,本发明的目的在于提供一种2-烷基-吲哚骨架的膦配体及其制备方法和应用,旨在通过引入2位是烷基的吲哚骨架,设计合成易于制备、结构稳定、兼具催化活性和选择性的膦配体。

[0006] 本发明的技术方案如下:

[0007] 第一方面,本发明提供一种2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配



体,结构式如下式I所示:

式I ,

基,所述R³选自烷基,所述R⁴选自烷基或芳基,所述R⁵、R⁶、R⁷、R⁸各自独立的选自氢、烷基、烷氧基、芳基或氟。

[0008] 所述的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体,其中,所述R¹、R²各自独立的选自苯基、乙基、异丙基、叔丁基、1-金刚烷基、环戊基、环己基、邻甲苯基、对甲苯基、对甲氧苯基、对氟苯基、对三氟甲基苯基、3,5-二甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)苯基、1-萘基中的一种;所述R³选自C1-10的烷基、C3-10的环烷基、1-金刚烷基、三氟甲基中的一种;所述R⁴选自C1-C10的烷基、C3-10的环烷基、氧杂环、环氧烷基、烷氧基烷基、氧杂环烷基、苯基中的一种;所述R⁵、R⁶、R⁷、R⁸各自独立的选自氢、C1-10的烷基、C1-C10的烷氧基、苯基、氟、三氟甲基中的一种。

[0009] 所述的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体,其中,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,所述氧杂环包括四氢呋喃,所述环氧烷基包括环氧丙基,所述烷氧基烷基包括甲氧基甲基,所述氧杂环烷基包括四氢呋喃甲基,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。

[0010] 第二方面,本发明提供一种2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的制备方法,其中,包括以下步骤:

[0011] 将烷基甲基酮和取代苯肼进行混合处理后,加入多聚磷酸进行反应,制备得到2-烷基-1H-吲哚中间体;

[0012] 将所述2-烷基-1H-吲哚中间体和氢化钠、硫酸二烷基酯进行反应,制备得到2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体;

[0013] 将所述2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体和N-溴代丁二酰亚胺进行反应,制备得到3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体;

[0014] 将所述3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体和正丁基锂、二取代氯化膦进行反应,制备得到2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体。

[0015] 所述的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的制备方法,其中,制备所述2-烷基-1H-吲哚中间体的具体步骤包括:

[0016] 将烷基甲基酮与取代苯肼混合并搅拌,然后加入多聚磷酸,反应后得到第一混合液;将所述第一混合液加热至80℃-85℃并保持45分钟,然后加热至110℃并保持60分钟,待反应完成后用乙醚进行萃取,得到第一有机层;将所述第一有机层进行干燥、浓缩后,加载于短硅胶柱进行过滤,并用乙酸乙酯/己烷混合物进行洗脱,得到第一洗脱液;之后对所述第一洗脱液进行浓缩蒸发,得到第一固体产物;将所述第一固体产物进一步洗涤、过滤、真

空干燥后,即得到2-烷基-1H-吲哚;其中,所述烷基甲基酮和取代苯肼的摩尔比为1:1.2。

[0017] 所述的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的制备方法,其中,制备所述2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体的具体步骤包括:

[0018] 将2-烷基-1H-吲哚加入滴液漏斗,之后加入四氢呋喃,制成第二混合液;在室温下将所述第二混合液滴加到含有氢化钠的四氢呋喃溶液中,并搅拌1小时后制成第三混合液;将硫酸二甲酯加入到所述第三混合液,并搅拌过夜,反应完成后得到第四混合液;向所述第四混合液中缓慢滴加乙醇进行淬灭反应,得到第五混合液;所述第五混合液经减压浓缩,并用乙酸乙酯萃取后得到第二有机层;将所述第二有机层洗涤、干燥、浓缩后,加载于短硅胶柱进行过滤,并用乙酸乙酯/己烷混合物进行洗脱,得到第二洗脱液;之后对所述第二洗脱液进行浓缩蒸发后即得到2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体;其中,所述2-烷基-1H-吲哚中间体、氢化钠和硫酸二烷基酯摩尔比为1.0:(2.0-2.5):(2.0-2.5)。

[0019] 所述的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的制备方法,其中,制备所述3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体的具体步骤包括:

[0020] 将2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体溶解于无水氯仿中,制成第六混合液,并在0℃至-20℃条件下,将N-溴代琥珀酰亚胺分批加入到所述第六混合液中,待反应完成后制成第七混合液;向所述第七混合液中加入乙酸乙酯和水,待分层后即得到第三有机层;将所述第三有机层进行洗涤、干燥、浓缩后,加载于短硅胶柱进行过滤,并用乙酸乙酯/己烷混合物进行洗脱,得到第三洗脱液;之后对所述第三洗脱液进行浓缩蒸发后即得到3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体;其中,所述2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体和N-溴代丁二酰亚胺摩尔比为1.0:(1.0-1.05)。

[0021] 所述的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的制备方法,其中,制备所述2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的具体步骤包括:

[0022] 在氮气气氛下,将3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体溶解在新鲜蒸馏的四氢呋喃中,制成第八混合液;在干冰/丙酮浴中将所述第八混合液冷却至-75℃至-80℃,并逐滴加入正丁基锂,在-75℃至-80℃条件下搅拌20-30分钟,制成第九混合液;之后向所述第九混合液中加入二取代氯化膦,升温至室温并搅拌过夜,反应完成后制成第十混合液;将所述第十混合液进行减压浓缩后洗涤,收集固体产物并进行真空干燥,即得到2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体;其中,所述3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吲哚、正丁基锂和二取代氯膦的摩尔比为1.0:(1.05-1.1):(1.1-1.2)。

[0023] 第三方面,本发明提供一种2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的应用,将如前所述的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体作为过渡金属催化剂的协效剂应用于交叉偶联反应中。

[0024] 所述的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的应用,其中,所述交叉偶联反应包括多卤代三氟甲磺酸芳基酯的化学选择性铃木偶联反应。

[0025] 所述的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的应用,其中,所述交叉偶联反应中,反应顺序为C-Br>C-C1>C-OTf。

[0026] 所述的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的应用,其中,所述2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体使得过渡金属催化剂在多卤代三氟甲磺酸芳基酯的化学选择性铃木偶联反应体系中的摩尔用量为10ppm。

[0027] 有益效果:本发明提供的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体,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和选择性,特别是能适用于高难度的化学选择性反应中,包括多卤代三氟甲磺酸芳基酯的化学选择性铃木偶联反应(Chemoselective Suzuki reaction of polyhalogenated aryl triflates),过渡金属催化剂如钯催化剂的催化用量能低至10ppm,分离收率高达99%,而且适用范围广,选择性好,反应条件温和,还能同时兼容酯、酮、甲氧基等官能团。不仅如此,本发明提供的所述2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体引入了2位是烷基的吲哚骨架,应用于化学选择性Suzuki-Miyaura反应中,发现了新的反应顺序为C-Br>C-Cl>C-OTf。此外,本发明所述2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体,合成简便和直接,可大量制备且易于保存和处理;配体的结构和电荷性质易于调整和修饰;配体的适用范围广,催化活性高,所用催化剂的用量低,反应条件温和,且反应比例容易放大,在合成上有很高的实用价值。

附图说明

[0028] 图1为本发明实施例中一种2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的制备方法的流程示意图。

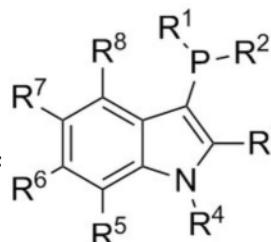
具体实施方式

[0029] 本发明提供一种2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体及其制备方法和应用,为使本发明的目的、技术方案及效果更加清楚、明确,以下对本发明进一步详细说明。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。

[0030] 需要说明的是,本申请的说明书和权利要求书及上述附图中的术语“包括”,意图在于覆盖不排他的包含,例如,包含了一系列步骤或单元的过程、方法、系统、产品或设备不必限于清楚地列出的那些步骤或单元,而是可包括没有清楚地列出的或对于这些过程、方法、产品或设备固有的其它步骤或单元;术语“第一”、“第二”、“第三”等仅用于区分不同的反应物质,而非对反应物质的数量、浓度、体积以及反应顺序等做任何限制性规定;还需要说明的是,在不冲突的情况下,本申请中的实施例及实施例中的特征可以相互组合。

[0031] 实施例中未注明具体实验步骤或条件者,按照本领域内的文献所描述的常规实验步骤或条件即可进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可通过市购获得的常规产品。实施例中未提及合成方法的化合物均为通过商业途径获得的原料产品。

[0032] 本发明实施例提供一种2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体,



其结构式如下式I所示：

式I

,

所述R³选自烷基,所述R⁴选自烷基或芳基,所述R⁵、R⁶、R⁷、R⁸各自独立的选自氢、烷基、烷氨基、芳基或氟。

[0033] 在一些实施方式中,所述R¹、R²各自独立的选自苯基、乙基、异丙基、叔丁基、1-金刚烷基、环戊基、环己基、邻甲苯基、对甲苯基、对甲氧苯基、对氟苯基、对三氟甲基苯基、3,5-二甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)苯基、1-萘基中的一种;所述R³选自C1-10的烷基、C3-10的环烷基、1-金刚烷基、三氟甲基中的一种;所述R⁴选自C1-C10的烷基、C3-10的环烷基、氧杂环、环氧烷基、烷氧基烷基、氧杂环烷基、苯基中的一种;所述R⁵、R⁶、R⁷、R⁸各自独立的选自氢、C1-10的烷基、C1-C10的烷氧基、苯基、氟、三氟甲基中的一种。

[0034] 在一些具体的实施方式中,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,所述氧杂环包括四氢呋喃,所述环氧烷基包括环氧丙基,所述烷氧基烷基包括甲氧基甲基,所述氧杂环烷基包括四氢呋喃甲基,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。

[0035] 本发明实施例提供的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体,能与过渡金属如钯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-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体与过渡金属如钯形成的催化体系,可制备多元化芳基类化合物,在天然产物和药物中间体的合成中有很大的应用潜力。

[0036] 不仅如此,本发明实施例制备的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体,其吲哚2位是烷基,在化学选择性Suzuki-Miyaura反应中,它先与氯(-Cl)反应,然后才与三氟甲磺酸氯酯(-OTf)反应,即底物中存在多个(假)卤化物时,其反应顺序为C-Br>C-Cl>C-OTf。

[0037] 在过渡金属如钯催化的交叉偶联反应中,各种芳基溴化物、芳基氯化物和芳基三氟甲磺酸酯是现时在制药、工业和常规合成中,被最广泛使用的亲电试剂。对于这些常用的亲电试剂,反应活性通常取决于其在钯催化剂(钯/配体)上进行的氧化加成步骤。对于目前绝大多数应用于交叉偶联反应中的钯催化剂而言,反应活性的通常顺序为C-I>C-Br>C-OTf>C-Cl。然而,单一的反应顺序在实际的合成路线中会带来很多限制,比如在芳基上引入卤基或羟基的位置通常受限于苯环的亲电取代定位效应,又比如目前的市售原料为了迎合单一的反应顺序,很多时候未能和合成路线一致,这些问题都会导致合成路线变得冗长,效率低下,而且生成许多化学废料。此外,在多样性的聚(伪)卤代芳烃的底物中,化学选择性有时会受到多种因素的影响,如底物本身的空间位阻和电性相差,令实际合成应用变得困难。而钯催化剂的反应活性,很大程度上取决于配体的特性,因此通过配体的设计和创新来改

变反应顺序,以符合实际应用的理想合成路径是非常有吸引力的。

[0038] 因此,本发明实施例的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体,提供了一个有别于常规的反应序列(C-Br>C-C1>C-OTf),能优先反应活性更低的芳基氯化物。而吲哚2位是苯环的膦配体(Phendole-Phos)应用在化学选择性Suzuki-Miyaura反应中时,反应顺序是C-Br>C-OTf>C-C1,与通常的反应顺序一致。这是因为,本发明实施例的膦配体是引入了烷基作为膦配体的底环,这有别于其他用于交叉偶联反应的以芳基为底环的膦配体。虽然膦配体的芳基底环能在催化反应中,通过芳基的π键和钯金属配位,有效稳定不饱和钯金属中心,促进反应发生,但生成了膦原子与π键络合的钯金属中心,反应顺序完全遵从常规的C-Br>C-OTf>C-C1。而通过机理研究发现,具有烷基底环的膦配体,烷基底环上的氢原子能和钯金属中心形成氢键,稳定不饱和钯金属中心,在和烷基的位阻效应协同下,提供了一个完全不同于芳基底环膦配体的钯催化中心,能优先反应活性更低的芳基氯化物,发生氧化加成反应,也因此提供了另一种高催化效能、高化学选择性且有别于常规的反应顺序C-Br>C-C1>C-OTf。

[0039] 本发明实施例还提供一种2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的制备方法,具体包括以下步骤:

[0040] S10、将烷基甲基酮和取代苯肼进行混合处理后,加入多聚磷酸进行反应,制备得到2-烷基-1H-吲哚中间体;

[0041] S20、将所述2-烷基-1H-吲哚中间体和氢化钠、硫酸二烷基酯进行反应,制备得到2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体;

[0042] S30、将所述2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体和N-溴代丁二酰亚胺进行反应,制备得到3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体;

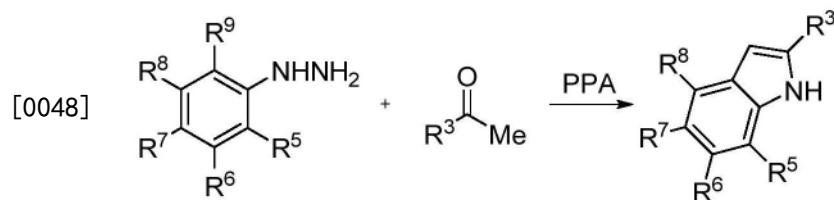
[0043] S40、将所述3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体和正丁基锂、二取代氯化膦进行反应,制备得到2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体。

[0044] 在一些实施方式中,步骤S10中,将烷基甲基酮和取代苯肼进行混合处理后,还可以加入多聚磷酸以及膦酸的混合物进行反应,制备得到2-烷基-1H-吲哚中间体。

[0045] 在一些实施方式中,步骤S10中,制备所述2-烷基-1H-吲哚中间体的具体步骤包括:

[0046] 将烷基甲基酮与取代苯肼混合并搅拌,然后加入多聚磷酸,反应后得到第一混合液;将所述第一混合液加热至80℃-85℃并保持45分钟,然后加热至110℃并保持60分钟,待反应完成后用乙醚进行萃取,得到第一有机层;将所述第一有机层进行干燥、浓缩后,加载于短硅胶柱进行过滤,并用乙酸乙酯/己烷混合物进行洗脱,得到第一洗脱液;之后对所述第一洗脱液进行浓缩蒸发,得到第一固体产物;将所述第一固体产物进一步洗涤、过滤、真空干燥后,即得到2-烷基-1H-吲哚。

[0047] 具体的,上述步骤的反应式如下所示:



[0049] 在一些具体的实施方式中,为了获得更好的反应效果,所述烷基甲基酮和取代苯肼的摩尔比优选为1:1.2。

[0050] 在一些具体的实施方式中,搅拌处理为室温搅拌处理。

[0051] 在一些实施方式中,当所述第一混合液加热反应结束后,还可以将混合液直接倒进冰水中,并加入乙醚萃取、分离;将有机相合并、浓缩后,经短硅胶柱进行过滤后得到高纯度的2-烷基-1H-吲哚中间体。

[0052] 在一些实施方式中,得到第一固体产物之后,还可以直接用甲醇/水进行重结晶,并用甲醇/水混合物进行洗涤。将固体产物过滤后进行真空干燥,得到2-烷基-1H-吲哚中间体。

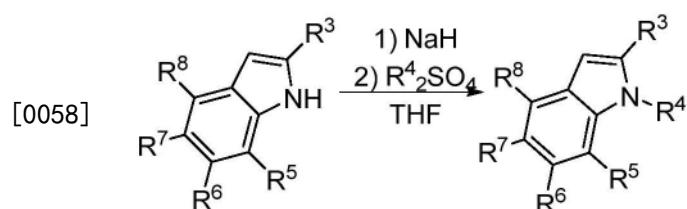
[0053] 在一些具体的实施方式中,步骤S10的详细步骤包括:

[0054] 将烷基甲基酮与取代苯肼混合并搅拌,然后加入多聚磷酸,在反应放热发生后,将混合物加热至85°C并在该温度下保持45分钟。然后将温度升至110°C,并将混合物在此温度下再保持1小时。反应完成后将混合物倒入冰水中并搅拌1小时。然后用乙醚进行萃取。用无水硫酸钠干燥合并后的有机层。将干燥后的有机层进行浓缩后,加载于短硅胶柱进行过滤,并用乙酸乙酯/己烷混合物进行洗脱。将洗脱液浓缩蒸发后得到固体产物。产物用冷己烷作进一步洗涤。将固体产物过滤后进行真空干燥,得到2-烷基-1H-吲哚。

[0055] 在一些实施方式中,步骤S20中,制备所述2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体的具体步骤包括:

[0056] 将2-烷基-1H-吲哚加入滴液漏斗,之后加入四氢呋喃,制成第二混合液;在室温下将所述第二混合液滴加到含有氢化钠的四氢呋喃溶液中,并搅拌1小时后制成第三混合液;将硫酸二甲酯加入到所述第三混合液,并搅拌过夜,反应完成后得到第四混合液;向所述第四混合液中缓慢滴加乙醇进行淬灭反应,得到第五混合液;所述第五混合液经减压浓缩,并用乙酸乙酯萃取后得到第二有机层;将所述第二有机层洗涤、干燥、浓缩后,加载于短硅胶柱进行过滤,并用乙酸乙酯/己烷混合物进行洗脱,得到第二洗脱液;之后对所述第二洗脱液进行浓缩蒸发后即得到2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体。

[0057] 具体的,上述步骤的反应式如下所示:



[0059] 在一些具体的实施方式中,为了获得更好的反应效果,所述2-烷基-1H-吲哚中间体、氢化钠和硫酸二烷基酯摩尔比优选为1.0:(2.0-2.5):(2.0-2.5)。

[0060] 在一些具体的实施方式中,氢化钠(60%分散在矿物油中)在使用前用无水己烷洗涤以除去矿物油。

[0061] 在一些具体的实施方式中,可利用额外的四氢呋喃对滴液漏斗进行冲洗,并加入到第三混合液中。

[0062] 在一些实施方式中,经薄层层析检测底物全消耗后,还可以向第四混合液中加入水停止反应,并加入乙酸乙酯萃取、分离,以硫酸钠干燥后浓缩有机相,并经柱层析纯化得

到2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体。

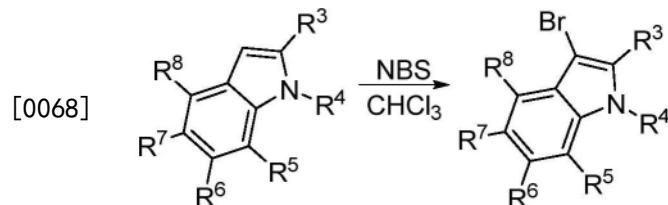
[0063] 在一些具体的实施方式中,步骤S20的详细步骤包括:

[0064] 将2-烷基-1H-吲哚和加入滴液漏斗,加入四氢呋喃后制成溶液后,在室温下将该溶液滴加到含有氢化钠的四氢呋喃溶液中。氢化钠(60%分散在矿物油中)在使用前用无水己烷洗涤以除去矿物油。溶液滴加完成后,利用额外的四氢呋喃对滴液漏斗进行冲洗,并加入到反应混合物中。反应混合物在室温搅拌1小时后,将硫酸二甲酯加入到反应混合物中,并将反应混合物搅拌过夜。反应完成后,缓慢滴加乙醇进反应混合物中淬灭反应,然后把反应混合物减压浓缩。浓缩后的混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水对有机层进行洗涤。用无水硫酸钠对有机层进行干燥处理,然后浓缩。将浓缩混合物加载于短硅胶柱上并用乙酸乙酯/己烷混合物为洗脱剂。将洗脱液浓缩蒸发后得到2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体。

[0065] 在一些实施方式中,步骤S30中,制备所述3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体的具体步骤包括:

[0066] 将2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体溶解于无水氯仿中,制成第六混合液,并在0℃至-20℃条件下,将N-溴代琥珀酰亚胺分批加入到所述第六混合液中,待反应完成后制成第七混合液;向所述第七混合液中加入乙酸乙酯和水,待分层后即得到第三有机层;将所述第三有机层进行洗涤、干燥、浓缩后,加载于短硅胶柱进行过滤,并用乙酸乙酯/己烷混合物进行洗脱,得到第三洗脱液;之后对所述第三洗脱液进行浓缩蒸发后即得到3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体。

[0067] 具体的,上述步骤的反应式如下所示:

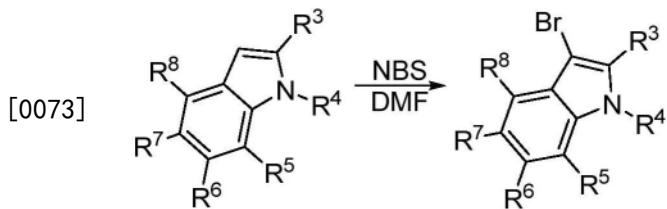


[0069] 在一些具体的实施方式中,为了获得更好的反应效果,所述2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体和N-溴代丁二酰亚胺摩尔比为1.0:(1.0-1.05)。

[0070] 在一些具体的实施方式中,将N-溴代琥珀酰亚胺分批加入到所述第六混合液中后,在0℃至-20℃条件下搅拌1-2小时。

[0071] 值得注意的是,在另一些实施方式中,步骤S30中,制备所述3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体,还可以通过将所述2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体溶于无水二甲基甲酰胺中,在0℃下以1:1.05的比例加入已混合的N-溴代丁二酰亚胺和无水二甲基甲酰胺的溶液,在室温下搅拌2小时。当反应结束后,把混合物倒进冰水中,并加入二氯甲烷萃取和分离;然后将有机相加入大量水来洗净,将有机相合并及浓缩后,经柱层析纯化后得到3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吲哚中间体。

[0072] 具体的,上述步骤的反应式如下所示:



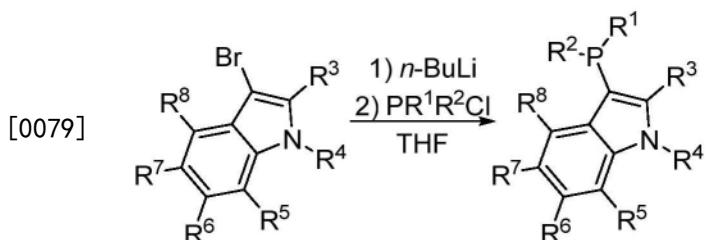
[0074] 在一些具体的实施方式中,步骤S30的详细步骤包括:

[0075] 将2-烷基-1-烷基-1H-吡唑中间体溶解于无水氯仿中,在0℃至-20℃下,将N-溴代琥珀酰亚胺分批加入该溶液中。经过GCMS分析确认反应完成后,将乙酸乙酯和水加入混合物中。将有机层分离后用水和盐水进行洗涤,然后用无水硫酸钠对有机层进行干燥处理后进行减压浓缩。将浓缩混合物加载于硅胶柱上,然后用乙酸乙酯/己烷洗脱。将洗脱液浓缩蒸发后得到3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吡唑中间体。

[0076] 在一些实施方式中,步骤S40中,制备所述2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吡唑骨架的膦配体的具体步骤包括:

[0077] 在氮气气氛下,将3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吡唑中间体溶解在新鲜蒸馏的四氢呋喃(THF)中,制成第八混合液;在干冰/丙酮浴中将所述第八混合液冷却至-75℃至-80℃,并逐滴加入正丁基锂,在-75℃至-80℃条件下搅拌20-30分钟,制成第九混合液;之后向所述第九混合液中加入二取代氯化膦,升温至室温并搅拌过夜,反应完成后制成第十混合液;将所述第十混合液进行减压浓缩后洗涤,收集固体产物并进行真空干燥,即得到2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吡唑骨架的膦配体。

[0078] 具体的,上述步骤的反应式如下所示:



[0080] 在一些具体的实施方式中,为了获得更好的反应效果,所述3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吡唑、正丁基锂和二取代氯化膦的摩尔比优选为1.0:(1.05-1.1):(1.1-1.2)。

[0081] 在一些优选的实施方式中,在干冰/丙酮浴中将所述第八混合液冷却至-78℃。

[0082] 在一些优选的实施方式中,将所述第十混合液进行减压浓缩后,依次用冷脱气甲醇/水混合物和冷脱气甲醇进行洗涤。

[0083] 在一些具体的实施方式中,步骤S40的详细步骤包括:

[0084] 在氮气气氛下,将3-溴-2-烷基-1-烷基-1H-吡唑中间体溶解在新鲜蒸馏的THF中。在干冰/丙酮浴中将溶液冷却至-78℃。用注射器逐滴加入正丁基锂(浓度经过滴定测定)到反应混合物中。反应混合物在-78℃至-80℃下搅拌30分钟后,加入二取代氯化膦。滴加完成后,反应混合物升温至室温并搅拌过夜。反应完成后,把反应液进行减压浓缩后,对浓缩混合物依次用冷脱气甲醇/水混合物和冷脱气甲醇进行洗涤。把固体产物过滤收集,并进行真空干燥后得到2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吡唑骨架的膦配体。

[0085] 本发明实施例提供的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吡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,合成简便和直接,总收率高,可大量制备且易

于保存和处理。

[0086] 本发明实施例还提供一种2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体的应用,将如前所述的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体作为过渡金属催化剂的协效剂应用于交叉偶联反应中。

[0087] 在一些具体的实施方式中,所述过渡金属催化剂为钯催化剂。

[0088] 本发明实施例提供的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体,能与钯构成结构稳定的络合物,从而提高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。

[0089] 在一些具体的实施方式中,所述交叉偶联反应包括但不限于多卤代三氟甲磺酸芳基酯的化学选择性铃木偶联反应。

[0090] 本发明实施例提供的所述2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体,可广泛用于高难度的过渡金属催化的交叉偶联反应,包括多卤代三氟甲磺酸芳基酯的化学选择性铃木偶联反应(Chemoselective Suzuki reaction of polyhalogenated aryl triflates),但不限于此。

[0091] 在一些具体的实施方式中,所述交叉偶联反应中,反应顺序为C-Br>C-C1>C-OTf。

[0092] 本发明实施例制备的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体,其吲哚2位是烷基,在化学选择性Suzuki-Miyaura反应中,它先与氯(-C1)反应,然后才与三氟甲磺酸氯酯(-OTf)反应,即底物中存在多个(假)卤化物时,其反应顺序为C-Br>C-C1>C-OTf。而对于目前绝大多数应用于交叉偶联反应中的钯催化剂而言,反应活性的顺序通常为C-I>C-Br>C-OTf>C-C1。然而,单一的反应顺序在实际的合成路线中会带来很多限制。因此,本发明实施例的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体,提供了一个有别于常规的反应顺序(C-Br>C-C1>C-OTf),能优先反应活性更低的芳基氯化物。而吲哚2位是苯环的膦配体(Phendole-Phos)应用在化学选择性Suzuki-Miyaura反应中时,反应顺序是C-Br>C-OTf>C-C1,与通常的反应顺序一致。这是因为,本发明的膦配体是引入了以烷基作为膦配体的底环,有别于其他用于交叉偶联反应中常见以芳基为膦配体的底环的膦配体。膦配体的芳基底环虽然能在催化反应中通过芳基的π键和钯金属配位,有效稳定不饱和钯金属中心,促进反应发生,但生成了膦原子与π键络合的钯金属中心,反应顺序完全依照常规的C-Br>C-OTf>C-C1。然而通过机理研究发现,具有烷基底环的膦配体,烷基底环上的氢原子能和钯金属中心形成抓氢键,稳定不饱和钯金属中心,在和烷基的位阻效应协同下,提供了一个完全有别于芳基底环膦配体的钯催化中心,优先反应活性更低的芳基氯化物,进行氧化加成反应,提供了另一种高催化效能、高化学选择性且有别于常规的反应顺序C-Br>C-C1>C-OTf。

[0093] 在一些实施方式中,所述2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体使得过渡金属催化剂在多卤代三氟甲磺酸芳基酯的化学选择性铃木偶联反应体系中的摩尔用量为10ppm。

[0094] 本发明实施例提供的所述2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体,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,特别是能适用于高难度的多卤代三氟甲磺酸芳基酯的化学选择性铃木偶联反应中,过渡金属催化剂如钯催化剂

的催化用量能低至10ppm,分离收率高达99%,对交叉偶联反应具有深远的意义。

[0095] 在本发明上述各实施例中,所述室温是指10℃-30℃的室内温度。

[0096] 下面通过具体实施例对本发明一种2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体及其制备方法和应用做进一步的解释说明:

[0097] 实施例1:2-环己基-3-(二异丙基膦基)-1-甲基-1H-吲哚的合成

[0098] 在100毫升圆底烧瓶中,将1-环己基乙烷-1-酮(11.58克,91.7毫摩尔)与苯肼(10.8毫升,110毫摩尔)混合并搅拌,然后加入100克多聚磷酸。在反应放热发生后,在室温下搅拌几分钟。将混合物加热至80℃并在该温度下保持45分钟。然后将温度升至110℃,并将混合物在此温度下再保持1小时。反应完成后将混合物倒入冰水中并搅拌1小时。把灰色固体产物过滤收集后,用甲醇/水中进行重结晶,分离得到白色固体。利用甲醇/水(8:2)对白色固体进行洗涤后,把白色固体过滤并进行真空干燥,得到2-环己基-1H-吲哚(12克,66%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.34-1.60 (m, 5H), 1.76-1.79 (m, 1H), 1.86-1.89 (m, 2H), 2.08-2.11 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.31 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.90 (s, 1H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 26.1, 26.3, 33.0, 37.4, 97.5, 110.4, 119.6, 119.9, 120.9, 128.7, 135.5, 145.1.

[0099] 将2-环己基-1H-吲哚(10.4克,52.5毫摩尔)加入滴液漏斗,加入250毫升四氢呋喃后制成溶液后,在室温下将该溶液滴加到含有2.5当量氢化钠(5.25克,131毫摩尔,60%矿物油分散体)的四氢呋喃溶液中。氢化钠(60%分散在矿物油中)在使用前用无水己烷(10毫升×3)洗涤以除去矿物油。溶液滴加完成后,利用额外的10毫升四氢呋喃对滴液漏斗进行冲洗,并加入到反应混合物中。反应混合物在室温搅拌1小时后,将硫酸二甲酯(12.4毫升,131毫摩尔)加入到反应混合物中,并将反应混合物搅拌过夜。反应完成后,缓慢滴加50毫升乙醇进反应混合物中淬灭反应,然后把反应混合物减压浓缩。浓缩后的混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水对有机层进行洗涤。用无水硫酸钠对有机层进行干燥处理,然后浓缩得到黄色固体。黄色固体用甲醇/水(9:1)混合物(60mL)洗涤并过滤,得到2-环己基-1-甲基-1H-吲哚(10.2克,91%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.44-1.56 (m, 5H), 1.82-1.85 (m, 1H), 1.91-1.94 (m, 2H), 2.07-2.09 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 6.29 (s, 1H), 7.11 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.1Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.7Hz, 1H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 26.2, 26.6, 29.4, 33.2, 35.9, 96.5, 108.7, 119.1, 119.8, 120.5, 127.9, 137.2, 146.7.

[0100] 将2-环己基-1-甲基-1H-吲哚(10.0克,47.0毫摩尔)溶解于无水氯仿(200毫升)中。在0℃下,将N-溴代琥珀酰亚胺(8.36克,47.0毫摩尔)分批加入该溶液中。搅拌30分钟后,混合物倒入短硅胶柱进行抽滤并用二氯甲烷洗脱。将洗脱液浓缩蒸发后,加入甲醇/水(9:1)混合物(90毫升),进行搅拌后得到白色固体。把固体过滤并进行真空干燥,得到3-溴-2-环己基-1-甲基-1H-吲哚(12.1克,89%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.36-1.46 (m, 3H), 1.79-1.88 (m, 3H), 1.89-1.98 (m, 2H), 2.07-2.16 (m, 2H), 2.99-3.06 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 7.17-7.29 (m, 3H), 7.52-7.55 (m, 1H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 25.9, 27.0, 30.6, 30.7, 37.0, 88.0, 109.0, 118.5, 120.0, 121.9, 127.4, 136.1, 140.8.

[0101] 在氮气气氛下,将3-溴-2-环己基-1-甲基-1H-吲哚(5.80克,20.0毫摩尔)溶解在新鲜蒸馏的THF(60毫升)中。在干冰/丙酮浴中将溶液冷却至-78℃。用注射器逐滴加入正丁

基锂(21.0毫摩尔)(浓度经过滴定测定)到反应混合物中。反应混合物在-78℃下搅拌30分钟后,加入氯二异丙基膦(3.34毫升,21.0毫摩尔)。滴加完成后,反应混合物升温至室温并搅拌过夜。反应完成后,把反应液进行减压浓缩后,对浓缩混合物90%脱气甲醇/水混合物(20毫升x3)和冷脱气甲醇(10毫升x3)洗涤。把固体产物过滤收集,并进行真空干燥后得到2-环己基-3-(二异丙基膦基)-1-甲基-1H-吲哚cat1(5.19克,79%)。¹H NMR(400MHz,C₆D₆)δ0.93-0.99(m,7H),1.16-1.49(m,10H),1.61-1.83(m,6H),2.54-2.63(m,2H),3.14(s,3H),7.03(d,J=8.2Hz,1H),7.18-7.24(m,2H),7.85(s,1H);¹³C NMR(100MHz,C₆D₆)δ21.0,21.1,21.8,22.1,24.1,26.0,27.1,30.6,31.2,37.2,37.4,103.2,103.3,109.3,119.6,120.9,121.2,130.2,130.3,138.5,153.1,153.5;³¹P NMR(162MHz,C₆D₆)δ-8.3.

[0102] 实施例2:2-环己基-3-(二环己基膦基)-1-甲基-1H-吲哚的合成

[0103] 2-环己基-1H-吲哚、2-环己基-1-甲基-1H-吲哚以及3-溴-2-环己基-1-甲基-1H-吲哚的制备方法同实施例1.

[0104] 在氮气气氛下,将3-溴-2-环己基-1-甲基-1H-吲哚(1.46克,5.0毫摩尔)溶解在新鲜蒸馏的THF(15毫升)中。在干冰/丙酮浴中将溶液冷却至-78℃。用注射器逐滴加入正丁基锂(5.25毫摩尔)(浓度经过滴定测定)到反应混合物中。反应混合物在-78℃下搅拌30分钟后,加入氯二环己基膦(1.16毫升,5.25毫摩尔)。滴加完成后,反应混合物升温至室温并搅拌过夜。反应完成后,把反应液进行减压浓缩后,对浓缩混合物90%脱气甲醇/水混合物(5毫升x3)和冷脱气甲醇(10毫升x3)洗涤。把固体产物过滤收集,并进行真空干燥后得到2-环己基-3-(二环己基膦基)-1-甲基-1H-吲哚cat2(1.33克,65%)。¹H NMR(400MHz,C₆D₆)δ1.07-2.11(m,31H),2.43-2.56(m,2H),3.17(s,3H),7.01-7.04(m,1H),7.19-7.24(m,2H),7.93-7.94(m,1H);¹³C NMR(100MHz,C₆D₆)δ26.0,26.4,26.97,27.05,27.1,30.7,32.1,32.5,32.7,34.2,37.3,37.5,102.3,109.3,119.7,120.9,121.1,130.6,135.6,138.6,146.0,146.7,153.3,153.7;³¹P NMR(162MHz,C₆D₆)δ-19.8.

[0105] 实施例3:2-环己基-3-(二苯基膦基)-1-甲基-1H-吲哚的合成

[0106] 2-环己基-1H-吲哚、2-环己基-1-甲基-1H-吲哚以及3-溴-2-环己基-1-甲基-1H-吲哚的制备方法同实施例1.

[0107] 在氮气气氛下,将3-溴-2-环己基-1-甲基-1H-吲哚(1.46克,5.0毫摩尔)溶解在新鲜蒸馏的THF(15毫升)中。在干冰/丙酮浴中将溶液冷却至-78℃。用注射器逐滴加入正丁基锂(5.25毫摩尔)(浓度经过滴定测定)到反应混合物中。反应混合物在-78℃下搅拌30分钟后,加入氯二苯基膦(0.940毫升,5.25毫摩尔)。滴加完成后,反应混合物升温至室温并搅拌过夜。反应完成后,把反应液进行减压浓缩后,对浓缩混合物90%脱气甲醇/水混合物(5毫升x3)和冷脱气甲醇(5毫升x3)洗涤。把固体产物过滤收集,并进行真空干燥后得到2-环己基-3-(二苯基膦基)-1-甲基-1H-吲哚cat3(1.71克,86%)。¹H NMR(400MHz,C₆D₆)δ1.04-1.35(m,3H),1.49-1.92(m,5H),1.93-2.44(m,2H),3.12(s,3H),3.36-3.73(m,1H),6.87-7.30(m,10H),7.54-7.76(m,4H);¹³C NMR(100MHz,C₆D₆)δ25.9,27.1,30.2,32.3,37.8,37.9,109.3,120.0,121.2,121.9,128.07,128.13,130.16,130.20,132.18,132.36,138.5,138.6,138.8,153.4,153.7;³¹P NMR(162MHz,C₆D₆)δ-30.7.

[0108] 实施例4:2-(1-金刚烷基)-3-(二环己基膦基)-1-甲基-1H-吲哚的合成

[0109] 将1-金刚烷基甲基酮(3.6克,20毫摩尔)与苯肼(2.4毫升,24毫摩尔)混合并搅拌,

然后加入磷酸(4毫升)后,再加入25克多聚磷酸。在反应放热发生后,在室温下搅拌几分钟。将混合物加热至85℃并在该温度下保持45分钟。然后将温度升至110℃,并将混合物在此温度下再保持1小时。反应完成后将混合物倒入冰水中并搅拌1小时。然后用乙醚进行萃取。用无水硫酸钠干燥合并后的有机层。将干燥后的有机层进行浓缩后,加载于短硅胶柱进行过滤,并用乙酸乙酯/己烷(1:9)混合物进行洗脱。将洗脱液浓缩蒸发后得到固体产物。产物用冷己烷作进一步洗涤。将固体产物过滤后进行真空干燥,得到2-(1-金刚烷基)-1H-吲哚(3.68克,74%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.85-2.19 (m, 15H), 6.33 (s, 1H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.39 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.05 (s, 1H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 28.4, 33.6, 36.7, 42.5, 96.2, 110.4, 119.4, 119.9, 120.9, 128.4, 135.4, 149.2.

[0110] 将2-(1-金刚烷基)-1H-吲哚(3.52克,14.0毫摩尔)加入滴液漏斗,加入42毫升四氢呋喃后制成溶液后,在室温下将该溶液滴加到含有2.5当量氢化钠(1.40克,35.0毫摩尔,60%矿物油分散体)的42毫升四氢呋喃溶液中。氢化钠(60%分散在矿物油中)在使用前用无水己烷(10毫升x 3)洗涤以除去矿物油。溶液滴加完成后,利用额外的5毫升四氢呋喃对滴液漏斗进行冲洗,并加入到反应混合物中。将反应混合物回流15分钟,然后在室温下搅拌15分钟后,将硫酸二甲酯(3.30毫升,35.0毫摩尔)加入到反应混合物中,并将反应混合物搅拌2小时。反应完成后,缓慢滴加10毫升乙醇进反应混合物中淬灭反应,然后把反应混合物减压浓缩。浓缩后的混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水对有机层进行洗涤。用无水硫酸钠对有机层进行干燥处理,然后浓缩。将浓缩混合物加载于硅胶柱上,然后用乙酸乙酯/己烷(1:50)洗脱。将洗脱液浓缩蒸发后得到固体产物。固体用甲醇/水(9:1)混合物(50毫升x1和25毫升x1)洗涤并过滤,得到白色固体状的2-(1-金刚烷基)-1-甲基-1H-吲哚(3.59克,97%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.87-2.20 (m, 15H), 3.97 (s, 3H), 6.34 (s, 1H), 7.11-7.33 (m, 3H), 7.61 (d, J=7.4Hz, 1H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 28.6, 32.8, 34.7, 36.8, 41.4, 98.2, 108.5, 119.2, 119.9, 120.8, 127.2, 138.6, 149.3.

[0111] 将2-(1-金刚烷基)-1-甲基-1H-吲哚(1.33克,5.0毫摩尔)溶解于无水氯仿(15毫升)中。在0℃下,将N-溴代琥珀酰亚胺(0.89克,5.0毫摩尔)分批加入该溶液中。搅拌30分钟后,将乙酸乙酯和水加入混合物中并分离有机层。有机层用水洗涤两次,然后用盐水洗涤。用无水硫酸钠对有机层进行干燥处理,然后浓缩。将浓缩混合物加载于硅胶柱上,然后用乙酸乙酯/己烷(1:50)洗脱。将洗脱液浓缩蒸发后得到白色固体状的2-(1-金刚烷基)-3-溴-1-甲基-1H-吲哚(1.54克,90%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.84-2.47 (m, 15H), 4.00 (s, 3H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.65 (d, J=7.8Hz, 1H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 28.6, 34.6, 36.6, 37.5, 41.5, 88.2, 108.7, 119.3, 120.0, 122.4, 128.1, 137.3, 141.3.

[0112] 在氮气气氛下,将2-(1-金刚烷基)-3-溴-1-甲基-1H-吲哚(1.38克,4.0毫摩尔)溶解在新鲜蒸馏的THF(12毫升)中。在干冰/丙酮浴中将溶液冷却至-78℃。用注射器逐滴加入正丁基锂(4.40毫摩尔)(浓度经过滴定测定)到反应混合物中。反应混合物在-78℃下搅拌30分钟后,加入氯二环己基膦(0.97毫升,4.40毫摩尔)。滴加完成后,反应混合物升温至室温并搅拌30分钟。反应完成后,把反应液进行减压浓缩后,对浓缩混合物95%脱气甲醇/水混合物(10毫升)和冷脱气甲醇(5毫升x3)洗涤。把固体产物过滤收集,并进行真空干燥后得到2-(1-金刚烷基)-3-(二环己基膦基)-1-甲基-1H-吲哚cat4(1.04克,57%)。¹H NMR (400MHz, C₆D₆) δ 1.01-1.41 (m, 8H), 1.49-1.82 (m, 17H), 2.08-2.15 (m, 5H), 2.58-2.70 (m,

7H), 3.40(s, 3H), 7.04-7.07(m, 1H), 7.22-7.24(m, 2H), 7.99-8.01(m, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, C_6D_6) δ 26.9, 27.3, 27.4, 27.6, 27.7, 29.4, 31.4, 31.5, 33.7, 34.0, 34.7, 35.9, 36.0, 37.0, 39.29, 39.32, 44.6, 44.7, 104.6, 104.8, 109.9, 119.8, 121.6, 121.8, 131.28, 131.33, 139.8, 155.4, 155.6; ^{31}P NMR (162MHz, C_6D_6) δ -15.9.

[0113] 实施例5:2-(1-金刚烷基)-3-(二异丙基膦基)-1-甲基-1H-吲哚的合成

[0114] 2-(1-金刚烷基)-1H-吲哚、2-(1-金刚烷基)-1-甲基-1H-吲哚以及2-(1-金刚烷基)-3-溴-1-甲基-1H-吲哚的制备方法同实施例4.

[0115] 在氮气气氛下, 将2-(1-金刚烷基)-3-溴-1-甲基-1H-吲哚(1.03克, 3.00毫摩尔)溶解在新鲜蒸馏的THF(9毫升)中。在干冰/丙酮浴中将溶液冷却至-78°C。用注射器逐滴加入正丁基锂(3.30毫摩尔)(浓度经过滴定测定)到反应混合物中。反应混合物在-78°C下搅拌30分钟后, 加入氯二异丙基膦(0.530毫升, 3.30毫摩尔)。滴加完成后, 反应混合物升温至室温并搅拌2小时。反应完成后, 把反应液进行减压浓缩后, 对浓缩混合物用冷脱气甲醇(5毫升x3)洗涤。把固体产物过滤收集, 并进行真空干燥后得到2-(1-金刚烷基)-3-(二异丙基膦基)-1-甲基-1H-吲哚cat5(0.940克, 82%)。 ^1H NMR (400MHz, C_6D_6) δ 0.95-1.00(m, 6H), 1.28-1.34(m, 6H), 1.65-1.68(m, 4H), 1.77-1.80(m, 3H), 1.94-2.06(m, 4H), 2.52-2.56(m, 4H), 2.74-2.82(m, 2H), 3.39(s, 3H), 7.07(d, J =7.7Hz, 1H), 7.20-7.28(m, 2H), 7.93(d, J =7.4Hz, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, C_6D_6) δ 22.1, 22.2, 22.9, 23.2, 25.4, 25.5, 28.9, 29.4, 34.7, 36.9, 37.0, 39.3, 41.6, 44.7, 44.8, 109.9, 119.7, 121.6, 121.9, 130.8, 130.9, 139.8, 155.1; ^{31}P NMR (162MHz, C_6D_6) δ -3.5.

[0116] 实施例6:2-(1-金刚烷基)-3-(二苯基膦基)-1-甲基-1H-吲哚的合成

[0117] 2-(1-金刚烷基)-1H-吲哚、2-(1-金刚烷基)-1-甲基-1H-吲哚以及2-(1-金刚烷基)-3-溴-1-甲基-1H-吲哚的制备方法同实施例4.

[0118] 在氮气气氛下, 将2-(1-金刚烷基)-3-溴-1-甲基-1H-吲哚(1.37克, 4.00毫摩尔)溶解在新鲜蒸馏的THF(20毫升)中。在干冰/丙酮浴中将溶液冷却至-78°C。用注射器逐滴加入正丁基锂(4.40毫摩尔)(浓度经过滴定测定)到反应混合物中。反应混合物在-78°C下搅拌30分钟后, 加入氯二苯基膦(0.810毫升, 4.40毫摩尔)。滴加完成后, 反应混合物升温至室温并搅拌2小时。反应完成后, 把反应液进行减压浓缩后, 对浓缩混合物用冷脱气甲醇(5毫升x3)洗涤。把固体产物过滤收集, 并进行真空干燥后得到2-(1-金刚烷基)-3-(二苯基膦基)-1-甲基-1H-吲哚cat6(0.860克, 48%)。 ^1H NMR (400MHz, C_6D_6) δ 1.60-1.63(m, 3H), 1.71-1.74(m, 3H), 1.94-1.99(m, 3H), 2.55-2.63(m, 6H), 3.42(s, 3H), 6.82(t, J =7.2Hz, 1H), 6.96-7.10(m, 8H), 7.25(d, J =8.0Hz, 1H), 7.65(t, J =6.8Hz, 4H); ^{13}C NMR (100MHz, C_6D_6) δ 29.3, 34.6, 36.7, 39.5, 39.6, 43.8, 43.9, 102.3, 102.4, 109.7, 120.1, 121.7, 123.3, 127.5, 128.4, 128.5, 132.1, 132.3, 138.9, 139.1, 140.1, 156.1, 156.4; ^{31}P NMR (162MHz, C_6D_6) δ -26.1.

[0119] 实施例7:2-(叔丁基)-3-(二环己基膦基)-1-甲基-1H-吲哚的合成

[0120] 将2-(叔丁基)-1H-吲哚(0.800克, 4.60毫摩尔)加入滴液漏斗, 加入15毫升四氢呋喃后制成溶液后, 在室温下将该溶液滴加到含有氢化钠(9.20毫摩尔, 60%矿物油分散体)的15毫升四氢呋喃溶液中。氢化钠(60%分散在矿物油中)在使用前用无水己烷(10毫升x3)洗涤以除去矿物油。溶液滴加完成后, 利用额外的5毫升四氢呋喃对滴液漏斗进行冲洗,

并加入到反应混合物中。将反应混合物在室温下搅拌1小时。,然后将混合物冷却至0℃,将硫酸二甲酯(1.10毫升,11.5毫摩尔)加入到反应混合物中,并将反应混合物搅拌过夜。反应完成后,缓慢滴加10毫升乙醇进反应混合物中淬灭反应,然后把反应混合物减压浓缩。浓缩后的混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水对有机层进行洗涤。用无水硫酸钠对有机层进行干燥处理,然后浓缩。将浓缩混合物加载于硅胶柱上,然后用乙酸乙酯/己烷洗脱。将洗脱液浓缩蒸发后得到2-(叔丁基)-1-甲基-1H-吲哚(0.80克,93%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ1.50(s,9H),3.90(s,3H),6.33(s,1H),7.09(t,J=7.4Hz,1H),7.19(t,J=8.2Hz,1H),7.28(d,J=8.2Hz,1H),7.56(d,J=7.8Hz,1H);¹³C NMR(100MHz,CDCl₃)δ30.2,32.3,98.0,108.6,119.3,119.9,120.8,127.2,138.6,149.1。

[0121] 将2-(叔丁基)-1-甲基-1H-吲哚(1.44克,7.70毫摩尔)溶解于无水氯仿(40毫升)中。在0℃下,将N-溴代琥珀酰亚胺(1.37克,7.70毫摩尔)分批加入该溶液中。反应完成后,混合物用水猝灭,然后用二氯甲烷萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠对有机层进行干燥处理,然后浓缩。浓缩物通过快速硅胶柱色谱纯化,得到浅黄色液体的3-溴-2-(叔丁基)-1-甲基-1H-吲哚(2.03克,99%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ1.70(s,9H),3.93(s,3H),7.20-7.24(m,1H),7.28-7.30(m,2H),7.63(d,J=7.8Hz,1H);¹³C NMR(100MHz,CDCl₃)δ31.5,34.0,34.4,88.0,108.7,119.3,120.1,122.5,128.0,137.3,141.9。

[0122] 在氮气气氛下,将3-溴-2-(叔丁基)-1-甲基-1H-吲哚(0.530克,2.00毫摩尔)溶解在新鲜蒸馏的THF(30毫升)中。在干冰/丙酮浴中将溶液冷却至-78℃。用注射器逐滴加入正丁基锂(2.20毫摩尔)(浓度经过滴定测定)到反应混合物中。反应混合物在-78℃下搅拌20分钟后,加入二环己基氯膦(0.560克,2.40毫摩尔)。滴加完成后,反应混合物升温至室温并搅拌过夜。反应完成后,把反应液进行减压浓缩后,对浓缩混合物用冷脱气甲醇(10毫升x3)洗涤。把白色固体产物过滤收集,并进行真空干燥后得到2-(叔丁基)-3-(二环己基膦基)-1-甲基-1H-吲哚cat7(0.360克,47%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ0.95-1.11(m,4H),1.14-1.23(m,2H),1.30-1.37(m,6H),1.48-1.54(m,2H),1.59-1.62(m,2H),1.70(s,9H),1.77-1.80(m,2H),1.98-2.05(m,2H),2.41-2.48(m,2H),3.91(s,3H),7.07(t,J=7.2Hz,1H),7.18(t,J=8.0Hz,1H),7.28(d,J=8.1Hz,1H),7.75(d,J=8.0Hz,1H);¹³C NMR(100MHz,CDCl₃)δ26.4,27.0,27.1,27.2,27.3,30.8,30.9,33.2,33.4,34.0,34.1,34.4,35.1,35.2,35.62,35.64,103.4,103.6,109.1,119.1,121.0,121.5,130.7,139.1,155.5,155.8;³¹P NMR(162MHz,CDCl₃)δ-15.1。

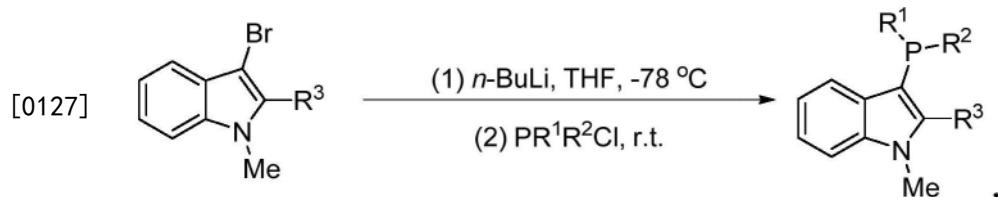
[0123] 实施例8:3-(二环己基膦)-1,2-二甲基-1H-吲哚的合成

[0124] 将1,2-二甲基-1H-吲哚(1.09克,7.50毫摩尔)溶解于无水二甲基甲酰胺(15毫升)中。在0℃下,将N-溴代琥珀酰亚胺(1.40克,7.88毫摩尔)的二甲基甲酰胺溶液(10毫升)加入该溶液中。搅拌2小时后,混合物倒入碎冰上,然后加入二氯甲烷和水。有机层用大量水洗涤,然后浓缩。浓缩物通过快速硅胶柱色谱纯化,应用乙酸乙酯/己烷(1:20)为洗脱剂,得到白色固体3-溴-1,2-二甲基-1H-吲哚(0.84克,50%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ2.46(s,3H),3.72(s,3H),7.16-7.29(m,3H),7.52(d,J=7.6Hz,1H);¹³C NMR(100MHz,CDCl₃)δ11.1,30.2,89.1,108.9,118.4,119.9,121.7,126.8,134.1,136.1。

[0125] 在氮气气氛下,将3-溴-1,2-二甲基-1H-吲哚(0.670克,3.00毫摩尔)溶解在新鲜蒸馏的THF(6毫升)中。在干冰/丙酮浴中将溶液冷却至-78℃。用注射器逐滴加入正丁基锂

(3.30毫摩尔) (浓度经过滴定测定) 到反应混合物中。反应混合物在-78℃下搅拌30分钟后,加入氯代二环己基膦(0.730毫升,3.30毫摩尔)。滴加完成后,反应混合物升温至室温并搅拌过夜。反应完成后,把反应液进行减压浓缩后,对浓缩混合物用冷脱气甲醇(5毫升x3)洗涤。把白色固体产物过滤收集,并进行真空干燥后得到3- (二环己基膦) -1,2- 二甲基-1H- 呋 哌 cat8 (0.720克,70%)。¹H NMR (400MHz, C₆D₆) δ 1.02-1.44 (m, 10H), 1.51-1.61 (m, 4H), 1.72-1.88 (m, 4H), 2.04-2.17 (m, 2H), 2.41 (s, 3H); 2.43-2.52 (m, 2H), 2.81 (s, 3H); 7.03 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.97 (d, J=6.8Hz, 1H); ¹³C NMR (100MHz, C₆D₆) δ 11.7, 11.9, 26.5, 27.08, 27.12, 27.2, 28.8, 30.3, 30.4, 32.0, 32.2, 33.7, 33.8, 101.5, 101.6, 109.0, 119.8, 120.8, 120.9, 131.2, 138.0; ³¹P NMR (162MHz, C₆D₆) δ -18.0.

[0126] 其中,上述实施例1-8中,可参考下述反应式:



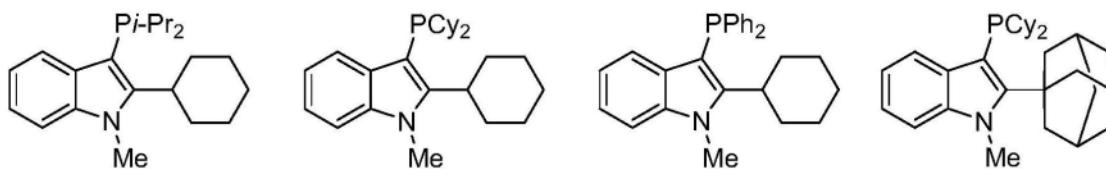
[0128] 制备2-烷基-3- (二取代膦基) -1-烷基-1H- 呋 哌产物cat1-cat8,结果如下表1所示:

[0129] 表1

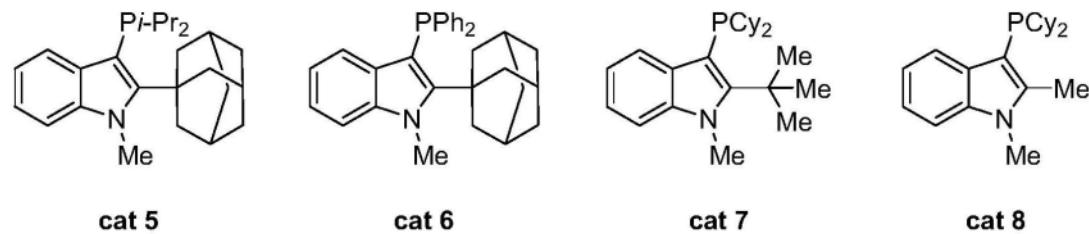
序号	原料 (呋 哌中间体)	产物 (呋 哌膦配体)	分离产率(%)
cat 1			R ¹ , R ² =i-Pr, 79%
cat 2			R ¹ , R ² =Cy, 65%
cat 3			R ¹ , R ² =Ph, 86%
cat 4			R ¹ , R ² =Cy, 57%
cat 5			R ¹ , R ² =i-Pr, 82%
cat 6			R ¹ , R ² =Ph, 48%
cat 7			47%
cat 8			70%

[0131] 实施例9:2-烷基-3- (二取代膦基) -1-烷基-1H- 呋 哌骨架的膦配体在钯催化的化学选择性偶联反应中的应用

[0132] 本发明实施例1-8制备的2-烷基-3- (二取代膦基) -1-烷基-1H- 呋 哌骨架的膦配体产物cat1-8,结构如下所示:

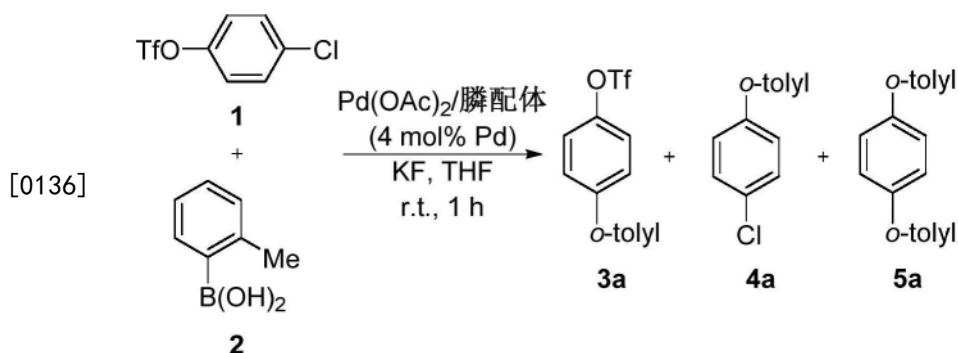


[0133]



[0134] 9.1、2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体与其他膦配体在催化化学选择性交叉偶联反应中的对比

[0135] 将醋酸钯(0.0018克,0.008毫摩尔),膦配体(钯:膦配体比例为4.0摩尔%:4.0摩尔%),邻甲基苯硼酸(0.2毫摩尔),氟化钾(0.6毫摩尔),和配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒放入20毫升Schlenk管中。抽换氮气3次后,在通氮气的情况下加入4-氯苯基三氟甲磺酸酯(0.2毫摩尔)和新蒸馏的四氢呋喃(0.6毫升)。然后将Schlenk管置于室温下反应1小时。然后向体系加入乙酸乙酯(4.0毫升),十二烷(45.2微升)和水(2.0毫升),然后将萃取后的有机层进行气相色谱分析,并检测确定偶联产物的产率。上述反应的反应式如下:

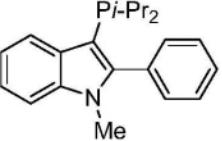
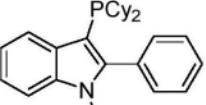
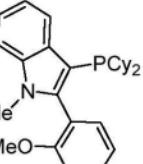
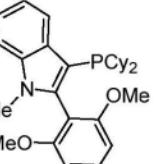
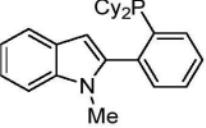
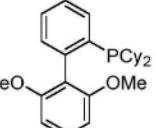


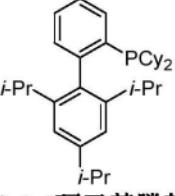
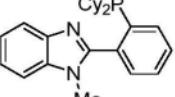
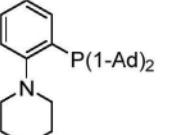
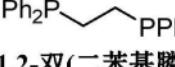
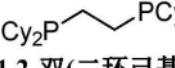
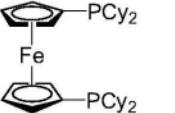
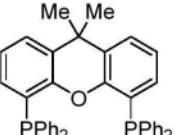
[0137] 其中,上述催化选择性交叉偶联反应中,应用的不同催化剂膦配体以及相应的产物、产率情况如下表2所示。

[0138] 表2^a

[0139]

序号	膦配体	3a 产率(%) ^b	4a 产率(%) ^b	5a 产率(%) ^b
----	-----	-----------------------	-----------------------	-----------------------

1	cat 1	75	1	1
2	cat 2	54	1	1
3	cat 3	1	6	0
4	cat 4	1	0	0
5	cat 5	1	0	0
6	cat 6	0	1	0
7	cat 7	1	0	0
8	cat 8	20	30	1
9		1	38	0
	3-(二异丙基膦基)-1-甲基-2-苯基-1H-吲哚			
10		1	38	0
	3-(二环己基膦基)-1-甲基-2-苯基-1H-吲哚			
[0140]		0	38	0
	3-(二环己基膦基)-2-(2-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吲哚			
12		0	23	0
	3-(二环己基膦基)-2-(2,6-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吲哚			
13		0	32	0
	2-(二环己基膦基)苯基-1-甲基-1H-吲哚			
14	PPh₃	0	0	0
15	PCy₃	29	28	1
16	Pt-Bu₃	5	0	0
17		0	74	1
	2-(二环己基膦基)-2',6'-二甲氧基联苯			

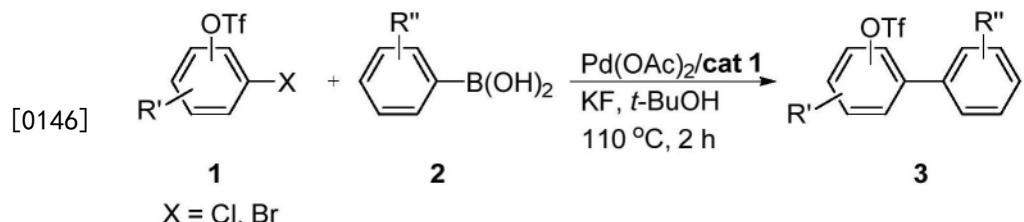
18		0	29	0
20		0	0	0
21		0	0	0
22		0	1	0
23		0	22	0
24		0	71	0
25		0	90	0

[0141] ^a反应条件:4-氯苯基三氟甲磺酸酯(0.20毫摩尔),邻甲基苯硼酸(0.20毫摩尔),醋酸钯(4摩尔%),膦配体(4摩尔%),氟化钾(0.60毫摩尔)和四氢呋喃(0.60毫升)于室温下反应1小时。^b使用十二烷作为内标的校正GC产率。

[0142] 其中,序号1-8分别为本申请实施例1-8所制备的膦配体,序号9-12为2位是苯环的膦配体,序号13-25为其他常见的市售膦配体。从表2可以看出,本申请实施例制备的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体能在上述4-氯苯基三氟甲磺酸酯的化学选择性交叉偶联反应中表现出很好的化学选择性和催化性能。吲哚膦配体的2位是烷基具有特别的功效,能带出新的反应顺序为C-C1>C-OTf,提供收率高的理想产物3a。而吲哚膦配体的2位是苯环的膦配体则是顺从大多数的反应顺序C-OTf>C-C1,提供产物4a。其他市售的膦配体同样是顺从大多数的反应顺序C-OTf>C-C1,提供产物4a,或对这个化学选择性交叉偶联反应没有催化性能。

[0144] 9,2,2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体在不同底物存在时催化的选择性交叉偶联反应

[0145] (1) 将醋酸钯(0.0023克,0.010毫摩尔),膦配体(钯:膦配体比例为5.0摩尔%:10摩尔%)和配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒放入50毫升Schlenk管中。抽换氮气3次后,在通氮气的情况下加入新蒸馏四氢呋喃(25毫升)和在室温下均匀搅拌1分钟。将和配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒放入另一支20毫升Schlenk管中,体系置换为氮气保护,然后加入相应的钯金属络合物溶液,然后减压浓缩后,在通氮气的情况下加入芳基硼酸(0.2-0.3毫摩尔),多卤化芳基三氟甲磺酸酯(0.2毫摩尔,如果是固体)和氟化钾(0.6毫摩尔)。抽换氮气3次后,在通氮气的情况下加入多卤化芳基三氟甲磺酸酯(0.2毫摩尔,如果是液体)和新蒸馏的叔丁醇或甲苯(0.6毫升)。然后将Schlenk管置于室温或预热60℃或110℃的油浴中反应1.5-18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(4.0毫升)和水(2.0毫升),然后将萃取后的有机层进行气相色谱分析。其后再分三至四次各加入约10毫升乙酸乙酯进行萃取,再合并有机相。有机相在减压下浓缩后,用硅胶柱层析来纯化,便可得到交叉偶联产物。上述反应的反应式如下:



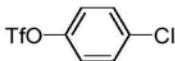
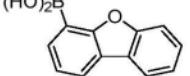
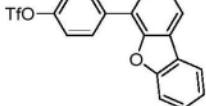
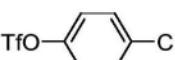
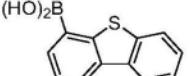
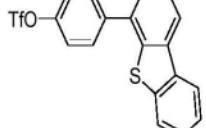
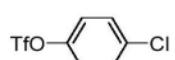
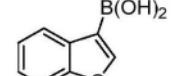
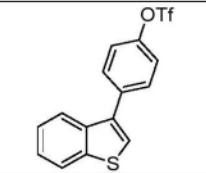
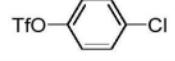
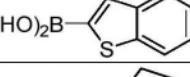
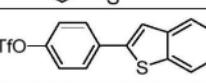
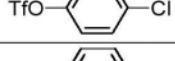
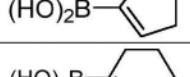
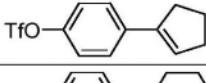
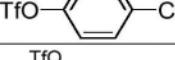
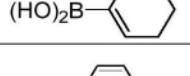
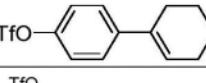
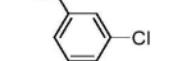
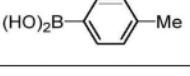
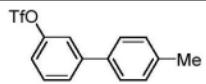
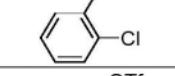
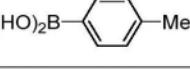
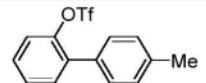
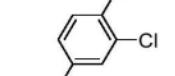
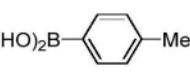
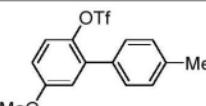
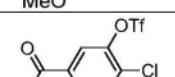
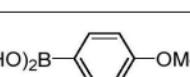
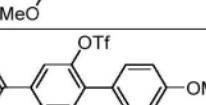
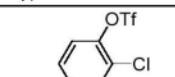
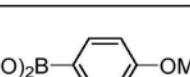
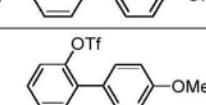
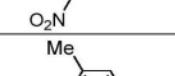
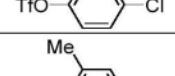
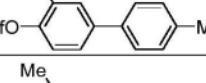
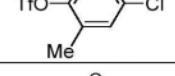
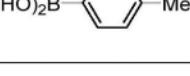
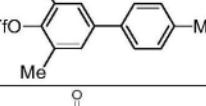
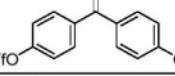
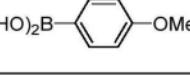
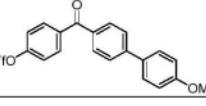
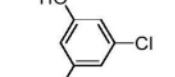
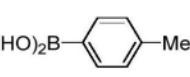
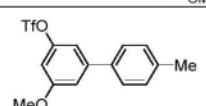
[0147] 其中,催化剂膦配体为实施例1制备的膦配体cat1。

[0148] 上述催化选择性交叉偶联反应中的底物、钯用量、产物及产率情况如下表3所示:

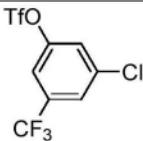
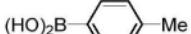
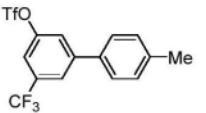
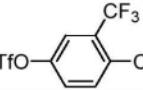
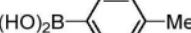
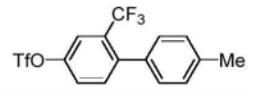
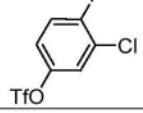
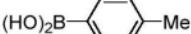
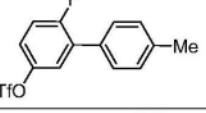
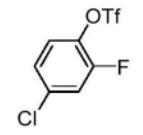
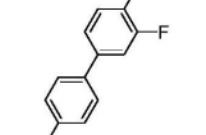
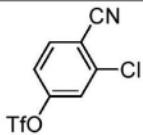
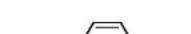
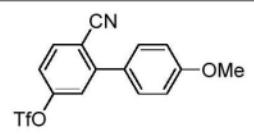
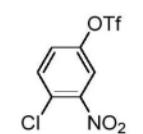
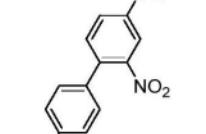
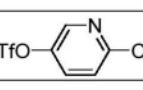
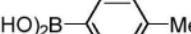
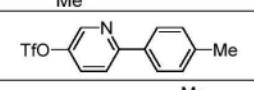
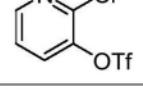
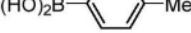
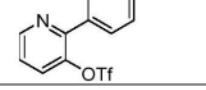
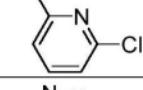
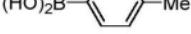
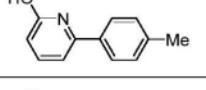
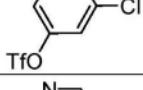
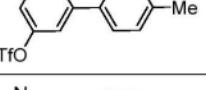
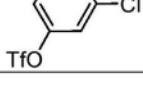
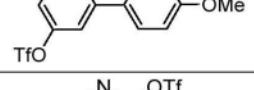
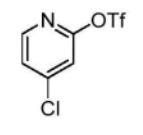
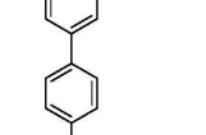
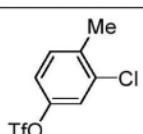
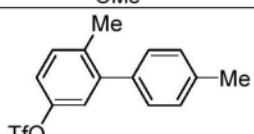
[0149] 表3^a

[0150]

序号	Cl-Ar-OTf	Ar' B(OH) ₂	钯用量 (mol%)	产物	分离产率%
1	<chem>TfOc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CC1=CC=CC=C1(O)B2=CC=CC=C2</chem>	0.02	<chem>TfOc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2</chem>	90
2	<chem>TfOc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CC1=CC=CC=C1(O)B2=CC=CC=C2</chem>	0.02	<chem>TfOc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2</chem>	96
3	<chem>TfOc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CC1=CC=CC=C1(O)B2=CC=CC=C2Me</chem>	0.02	<chem>TfOc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2Me</chem>	90
4	<chem>TfOc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CC1=CC=CC=C1(O)B2=CC=CC=C2t-Bu</chem>	0.02	<chem>TfOc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2t-Bu</chem>	92
5	<chem>TfOc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CC1=CC=CC=C1(O)B2=CC(F)C=CC2</chem>	0.02	<chem>TfOc1ccc(cc1)C2=CC(F)C=CC2</chem>	90
6	<chem>TfOc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CC1=CC(F)C(F)=CC2=CC=CC=C21</chem>	0.02	<chem>TfOc1ccc(cc1)C2=CC(F)C(F)=CC2</chem>	82
7	<chem>TfOc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CC1=CC=CC=C1(O)B2=CC(F)C(F)=CC2</chem>	0.05	<chem>TfOc1ccc(cc1)C2=CC(F)C(F)=CC2</chem>	81
8	<chem>TfOc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CC1=CC=CC=C1(O)B2=CC(F)C(F)=CC2</chem>	0.05	<chem>TfOc1ccc(cc1)C2=CC(F)C(F)=CC2</chem>	70 ^b
9	<chem>TfOc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CC1=CC=CC=C1(O)B2=CC=CC=C2Oc3ccccc3</chem>	0.05	<chem>TfOc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2Oc3ccccc3</chem>	82 ^c
10	<chem>TfOc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CC1=CC=CC=C1(O)B2=CC=CC=C2Ph</chem>	0.02	<chem>TfOc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2Ph</chem>	85
11	<chem>TfOc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CC1=CC=CC=C1(O)B2=CC=CC=C2Oc3ccccc3</chem>	0.02	<chem>TfOc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2Oc3ccccc3</chem>	86
12	<chem>TfOc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CC1=CC=CC=C1(O)B2=CC=CC=C2C(=O)C3=CC=CC=C3</chem>	0.02	<chem>TfOc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2C(=O)C3=CC=CC=C3</chem>	88
13	<chem>TfOc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CC1=CC=CC=C1(O)B2=CC=CC=C2C(=O)OC3=CC=CC=C3</chem>	0.1	<chem>TfOc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2C(=O)OC3=CC=CC=C3</chem>	85
14	<chem>TfOc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CC1=CC=CC=C1(O)B2=CC=CC=C2c3ccccc3</chem>	0.02	<chem>TfOc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2c3ccccc3</chem>	86

[0151]	15	TfO- 	(HO) ₂ B- 	0.03		89
	16	TfO- 	(HO) ₂ B- 	0.05		84
	17	TfO- 	B(OH) ₂ - 	0.2		66
	18	TfO- 	(HO) ₂ B- 	0.5		80 ^b
	19	TfO- 	(HO) ₂ B- 	0.05		81 ^c
	20	TfO- 	(HO) ₂ B- 	0.05		87 ^c
	21	TfO- 	(HO) ₂ B- 	0.05		90
	22		(HO) ₂ B- 	0.05		70
	23		(HO) ₂ B- 	0.05		92
	24		(HO) ₂ B- 	0.05		60 ^{b,g}
	25		(HO) ₂ B- 	0.25		87 ^{d,e}
	26		(HO) ₂ B- 	0.05		92
	27		(HO) ₂ B- 	0.05		92
	28		(HO) ₂ B- 	0.1		82 ^{b,g}
	29		(HO) ₂ B- 	0.05		82
	30		(HO) ₂ B- 	0.2		90 ^f

[0152]

31			0.2		82 ^f
32			0.05		80 ^c
33			0.1		85
34			0.05		96
35			0.25		77 ^{d,e}
36			0.25		95 ^{c,e}
37			0.1		80
38			0.5		96 ^{d,e}
39			0.5		55 ^{d,e}
40			0.5		81 ^{e,h}
41			0.5		70 ^{e,h}
42			3.0		50 ⁱ
43			0.05		92

[0153]	44			0.05		71
	45			0.05		81 ^d
	46		MeB(OH) ₂	0.2		71 ^d
	47		<i>n</i> -BuB(OH) ₂	0.2		84 ^d
	48		<i>n</i> -BuB(OH) ₂	0.2		70 ^d

[0154] ^a反应条件:1(0.20毫摩尔),Ar' B(OH)₂(0.20毫摩尔),Pd(OAc)₂:cat1=1:2,KF(0.60毫摩尔)和t-BuOH(0.60毫升)在110℃及在氮气氛围下搅拌2小时.^b使用了1.2倍Ar' B(OH)₂.^c使用了1.1倍Ar' B(OH)₂.^d使用了1.5倍Ar' B(OH)₂.^e使用了甲苯和反应时间是4小时.^f使用了甲苯:叔丁醇=1:1(总共是0.6毫升)及反应时间是4小时.^g反应时间是1小时.^h使用了1(0.3毫摩尔)和Ar' B(OH)₂(0.20毫摩尔).ⁱ使用了3.0倍Ar' B(OH)₂和甲苯,和反应时间是30分钟。

[0155] 由表3可知,将本申请实施例1制备的膦配体cat1用于催化选择性交叉偶联反应时,当底物中存在Cl-Ar-OTf以及Ar' B(OH)₂时,其催化的反应顺序为C-Cl>C-OTf。

[0156] 上述催化选择性交叉偶联反应中的底物、钯用量、产物及产率情况如下表4所示:

[0157] 表4^a

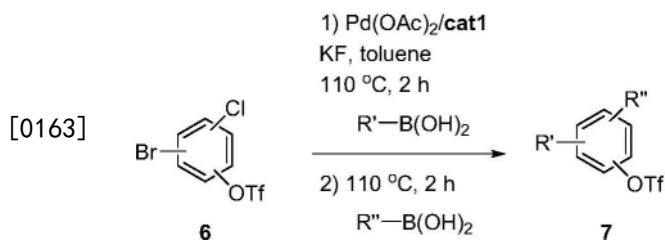
序号	Br-Ar-OTf	Ar' B(OH) ₂	钯用量 (mol%)	产物	分离产率 (%)
1			0.1		95
2			0.5		94 ^{b,c,d}

[0160] ^a反应条件:Br-Ar-OTf(0.20毫摩尔),Ar' B(OH)₂(0.30毫摩尔),Pd(OAc)₂:cat1=1:2,KF(0.60毫摩尔)和t-BuOH(0.60毫升)在110℃及在氮气氛围下搅拌3小时.^b使用了甲苯.^c温度是60℃.^d反应时间是16小时.

[0161] 由表4可知,将本申请实施例1制备的膦配体cat1用于催化选择性交叉偶联反应时,当底物中存在Br-Ar-OTf以及Ar' B(OH)₂时,其催化的反应顺序为C-Br>C-OTf。

[0162] (2)将醋酸钯(0.0023克,0.010毫摩尔),膦配体(钯:膦配体比例为5.0摩尔%:10摩尔%)和配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒放入50毫升Schlenk管中。抽换氮气3次后,在通氮气的情况下加入新蒸馏四氢呋喃(25毫升)和在室温下均匀搅拌1分钟。将和配有聚四

氟乙烯涂层的磁力搅拌棒放入另一支20毫升Schlenk管中,体系置换为氮气保护,然后加入相应的钯金属络合物溶液,然后减压浓缩后,在通氮气的情况下加入芳基硼酸(0.2毫摩尔),多卤化芳基三氟甲磺酸酯(0.2毫摩尔,如果是固体)和氟化钾(1.2毫摩尔)。抽换氮气3次后,在通氮气的情况下加入多卤化芳基三氟甲磺酸酯(0.2毫摩尔,如果是液体)和新蒸馏的甲苯(0.6毫升)。然后将Schlenk管置于室温或预热110℃的油浴中反应2小时,然后将反应管冷却至室温,向体系加入芳基硼酸(0.4毫摩尔),然后将Schlenk管置于室温或预热110℃的油浴中反应2-16小时。反应式如下所示。当反应结束后,将反应管冷却至室温,停止反应,向体系加入乙酸乙酯(4.0毫升)和水(2.0毫升),然后将萃取后的有机层进行气相色谱分析。其后再分三至四次各加入约10毫升乙酸乙酯进行萃取,再合并有机相。有机相在减压下浓缩后,用硅胶柱层析来纯化,便可得到交叉偶联产物。上述反应的化学式如下:



[0164] 其中,催化剂膦配体为实施例1制备的膦配体cat1。

[0165] 上述催化选择性交叉偶联反应中的底物、钯用量、产物及产率情况如下表5所示:

[0166] 表5

序号	X-Ar-OTf	R' B(OH) ₂ R'' B(OH) ₂	钯用量 (mol%)	产物	分离产 率 (%)
[0167] 1		1)	0.5		90
		2)			
[0167] 2		1)	0.5		86 ^b
		2)			

[0168] 由表5可知,将本申请实施例1制备的膦配体cat1用于催化选择性交叉偶联反应时,当底物中同时存在Br、Cl以及OTf时,其催化的反应顺序为C-Br>C-Cl>C-OTf。

[0169] 综合上表3、4、5可知,本发明实施例制备的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体,在化学选择性Suzuki-Miyaura反应中,它先与氯(-Cl)反应,然后才与三氟甲磺酸氯酯(-OTf)反应,即底物中存在多个(假)卤化物时,其反应顺序为C-Br>C-Cl>C-OTf。

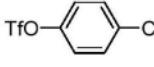
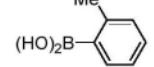
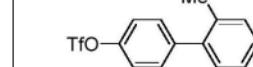
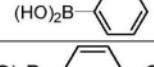
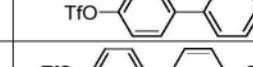
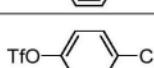
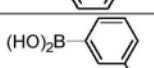
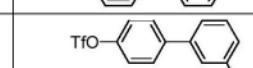
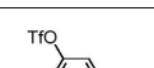
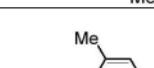
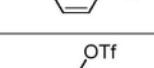
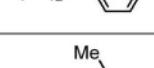
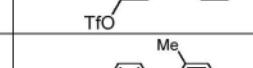
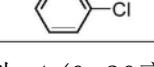
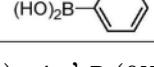
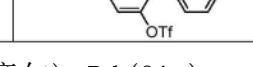
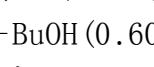
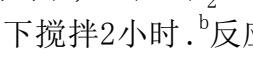
[0170] 9.3、2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体在催化选择性交叉偶联反应的反应活性

[0171] 具体反应步骤及反应式同9.2(1)中所述。其中,催化剂膦配体为实施例1制备的膦配体cat1。

[0172] 上述催化选择性交叉偶联反应中的底物、钯用量、产物及产率情况如下表6所示:

[0173] 表6^a

[0174]

序号	Cl-Ar-OTf	Ar' B(OH) ₂	钯用量 (ppm)	产物	分离产 率 (%)
1	TfO- 	(HO) ₂ B- 	20	TfO- 	93
2	TfO- 	(HO) ₂ B- 	10	TfO- 	83 ^b
3	TfO- 	(HO) ₂ B- 	20	TfO- 	84
4	TfO- 	(HO) ₂ B- 	20	TfO- 	84
5	TfO- 	(HO) ₂ B- 	20	TfO- 	93
6	TfO- 	(HO) ₂ B- 	50		70
7		(HO) ₂ B- 	50		80 ^c

[0175] ^a反应条件:1 (0.20毫摩尔),Ar' B(OH)₂ (0.20毫摩尔),Pd (OAc)₂:cat1=1:2,KF (0.60毫摩尔)和t-BuOH (0.60毫升)在110℃及在氮气氛围下搅拌2小时.^b反应时间是18小时.^c使用了1.5倍Ar' B(OH)₂.

[0176] 由上表6可知,使用本发明实施例2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体用于首次钯催化化学选择性反应,可以在保证分离产率的情况下,使得钯用量(mol%)大幅下降,可低至10ppm,分离产率达到99%,甚至可在室温下进行反应。

[0177] 综上所述,本发明提供了一种2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体,能与过渡金属如钯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-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体与过渡金属如钯形成的催化体系,可制备多元化芳基类化合物,在天然产物和药物中间体的合成中有很大的应用潜力。本发明提供的所述2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体可广泛用于高难度的过渡金属催化的交叉偶联反应,包括多卤代三氟甲磺酸芳基酯的选择性铃木偶联反应(Chemoselective Suzuki reaction of polyhalogenated aryl triflates)。过渡金属催化剂如钯催化剂的催化用量能低至10ppm,分离收率高达99%,对交叉偶联反应具有深远的意义;同时兼容酯、酮、甲氧基等官能团。不仅如此,本发明提供的所述2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体,其吲哚2位是烷基,在化学选择性Suzuki-Miyaura反应中,它先与氯(-Cl)反应,然后才与三氟甲磺酸氯酯(-OTf)反应,即底物中存在多个(假)卤化物时,其反应顺序为C-Br>C-Cl>C-OTf。而吲哚2位是苯环的膦配体(Phendole-Phos)应用在化学选择性Suzuki-Miyaura反应中时,反应顺序是C-Br>C-OTf>C-Cl,与通常的反应顺序一致。此外,本发明所述2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体,合成简便和直接,可大量制备且易于保存和处理;配体的结构和电荷性质易于调整和修饰;配体的适用范围广,催化活性高,所用催化剂的用量低,反应条件温和,且反应比例容易放大,在合成上有很高的实用价值。

[0178] 本发明提供的2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚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。

[0179] 本发明提供的所述2-烷基-3-(二取代膦基)-1-烷基-1H-吲哚骨架的膦配体,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和选择性,特别是能适用于高难度的化学选择性反应中,过渡金属催化剂如钯催化剂的催化用量能低至10ppm,分离收率高达99%。

[0180] 应当理解的是,本发明的应用不限于上述的举例,对本领域普通技术人员来说,可以根据上述说明加以改进或变换,所有这些改进和变换都应属于本发明所附权利要求的保护范围。

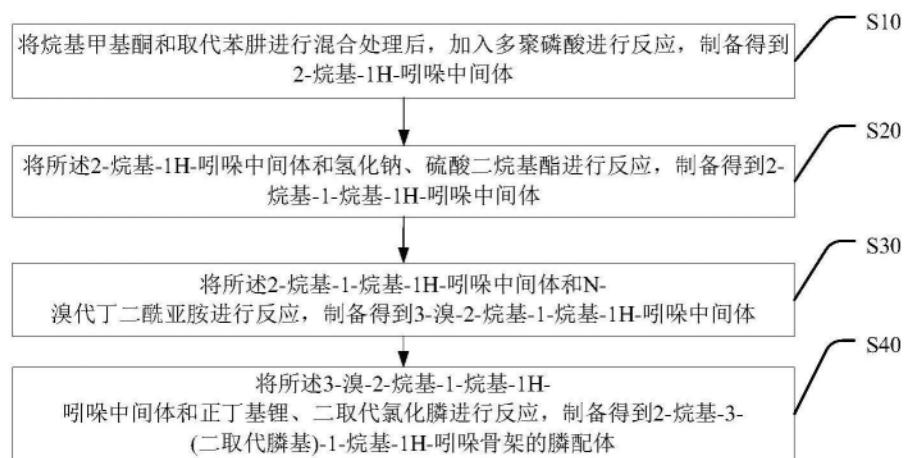


图1