



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114907404 B

(45) 授权公告日 2024.05.14

(21) 申请号 202110175011.3

C07C 13/48 (2006.01)

(22) 申请日 2021.02.09

C07C 41/30 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07C 43/21 (2006.01)

申请公布号 CN 114907404 A

## (56) 对比文件

(43) 申请公布日 2022.08.16

CN 107445989 A, 2017.12.08

(73) 专利权人 香港理工大学深圳研究院

US 2008221335 A1, 2008.09.11

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

Zicong Chen et al. Palladium-  
Phenylpyrazolylphosphine-Catalyzed Cross-  
Coupling of Alkenyl Pivalates.《Asian J.  
Org. Chem.》.2021, 第10卷776 - 779.

(72) 发明人 苏秋铭 陈梓聪

Hackenberger, Dagmar et al. Bimetallic  
Cu/Pd Catalysts with Bridging  
Aminopyrimidinyl Phosphines for  
Decarboxylative Cross-Coupling Reactions  
at Moderate Temperature.《ChemCatChem》  
.2015, 第7卷3579-3588.

(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

审查员 赵立立

专利代理人 刘芙蓉 王永文

(51) Int. Cl.

权利要求书2页 说明书14页

C07F 9/6503 (2006.01)

B01J 31/24 (2006.01)

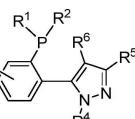
C07C 1/32 (2006.01)

## (54) 发明名称

5-(2-(二取代膦基)苯基)-1-烷基-1H-吡唑  
膦配体及其制备方法和应用

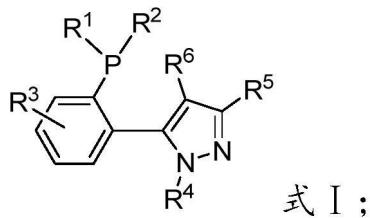
## (57) 摘要

本发明公开5-(2-(二取代膦基)苯基)-1-烷  
基-1H-吡唑膦配体及其制备方法和应用,该膦配

体结构式如下式I所示:  其中,  
式 I :

所述R<sup>1</sup>为烷基或芳基,所述R<sup>2</sup>为烷基或芳基,所述R<sup>3</sup>为氢、烷基、烷氧基、芳基或氟,所述R<sup>4</sup>为烷基或芳基,所述R<sup>5</sup>为氢、烷基、烷氧基、芳基或氟,所述R<sup>6</sup>为氢、烷基、烷氧基、芳基或氟。本发明提  
供的5-(2-(二取代膦基)苯基)-1-烷基-1H-吡唑  
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。

1. 一种5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑骨架的膦配体, 其特征在于, 其结构式如下式I所示:



其中, 所述R<sup>1</sup>为苯基、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R<sup>2</sup>为苯基、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R<sup>3</sup>为氢、C1-C10的烷基、苯基、氟、三氟甲基中的一种; 所述R<sup>4</sup>为C1-C10的烷基、C3-C10的环烷基、苯基中的一种; 所述R<sup>5</sup>为氢、C1-C10的烷基、苯基、氟、三氟甲基中的一种; 所述R<sup>6</sup>为氢、C1-C10的烷基、苯基、氟、三氟甲基中的一种。

2. 根据权利要求1所述的5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑骨架的膦配体, 其特征在于, 所述R<sup>3</sup>中, 所述C1-C10的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和C5-C10的烷基中的一种;

所述R<sup>4</sup>中, 所述C1-C10的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和C5-C10的烷基中的一种, 所述C3-C10的环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基和C7-C10的环烷基中的一种;

所述R<sup>5</sup>中, 所述C1-C10的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和C5-C10的烷基中的一种;

所述R<sup>6</sup>中, 所述C1-C10的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和C5-C10的烷基中的一种。

3. 一种权利要求1-2任一项所述的5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑骨架的膦配体的制备方法, 其特征在于, 包括以下步骤:

将1-烷基吡唑、正丁基锂和1,2-二溴苯进行反应, 得到5- (2-溴苯基) -1- 烷基-1H-吡唑中间体; 或将1-烷基吡唑、叔丁基锂和1,2-二溴苯进行反应, 得到5- (2-溴苯基) -1- 烷基-1H-吡唑中间体;

将所述5- (2-溴苯基) -1- 烷基-1H-吡唑中间体、正丁基锂和二取代氯化膦反应, 得到5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑骨架的膦配体; 或将所述5- (2-溴苯基) -1- 烷基-1H-吡唑中间体、叔丁基锂、氯化铜和二取代氯化膦反应, 得到5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑骨架的膦配体。

4. 根据权利要求3所述的5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑骨架的膦配体的制备方法, 其特征在于, 具体包括以下步骤:

将1-烷基吡唑溶于溶剂中, 在0℃条件下加入正丁基锂, 搅拌2小时, 随后加入1,2-二溴苯, 反应2-24小时, 得到5- (2-溴苯基) -1- 烷基-1H-吡唑中间体; 或将1-烷基吡唑溶于溶剂中, 在-75~-80℃条件下加入叔丁基锂, 反应1小时, 随后加入1,2-二溴苯, 反应2-24小时, 得到5- (2-溴苯基) -1- 烷基-1H-吡唑中间体;

将所述5- (2-溴苯基) -1-烷基-1H-吡唑中间体溶于溶剂中,在-75~-80℃条件下加入正丁基锂,搅拌20-30分钟,随后加入二取代氯化膦,在室温下反应12-24小时,得到5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1-烷基-1H-吡唑骨架的膦配体;或将5- (2-溴苯基) -1-烷基-1H-吡唑中间体溶于溶剂中,在-75~-80℃条件下加入叔丁基锂,搅拌1小时,随后加入氯化铜,反应15分钟,然后再加入二取代氯化膦,在室温下反应,直到反应后混合物的颜色改变为止,然后在140℃下反应16-24小时,得到5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1-烷基-1H-吡唑骨架的膦配体。

5. 根据权利要求3或4所述的5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1-烷基-1H-吡唑骨架的膦配体的制备方法,其特征在于,制备所述5- (2-溴苯基) -1-烷基-1H-吡唑中间体的步骤中,所述1-烷基吡唑、正丁基锂和1,2-二溴苯的摩尔比为1.0:1.0-1.02:1.0-1.02或所述1-烷基吡唑、叔丁基锂和1,2-二溴苯的摩尔比为1.0:1.0:1.0。

6. 根据权利要求3或4所述的5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1-烷基-1H-吡唑骨架的膦配体的制备方法,其特征在于,制备所述5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1-烷基-1H-吡唑骨架的膦配体的步骤中,所述5- (2-溴苯基) -1-烷基-1H-吡唑中间体、正丁基锂和二取代氯膦的摩尔比为1.0:1.1:1.1-1.2或所述5- (2-溴苯基) -1-烷基-1H-吡唑中间体、叔丁基锂、氯化铜和二取代氯膦的摩尔比为1.0:2.0:1.0:1.2。

7. 如权利要求1-2任一项所述的5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1-烷基-1H-吡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;

所述交叉偶联反应为熊田偶联反应或根岸偶联反应。

8. 根据权利要求7所述的应用,其特征在于,所述5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1-烷基-1H-吡唑骨架的膦配体使得过渡金属催化剂在新戊酸烯醇酯的熊田偶联反应体系中的摩尔用量为0.5-4.0%。

## 5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基 -1H- 吡唑膦配体及其制备 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,尤其涉及一种5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基 -1H- 吡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。在形成碳-碳键的领域中,铃木 (Suzuki)、桧山 (Hiyama)、根岸 (Negishi)、熊田 (Kumada) 和施蒂勒 (Stille) 等的交叉偶联反应是来制备烯基、联芳基和/或相关化合物的常用方法。烯烃在有价值的天然产物、药物、材料和生物活性剂构成重要的结构。烯基卤化物是一种常用的底物构成烯烃类化合物,但多取代烯基卤化物不能广泛获得,并且它们的合成需要苛刻的条件。相反,烯醇酯亲电试剂,如烯醇磷酸酯,羧酸酯和氨基甲酸酯易于由相应羰基化合物合成并含有各式各样的取代基。

[0003] 在过渡金属催化的交叉偶联反应中,配体扮演着相当重要的角色。具体来说,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。当中,著名的膦配体,例如:Fu研究组、Beller研究组、Buchwald研究组、Hartwig研究组的膦配体均在钯催化的交叉偶联反应提供了优秀的催化性能。

[0004] 吡唑骨架的膦配体是金属有机化学里一类新型的配体,它优势在于该类配体对空气不敏感,可通过改变吡唑和苯环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。

[0005] 虽然多类型的膦配体已广泛地被应用在偶联反应中,但至今没有单一的或单一系列的膦配体能解决所有交叉偶联反应存在的问题。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。在烯醇酯亲电试剂,如烯醇羧酸酯的偶联反应中,特别是活性低的烯醇羧酸酯是高难度的底物,催活用量高,所以此类反应到目前为止仍具有很大的挑战性。因此,设计催化活性高,结构稳定及合成简便的膦配体在此反应中具有重大的影响。

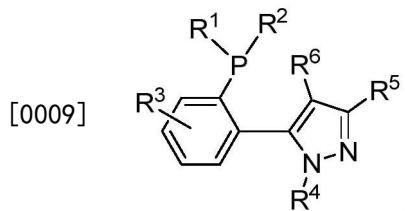
### 发明内容

[0006] 鉴于上述现有技术的不足,本发明的目的在于提供一种5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基 -1H- 吡唑骨架的膦配体及其制备方法和应用,旨在解决现有用于交叉偶联反应的膦配体不能满足易于制备、结构稳定、作为过渡金属催化剂的协效剂时催化活性较差的问题。

[0007] 本发明的技术方案如下:

[0008] 本发明的第一方面,提供一种5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基 -1H- 吡唑骨架的

膦配体,其结构式如下式I所示:



[0010] 其中,所述R<sup>1</sup>为烷基或芳基,所述R<sup>2</sup>为烷基或芳基,所述R<sup>3</sup>为氢、烷基、烷氧基、芳基或氟,所述R<sup>4</sup>为烷基或芳基,所述R<sup>5</sup>为氢、烷基、烷氧基、芳基或氟,所述R<sup>6</sup>为氢、烷基、烷氧基、芳基或氟。

[0011] 本发明的第二方面,提供一种5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑骨架的膦配体的制备方法,其中,包括以下步骤:

[0012] 将1-烷基吡唑、正丁基锂和1,2-二溴苯进行反应,得到5- (2-溴苯基) -1- 烷基-1H-吡唑中间体;或将1-烷基吡唑、叔丁基锂和1,2-二溴苯进行反应,得到5- (2-溴苯基) -1- 烷基-1H-吡唑中间体;

[0013] 将所述5- (2-溴苯基) -1- 烷基-1H-吡唑中间体、正丁基锂和二取代氯化膦反应,得到5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑骨架的膦配体;或将所述5- (2-溴苯基) -1- 烷基-1H-吡唑中间体、叔丁基锂、氯化铜和二取代氯化膦反应,得到5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑骨架的膦配体。

[0014] 本发明的第三方面,提供本发明所述的5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡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。

[0015] 有益效果:本发明提供的5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑骨架的膦配体,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5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑骨架的膦配体与过渡金属如钯形成的催化体系,可制备各类合成产物诸如联芳烃类和多取代烯基类化合物,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5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑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,包括新戊酸烯醇酯的熊田偶联反应 (Kumada Reaction) 和根岸偶联反应 (Negishi Reaction)。过渡金属催化剂如钯催化剂的催化用量能低至0.5mol %,分离收率高达95%,对交叉偶联反应中具有深远的意义;同时兼容酯、酮、甲氧基等官能团。此外,本发明所述5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑骨架的膦配体,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。

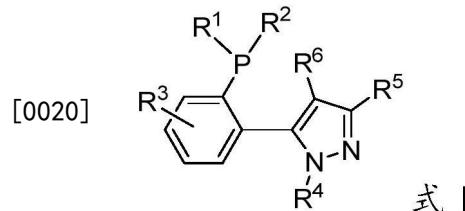
[0016] 本发明提供的5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑骨架的膦配体的制备方法,不仅原料简单易得,而且方法简单,总收率高。

[0017] 本发明提供的所述5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑骨架的膦配体,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新戊酸烯醇酯的熊田偶联反应和根岸偶联反应中,过渡金属催化剂如钯催化剂的催化用量能低至0.5mol %,分离收率高达95%。

## 具体实施方式

[0018] 本发明提供一种5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑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。

[0019] 本发明实施例提供了一种5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑骨架的膦配体, 其结构如下式I所示:



[0021] 其中, 所述R<sup>1</sup>为烷基或芳基, 所述R<sup>2</sup>为烷基或芳基, R<sup>3</sup>为氢、烷基、烷氧基、芳基或氟, 所述R<sup>4</sup>为烷基或芳基, 所述R<sup>5</sup>为氢、烷基、烷氧基、芳基或氟, 所述R<sup>6</sup>为氢、烷基、烷氧基、芳基或氟。

[0022] 上述结构式I中, 具体优选的, 所述R<sup>1</sup>为苯基、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R<sup>2</sup>为苯基、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R<sup>3</sup>为氢、C1-10的烷基、C1-C10的烷氧基、苯基、氟、三氟甲基中的一种; 所述R<sup>4</sup>为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R<sup>5</sup>为氢、C1-10的烷基、C1-C10的烷氧基、苯基、氟、三氟甲基中的一种; 所述R<sup>6</sup>为氢、C1-10的烷基、C1-C10的烷氧基、苯基、氟、三氟甲基中的一种。

[0023] 更进一步地, 所述R<sup>3</sup>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;

[0024] 所述R<sup>4</sup>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;

[0025] 所述R<sup>5</sup>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C5-10的烷基, 所述C1-C10的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和C4-C10的烷氧基;

[0026] 所述R<sup>6</sup>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C5-10的烷基, 所述C1-C10的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和C4-C10的烷氧基。

[0027] 上述优选情形的5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑骨架的膦配体, 能与过渡金属如钯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多取代烯烃类化

合物。

[0028] 本发明实施例提供的5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H- 吡唑骨架的膦配体，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5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H- 吡唑骨架的膦配体与过渡金属如钯形成的催化体系，可制备各类合成产物诸如联芳烃类和多取代烯烃类化合物，在天然产物和药物中间体的合成中有很大的应用潜力。本发明实施例提供的所述5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H- 吡唑骨架的膦配体能适用于高难度的过渡金属催化的交叉偶联反应如新戊酸烯醇酯的熊田交叉偶联反应 (Kumada Reaction) 和根岸交叉偶联反应 (Negishi Reaction)。过渡金属催化剂如钯催化剂的催化用量能低至 0.5mol%，分离收率高达 95%，对交叉偶联反应中具有深远的意义；同时兼容酯、酮、甲氧基等官能团。此外，本发明实施例所述5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H- 吡唑骨架的膦配体，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。

[0029] 本发明实施例提供一种5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H- 吡唑骨架的膦配体的制备方法，其中，包括以下步骤：

[0030] 将1-烷基吡唑、正丁基锂和1,2-二溴苯进行反应，得到5- (2-溴苯基) -1- 烷基-1H- 吡唑中间体；或将1-烷基吡唑、叔丁基锂和1,2-二溴苯进行反应，得到5- (2-溴苯基) -1- 烷基-1H- 吡唑中间体；

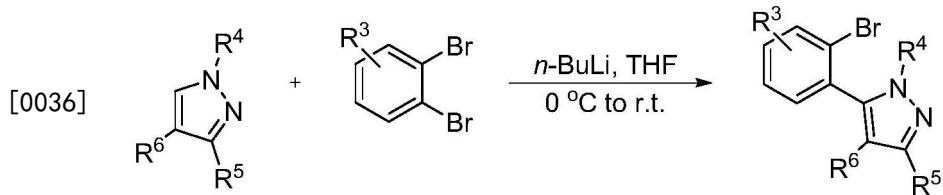
[0031] 将所述5- (2-溴苯基) -1- 烷基-1H- 吡唑中间体、正丁基锂和二取代氯化膦反应，得到5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H- 吡唑骨架的膦配体；或将所述5- (2-溴苯基) -1- 烷基-1H- 吡唑中间体、叔丁基锂、氯化铜和二取代氯化膦反应，得到5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H- 吡唑骨架的膦配体。

[0032] 作为一个具体实施例，所述5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H- 吡唑骨架的膦配体的制备方法，包括以下步骤：

[0033] S01. 将1-烷基吡唑溶于溶剂(如四氢呋喃)中，在0℃条件下加入正丁基锂，均匀搅拌2小时，随后加入1,2-二溴苯，在室温下反应2-24小时，得到5- (2-溴苯基) -1- 烷基-1H- 吡唑中间体；或将1-烷基吡唑溶于四氢呋喃中，在-75~-80℃条件下，更优选为-78℃下加入叔丁基锂，在室温下反应1小时。随后在0℃条件下加入1,2-二溴苯，在室温下反应2-24小时，得到5- (2-溴苯基) -1- 烷基-1H- 吡唑中间体；

[0034] S02. 将所述5- (2-溴苯基) -1- 烷基-1H- 吡唑中间体溶于四氢呋喃中，在-75~-80℃条件下，更优选为-78℃下加入正丁基锂，均匀搅拌20-30分钟，随后加入二取代氯化膦，在室温下反应12-24小时，得到5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H- 吡唑骨架的膦配体；或将5- (2-溴苯基) -1- 烷基-1H- 吡唑中间体溶于甲苯中，在-75~-80℃条件下，更优选为-78℃下加入叔丁基锂，均匀搅拌1小时。随后加入氯化铜，反应15分钟。然后再加入二取代氯化膦，在室温下反应，直到反应后混合物的颜色改变为止。然后在140℃下反应16-24小时，得到5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H- 吡唑骨架的膦配体。

[0035] 具体的，上述步骤S01中，作为一个具体实施例，制备所述5- (2-溴苯基) -1- 烷基-1H- 吡唑中间体的反应式如下所示：

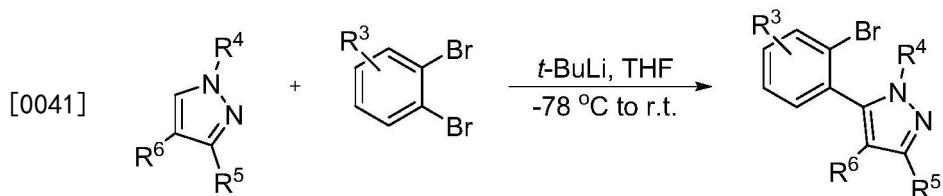


[0037] 为了获得更好的反应效果,优选的,所述1-烷基吡唑、正丁基锂和1,2-二溴苯的摩尔比为1.0:(1.0-1.02):(1.0-1.02)。进一步优选的,将所述1-烷基吡唑溶于四氢呋喃中,在0℃的温度下以1.0:(1.0-1.02)的比例下加入正丁基锂,均匀搅拌2小时;随后以1.0:(1.0-1.02)的比例加入1,2-二溴苯,在室温下反应2小时。

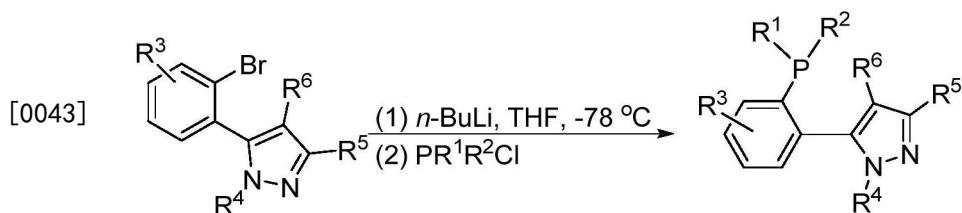
[0038] 进一步优选的,薄层层析检测底物全消耗后加入水停止反应,加入乙酸乙酯萃取、分离;以硫酸钠干燥后浓缩有机相,并经柱层析纯化得到5-(2-溴苯基)-1-烷基-1H-吡唑中间体。

[0039] 值得注意的是,本发明实施例制备还可以将所述1-烷基吡唑、叔丁基锂和1,2-二溴苯的摩尔比为1.0:1.0:1.0。进一步优选的,将所述1-烷基吡唑溶于四氢呋喃中,在-75--80℃条件下,更优选为-78℃下以1.0:1.0的比例下加入叔丁基锂,在室温下反应2小时;随后以1.0:1.0的比例加入1,2-二溴苯,在室温下反应2-24小时。

[0040] 进一步优选的,薄层层析检测底物完全消耗后加入水停止反应,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5-(2-溴苯基)-1-烷基-1H-吡唑中间体,其反应式如下所示:



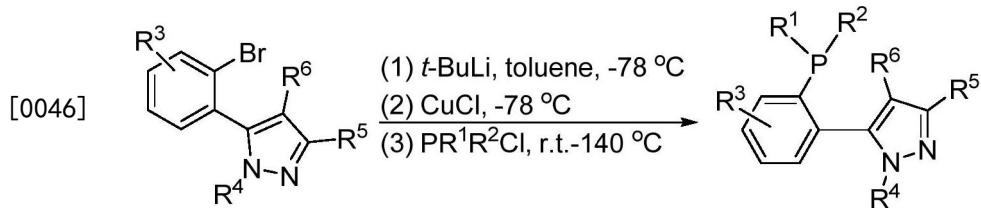
[0042] 上述步骤S02中,作为优选实施例,制备所述5-(2-(二取代膦基)苯基)-1-烷基-1H-吡唑骨架的膦配体的步骤中,所述5-(2-溴苯基)-1-烷基-1H-吡唑中间体、正丁基锂和二取代氯膦的摩尔比为1.0:1.1:(1.1-1.2)。进一步优选的,将所述5-(2-溴苯基)-1-烷基-1H-吡唑中间体溶于四氢呋喃中,在-75--80℃条件下,更优选为-78℃,以1.0:1.1的比例加入正丁基锂,均匀搅拌20-30分钟;随后以1.0:(1.1-1.2)的比例加入二取代氯膦,在室温下搅拌反应12-24小时。上述S02的反应式如下所示:



[0044] 进一步优选的,反应结束后,减压抽走所有溶剂,用冷甲醇洗三次后,得粉末状的5-(2-(二取代膦基)苯基)-1-烷基-1H-吡唑骨架的膦配体。

[0045] 值得注意的是,本发明实施例制备还可以将所述5-(2-溴苯基)-1-烷基-1H-吡唑中间体、叔丁基锂、氯化铜和二取代氯膦的摩尔比为1.0:2.0:1.0:1.2。将5-(2-溴苯基)-1-烷基-1H-吡唑中间体溶于甲苯中,在-75-80℃条件下,更优选为-78℃下加入1.0:2.0的比

例叔丁基锂,均匀搅拌1小时;随后以1.0:1.0的比例加入氯化铜,反应15分钟。然后再以1.0:1.2的比例加入二取代氯化膦,在室温下反应,直到混合物的颜色改变为止。然后在140℃下反应16-24小时,得到5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑骨架的膦配体,其反应式如下所示:



[0047] 进一步优选的,薄层层析检测底物完全消耗后加入乙酸乙酯,加入30%氨水萃取、分离、重复萃取直到有机相的颜色变为无色;以硫酸钠干燥后浓缩有机相,并经柱层析纯化得到粉末状的5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑骨架的膦配体。

[0048] 本发明实施例提供的5- (2- (二取代膦基) 苯基) -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,总收率高。

[0049] 以及,本发明实施例还提供了上述的5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡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。

[0050] 其中,所述交叉偶联反应包括但不限于熊田偶联反应、根岸偶联反应、铃木偶联反应、松山偶联反应、硼基偶联反应和氰化反应。

[0051] 优选的,所述过渡金属催化剂为钯催化剂。

[0052] 本发明实施例提供的所述5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑骨架的膦配体,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新戊酸烯醇酯的熊田和根岸偶联反应中,过渡金属催化剂如钯催化剂的催化用量能低至0.5mol %,分离收率高达95%。

[0053] 本发明实施例中,所述室温是指10-30℃的室内温度。

[0054] 下面通过具体的实施例对本发明作进一步地说明。

[0055] 实施例1:5- (2- (二环己基膦基) 苯基) -1- 甲基-1H-吡唑的合成

[0056] 在100毫升两口瓶中,称入0.886克1- 甲基吡唑(10.8mmol)。抽换氮气3次后,在通氮气情况下加入30毫升新蒸馏的四氢呋喃,均匀搅拌。在混合物降温至0℃后,然后滴加正丁基锂(11.0mmol),反应2小时。接着再滴加1.3毫升1,2-二溴苯(11.0mmol)。把反应放在室温下进行2小时。然后向体系中加入20毫升水,再分三次各加入100毫升乙酸乙酯萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到黄色粉末状产物5- (2- 溴苯基) -1- 甲基-1H- 吡唑中间体0.73克,产率29%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70-7.67 (m, 1H), 7.53 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 6.26 (d, J=1.7Hz, 1H), 3.71 (s, 3H)。

[0057] 在100毫升两口瓶中,称入0.907克5- (2- 溴苯基) -1- 甲基-1H- 吡唑(3.825mmol)。抽换氮气3次后,在通氮气情况下加入40毫升新蒸馏的四氢呋喃,均匀搅拌。在混合物降温至-78℃后,然后滴加正丁基锂(4.2mmol),反应20分钟。接着再滴加1.0毫升二环己基氯化膦(4.59mmol)。把反应放在室温下进行20小时。所有溶液在减压的情况下被抽走后,用冷甲

醇洗三次,得白色粉末状纯产物5- (2- (二环己基膦基) 苯基) -1-甲基-1H-吡唑0.51克,产率37%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60-7.58 (m, 1H) , 7.50 (s, 1H) , 7.46-7.37 (m, 2H) , 7.26-7.24 (m, 1H) , 6.17 (s, 1H) , 3.62 (s, 3H) , 1.87-1.80 (m, 2H) , 1.70-1.55 (m, 10H) , 1.25-1.03 (m, 10H) 。

[0058] 实施例2:5- (2- (二异丙基膦基) 苯基) -1-甲基-1H-吡唑合成

[0059] 在100毫升两口瓶中,称入0.696克5- (2-溴苯基) -1-甲基-1H-吡唑 (2.90mmol)。抽换氮气3次后,在通氮气情况下加入40毫升新蒸馏的四氢呋喃,均匀搅拌。在混合物降温至-78℃后,然后滴加正丁基锂 (3.2mmol) ,反应20分钟。接着再滴加0.55毫升二异丙基氯化膦 (3.50mmol)。把反应放在室温下进行24小时。所有溶液在减压的情况下被抽走后,用冷甲醇洗三次,得白色粉末状纯产物5- (2- (二异丙基膦基) 苯基) -1-甲基-1H-吡唑0.60克,产率75%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60-7.57 (m, 1H) , 7.50 (d, J=1.8Hz, 1H) , 7.46-7.37 (m, 2H) , 7.28-7.25 (m, 1H) , 6.17 (d, J=1.8Hz, 1H) , 3.64 (s, 3H) , 2.08-2.02 (m, 2H) , 1.03-0.98 (m, 6H) , 0.94-0.89 (m, 6H) 。

[0060] 实施例3:5- (2- (二环己基膦基) 苯基) -1-乙基-1H-吡唑的合成

[0061] 在100毫升两口瓶中,称入2.4克1-乙基吡唑 (25.0mmol)。抽换氮气3次后,在通氮气情况下加入40毫升新蒸馏的四氢呋喃,均匀搅拌。在混合物降温至0℃后,然后滴加正丁基锂 (25.0mmol) ,反应2小时。接着再滴加3.0毫升1,2-二溴苯 (25.0mmol)。把反应放在室温下进行2小时。然后向体系中加入20毫升水,再分三次各加入100毫升乙酸乙酯萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到橙色液体产物5- (2-溴苯基) -1-乙基-1H-吡唑中间体1.88克,产率30%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70-7.68 (m, 1H) , 7.57 (d, J=1.8Hz, 1H) , 7.41-7.37 (m, 1H) , 7.32-7.28 (m, 2H) , 6.24 (d, J=1.8Hz, 1H) , 3.97 (q, J=7.2Hz, 2H) , 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H) 。

[0062] 在100毫升两口瓶中,称入0.753克5- (2-溴苯基) -1-乙基-1H-吡唑 (3.0mmol)。抽换氮气3次后,在通氮气情况下加入30毫升新蒸馏的四氢呋喃,均匀搅拌。在混合物降温至-78℃后,然后滴加正丁基锂 (3.3mmol) ,反应20分钟。接着再滴加0.73毫升二环己基氯化膦 (3.3mmol)。把反应放在室温下进行18-24小时。所有溶液在减压的情况下被抽走后,用冷甲醇洗三次,得白色粉末状纯产物5- (2- (二环己基膦基) 苯基) -1-乙基-1H-吡唑0.17克,产率16%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60-7.58 (m, 1H) , 7.54 (d, J=1.8Hz, 1H) , 7.46-7.37 (m, 2H) , 7.28-7.25 (m, 1H) , 6.15 (d, J=1.8Hz, 1H) , 3.88 (q, J=7.2Hz, 2H) , 1.83-1.54 (m, 12H) , 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H) , 1.26-0.99 (m, 10H) 。

[0063] 实施例4:5- (2- (二环己基膦基) 苯基) -1-异丙基-1H-吡唑的合成

[0064] 在100毫升两口瓶中,称入3.3克1-异丙基吡唑 (30.0mmol)。抽换氮气3次后,在通氮气情况下加入40毫升新蒸馏的四氢呋喃,均匀搅拌。在混合物降温至-78℃后,然后滴加叔丁基锂 (30.0mmol) ,在室温下反应1小时。然后把混合物降温至0℃后,接着再滴加3.6毫升1,2-二溴苯 (29.7mmol)。把反应放在室温下进行2小时。然后向体系中加入20毫升水,再分三次各加入100毫升乙酸乙酯萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到黄色粉末状产物5- (2-溴苯基) -1-异丙基-1H-吡唑中间体2.72克,产率34%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (d, J=8.0Hz, 1H) , 7.60 (d, J=1.4Hz, 1H) , 7.41-7.37 (m, 1H) , 7.33-7.28 (m, 2H) , 6.21 (d, J=1.7Hz, 1H) , 4.20-4.10 (m,

1H) , 1.43 (br, 6H)。

[0065] 在100毫升两口瓶中,称入0.753克5- (2-溴苯基) -1-异丙基-1H-吡唑 (3.0mmol)。抽换氮气3次后,在通氮气情况下加入30毫升新蒸馏的四氢呋喃,均匀搅拌。在混合物降温至-78℃后,然后滴加正丁基锂 (3.3mmol) ,反应20分钟。接着再滴加0.73毫升二环己基氯化膦 (3.3mmol) 。把反应放在室温下进行18小时。所有溶液在减压的情况下被抽走后,用冷甲醇洗三次,得白色粉末状纯产物5- (2- (二环己基膦基) 苯基) -1-异丙基-1H-吡唑0.57克,产率50%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61-7.58 (m, 1H) , 7.56 (d, J=1.6Hz, 1H) , 7.45-7.36 (m, 2H) , 7.26-7.23 (m, 1H) , 6.12 (d, J=1.7Hz, 1H) , 4.11-4.01 (m, 1H) , 1.74-1.46 (m, 15H) , 1.31-0.97 (m, 13H)。

[0066] 实施例5:5- (2- (二异丙基膦基) 苯基) -1-异丙基-1H-吡唑的合成

[0067] 在100毫升两口瓶中,称入0.795克5- (2-溴苯基) -1-异丙基-1H-吡唑 (3.0mmol)。抽换氮气3次后,在通氮气情况下加入30毫升新蒸馏的四氢呋喃,均匀搅拌。在混合物降温至-78℃后,然后滴加正丁基锂 (3.3mmol) ,反应20分钟。接着再滴加0.53毫升二异丙基氯化膦 (3.3mmol) 。把反应放在室温下进行18小时。所有溶液在减压的情况下被抽走后,用冷甲醇洗三次,得淡黄色粉末状纯产物5- (2- (二异丙基膦基) 苯基) -1-异丙基-1H-吡唑0.72克,产率80%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60-7.57 (m, 2H) , 7.46-7.36 (m, 2H) , 7.27-7.24 (m, 1H) , 6.13 (d, J=1.7Hz, 1H) , 4.13-4.03 (m, 1H) , 2.21 (s, 1H) , 1.89 (s, 1H) , 1.52 (s, 3H) , 1.32 (s, 3H) , 1.09-0.89 (m, 12H)。

[0068] 实施例6:5- (2- (二叔丁基膦基) 苯基) -1-异丙基-1H-吡唑的合成

[0069] 在50毫升Schlenk管中,称入0.665克5- (2-溴苯基) -1-异丙基-1H-吡唑 (2.5mmol)。抽换氮气3次后,在通氮气情况下加入20毫升新蒸馏的甲苯,均匀搅拌。在混合物降温至-78℃后,然后滴加叔丁基锂 (5.0mmol) ,反应1小时。接着加入0.248克氯化铜 (2.5mmol) ,反应15分钟。然后再滴加0.57毫升二叔丁基氯化膦 (3.0mmol) 。把反应放在室温下进行搅拌,直到混合物的颜色改变为止。然后将Schlenk管置于预热140℃的油浴中反应16小时。在反应完成后,将反应管冷却至室温,停止反应,向体系加入乙酸乙酯 (50.0mL) ,和再分数次各加入50毫升30%氨水萃取,直到有机相的颜色变为无色,合并有机相,无水硫酸钠干燥。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到白色粉末状纯产物5- (2- (二叔丁基膦基) 苯基) -1-异丙基-1H-吡唑0.53克,产率65%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91-7.89 (m, 1H) , 7.55 (d, J=1.6Hz, 1H) , 7.43-7.37 (m, 2H) , 7.24-7.21 (m, 1H) , 6.09 (d, J=1.8Hz, 1H) , 4.16-4.06 (m, 1H) , 1.55 (d, J=5.1Hz, 3H) , 1.32 (d, J=5.2Hz, 3H) , 1.22-1.10 (m, 18H)。

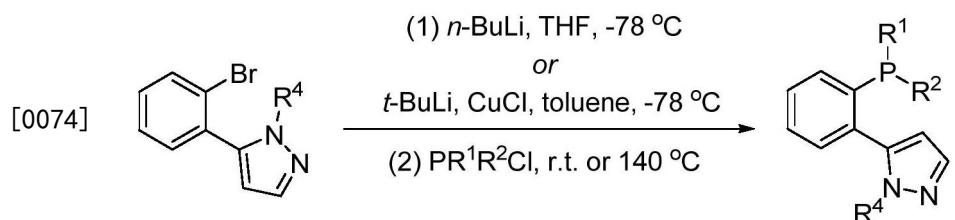
[0070] 实施例7:5- (2- (二环己基膦基) 苯基) -1-苯基-1H-吡唑的合成

[0071] 在100毫升两口瓶中,称入1.44克1-苯基吡唑 (10.0mmol)。抽换氮气3次后,在通氮气情况下加入40毫升新蒸馏的四氢呋喃,均匀搅拌。在混合物降温至-78℃后,然后滴加叔丁基锂 (10.0mmol) ,在室温下反应1小时。然后把混合物降温至0℃后,接着再滴加1.2毫升1,2-二溴苯 (10.0mmol)。把反应放在室温下进行2小时。然后向体系中加入20毫升水,再分三次各加入100毫升乙酸乙酯萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥。减压抽走所有溶液后,把浓缩反应混合物经柱层析纯化,然后得到黄色粉末状产物5- (2-溴苯基) -1-苯基-1H-吡唑中间体0.69克,产率23%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 (d, J=1.8Hz, 1H) , 7.60-7.58 (m,

1H), 7.31-7.20 (m, 8H), 6.51 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H)。

[0072] 在100毫升两口瓶中, 称入0.349克5- (2-溴苯基) -1-苯基-1H-吡唑 (1.167mmol)。抽换氮气3次后, 在通氮气情况下加入20毫升新蒸馏的四氢呋喃, 均匀搅拌。在混合物降温至-78°C后, 然后滴加正丁基锂 (1.3mmol), 反应20分钟。接着再滴加0.29毫升二环己基氯化膦 (1.3mmol)。把反应放在室温下进行18小时。所有溶液在减压的情况下被抽走后, 用冷甲醇洗三次, 得黄色粉末状纯产物5- (2- (二环己基膦基) 苯基) -1-苯基-1H-吡唑0.27克, 产率56%。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.47-7.37 (m, 4H), 7.24-7.09 (m, 5H), 6.36 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 1.68-1.49 (m, 11H), 1.25-0.88 (m, 11H)。

[0073] 此外, 可参考下述反应式所述方法, 制备下表1所示5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1-烷基-1H-吡唑。

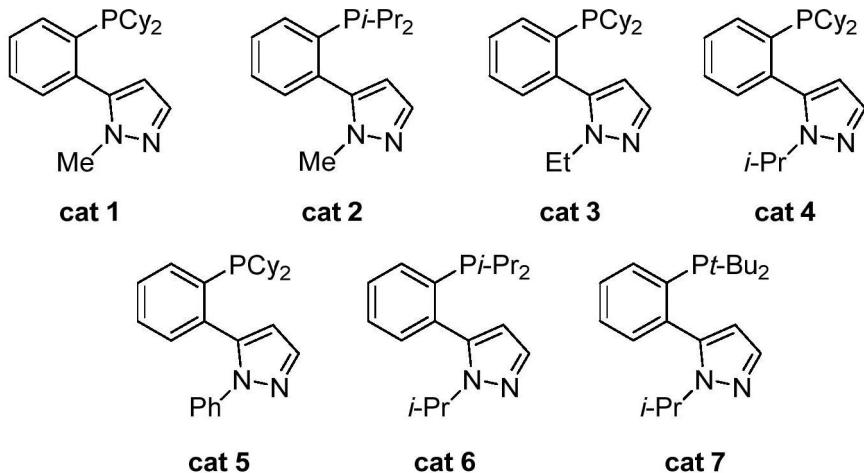


[0075] 表1

序号	原料 (吡唑中间体)	产物 (吡唑膦配体)	分离产率(%)
1			$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Cy}, 37\%$
2			$\text{R}^1, \text{R}^2 = i\text{-Pr}, 75\%$
3			16%
4			$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Cy}, 50\%$
5			$\text{R}^1, \text{R}^2 = i\text{-Pr}, 80\%$
6			$\text{R}^1, \text{R}^2 = t\text{-Bu}, 65\%$
7			56%

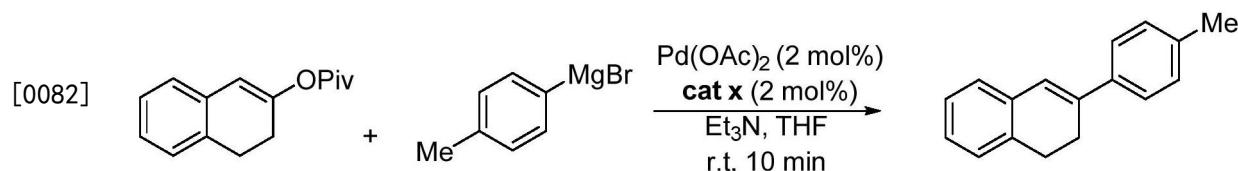
[0077] 实施例8:5-(2-(二取代膦基)苯基)-1-烷基-1H-吡唑骨架的膦配体在钯催化新戊酸烯醇酯的熊田(Kumada)交叉偶联反应和根岸交叉偶联反应(Negishi Reaction)中的应用。

[0078] 8.1、本发明实施例5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1- 烷基-1H-吡唑骨架的膦配体的几种催化剂,结构如下式cat1-7所示,催化熊田 (Kumada) 交叉偶联反应:



[0080] 有添加三乙胺的步骤:将醋酸钯(0.0018克,0.008mmol)和配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒放入20mL Schlenk管中,体系置换为氮气保护,然后加入0.8mL新蒸馏的四氢呋喃,并将它们搅拌均匀1分钟。同时,将膦配体(钯:膦配体比例为2.0mol%:2mol%)和配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒放入另一支20mL Schlenk管中。抽换氮气3次后,利用气密针管在储备钯溶液中抽出相应量(如0.4mL,2.0mol%)和三乙胺(0.05mL)至已载有膦配体及受氮气保护的Schlenk管里。将钯络合物的溶液加热约1至2分钟直至溶剂开始沸腾,在室温下搅拌5分钟。随后在通氮气的情况下加入3,4-二氢萘-2-基新戊酸酯(0.2mmol)和以四氢呋喃为溶剂的格氏试剂(0.4mmol)。然后将Schlenk管置于室温下反应10分钟。然后向体系加入乙酸乙酯(4.0mL)和水(2.0mL),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。

[0081] 没有添加三乙胺的步骤:将醋酸钯(0.0018克,0.008mmol),膦配体(钯:膦配体比例为4.0mol%:4mol%)和配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒放入20mL Schlenk管中,体系置换为氮气保护,然后加入0.8mL新蒸馏的四氢呋喃,并将它们搅拌均匀1分钟以形成钯络合物。同时,将配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒放入另一支20mL Schlenk管中。抽换氮气3次后,利用气密针管在储备钯络合物溶液中抽出相应量(如0.4mL,2.0mol%)至受氮气保护的Schlenk管里。将钯络合物的溶液加热约1至2分钟直至溶剂开始沸腾,在室温下搅拌5分钟。随后在通氮气的情况下加入3,4-二氢萘-2-基新戊酸酯(0.2mmol)和以四氢呋喃为溶剂的格氏试剂(0.4mmol)。然后将Schlenk管置于室温下反应10分钟。然后向体系加入乙酸乙酯(4.0mL)和水(2.0mL),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。



[0083] 其中,上述催化熊田交叉偶联反应中,催化剂膦配体及产率情况如下表2所示。

[0084] 表2

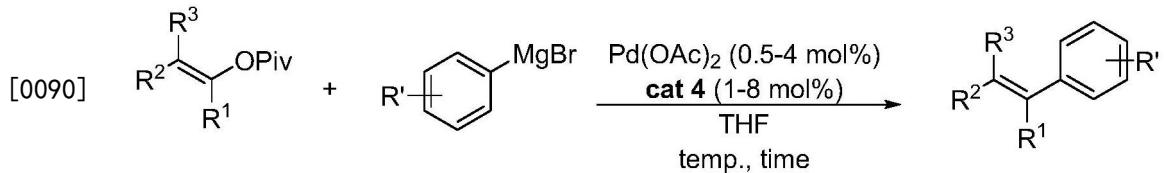
序号	钯用量 (mol%)	膦配体	时间 (min)	添加三乙胺	产率 (%)
1	2	<b>cat 1</b>	10	√	71
2	2	<b>cat 2</b>	10	√	65
3	2	<b>cat 3</b>	10	√	67
4	2	<b>cat 4</b>	10	√	74
5	2	<b>cat 5</b>	10	√	40
[0085]	6	<b>cat 6</b>	10	√	55
	7	<b>cat 7</b>	10	√	33
	8	<b>PPh<sub>3</sub></b>	10	√	58
	9	<b>PCy<sub>3</sub></b>	10	√	40
	10	<b>SPhos</b>	10	√	63
	11	<b>XPhos</b>	10	√	40
	12	<b>BrettPhos</b>	10	√	32
13	2	<b>t-BuBrettPhos</b>	10	√	28
14	2	<b>MorDalPhos</b>	10	√	32
15	2	<b>cataCXium®A</b>	10	√	49
[0086]	16	<b>cataCXium®PInCy</b>	10	√	49
	17	<b>CM-Phos</b>	10	√	60
	18	<b>PhMezole-Phos</b>	10	√	46
	19	<b>cat 4</b>	10	×	90

[0087] 从表2可以看出,上述各5- (2- (二取代膦基) 苯基) -1-烷基-1H-吡唑骨架的膦配体能在上述熊田偶联反应中表现出很好的催化性能,和比其他市售的配体有更好的催化效率。

[0088] 8.2、5- (2- (二环己基膦基) 苯基) -1-异丙基-1H-吡唑催化的新戊酸烯醇酯的熊田交叉偶联反应

[0089] 将醋酸钯 (0.0018克, 0.008mmol), 脲配体 (钯: 脲配体比例为4.0mol% : 4-16mol%), 和新戊酸烯醇酯 (0.2mmol, 如果是固体) 和配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒放入20mL Schlenk管中。抽换氮气3次后, 在通氮气的情况下加入新戊酸烯醇酯 (0.2mmol, 如果是液体), 新蒸馏四氢呋喃 (0.4mL) 和以四氢呋喃为溶剂的格氏试剂 (0.4mmol)。然后将

Schlenk管置于室温或预热50℃或110℃的油浴中反应1-24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(4.0mL)和水(2.0mL),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10mL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。



[0091] 其中,上述催化熊田交叉偶联反应中,钯用量、催化剂膦配体及产率情况如下表3所示。

[0092] 表3

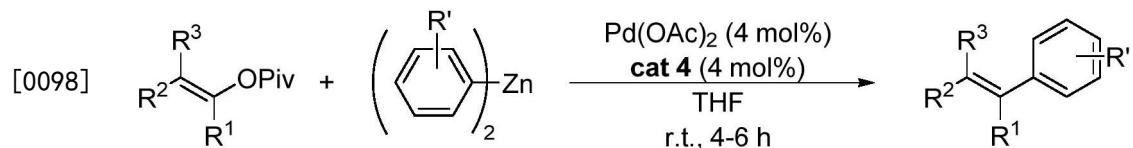
序号	底物	格氏试剂	产物	钯/膦配体		时间	温度	分离产率
				用量 (mol%)	(h)			
1				4/4	1/6	r.t.	86	
2				0.5/1	1	r.t.	83	
3				4/8	4	r.t.	92	
4				4/8	4	r.t.	88	
5				4/8	4	r.t.	85	
[0093]	6				4/8	4	r.t.	80
7				4/8	4	r.t.	74	
8				4/8	4	r.t.	78	
9				4/8	4	r.t.	94	
10				4/16	24	r.t.	95	
11				4/16	2	50 °C	80	

[0095] 8.3.5—(2—(二环己基膦基)苯基)—1—异丙基—1H—吡唑催化的新戊酸烯醇酯的根岸交叉偶联反应

[0096] 将和配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒放入20mL Schlenk管中,体系置换为氮气保护,然后加入以四氢呋喃为溶剂的氯化锌(0.4mmol),并将它在0℃下搅拌1分钟。然后加入以四氢呋喃为溶剂的格氏试剂(0.8mmol)和在室温下搅拌30分钟,从而得到有机锌试剂。

[0097] 将醋酸钯(0.0018克,0.008mmol),膦配体(钯:膦配体比例为4.0mol%:4.0mol%),和新戊酸烯醇酯(0.2mmol,如果是固体)和配有聚四氟乙烯涂层的磁力搅拌棒放入另一支20mL Schlenk管中。抽换氮气3次后,在通氮气的情况下加入新戊酸烯醇酯(0.2mmol,如果是液体),新蒸馏四氢呋喃(0.4mL)和新制备的有机锌试剂。然后将Schlenk管置于室温反应4—6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(4.0mL)和水(2.0mL),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10mL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。



[0099] 其中,上述催化根岸交叉偶联反应中,钯用量、催化剂膦配体及产率情况如下表4所示。

[0100] 表4

序号	底物	有机锌试剂	产物	时间 (h)	分离产率 (%)
1				4	82
2				6	94
3				6	95
4				6	91

[0103] 由上表3和表4可知,使用本发明实施例5- (2- (二环己基膦基) 苯基) -1- 异丙基-1H-吡唑骨架的膦配体用于首次钯催化新戊酸烯醇酯的熊田和根岸交叉偶联反应,可以在保证分离产率的情况下,使得钯用量 (mol%) 大幅下降,在0.5-4.0之间,分离产率达到95%,甚至可在室温下进行反应。

[0104] 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。