

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/70 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680024168.X

[43] 公开日 2008年7月2日

[11] 公开号 CN 101212978A

[22] 申请日 2006.5.9

[21] 申请号 200680024168.X

[30] 优先权

[32] 2005.5.9 [33] US [31] 60/678,998

[86] 国际申请 PCT/US2006/017914 2006.5.9

[87] 国际公布 WO2006/122117 英 2006.11.16

[85] 进入国家阶段日期 2008.1.2

[71] 申请人 迈克罗比亚公司

地址 美国马萨诸塞

[72] 发明人 D·P·齐默尔 J·J·塔利

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 过晓东

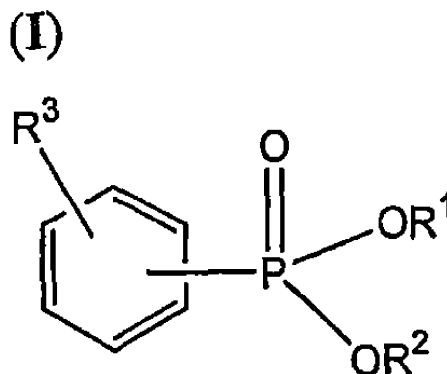
权利要求书 10 页 说明书 26 页

[54] 发明名称

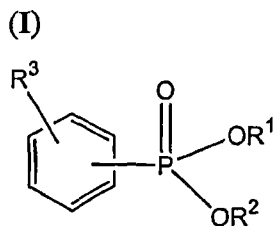
有机金属苯基磷酸酯偶联剂

[57] 摘要

本发明涉及以下可用于交叉偶联有机合成中的式 I 有机金属苯基磷酸酯化合物，其中 R³ 选自硼、锌、锡和硅残基。



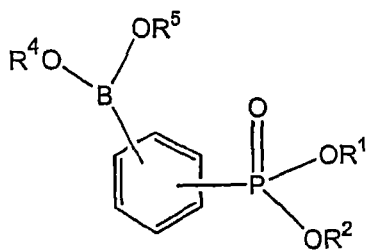
1. 一种式I的化合物



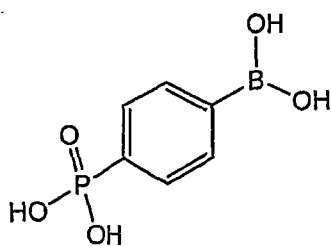
其中

R¹与R²独立选自H、(C₁-C₆)烷基、苯基、苯甲基、第1族盐、第2族盐和铵盐；以及R³选自ZnX，其中X是卤素；和B(OR⁴)(OR⁵)，其中R⁴与R⁵独立地选自H与(C₁-C₆)烷基，或者R⁴与R⁵共同形成一个5-6元环。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中R³是B(OR⁴)(OR⁵)，该化合物具有以下式：

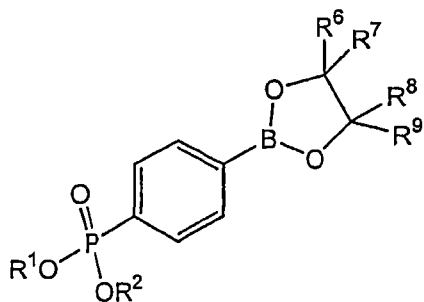


3. 根据权利要求2所述的化合物，其中R¹、R²、R⁴和R⁵是H，该化合物具有以下式：



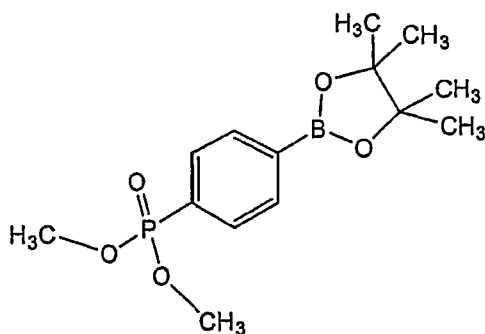
4. 根据权利要求2所述的化合物，其中R⁴和R⁵共同形成一个5-6元环，该化合物具有以

下式:

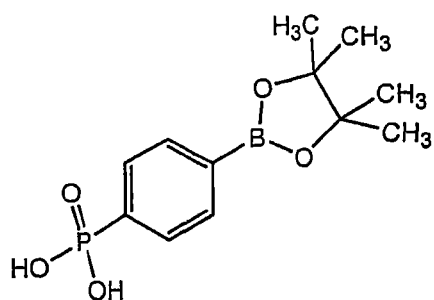


其中R⁶、R⁷、R⁸和R⁹独立地选自H与(C₁-C₆)烷基。

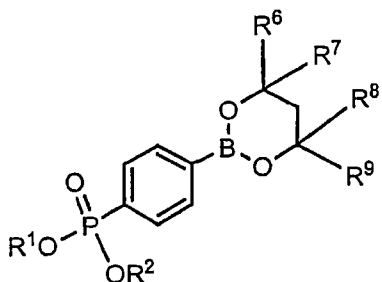
5. 根据权利要求4所述的化合物，其中R¹、R²、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹是甲基，该化合物具有以下式:



6. 根据权利要求4所述的化合物，其中R¹、R²是H；R⁶、R⁷、R⁸和R⁹是甲基，该化合物具有以下式:

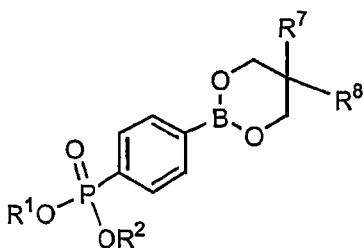


7. 根据权利要求2所述的化合物，其中R⁴和R⁵共同形成一个6元饱和环，该化合物具有以下式：



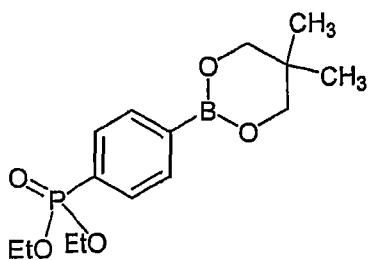
其中R⁶、R⁷、R⁸和R⁹独立地选自H与(C₁-C₆)烷基。

8. 根据权利要求2所述的化合物，其中R⁴和R⁵共同形成一个6元饱和环，该化合物具有以下式：

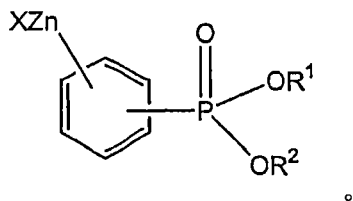


其中R⁷和R⁸独立地选自H与(C₁-C₆)烷基。

9. 权利要求8所述的化合物，其中R¹与R²是乙基，而R⁷、R⁸是甲基，该化合物具有以下式：

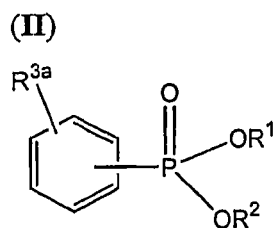


10. 根据权利要求1所述的化合物，其中R³是ZnX，该化合物具有以下式：



11. 根据权利要求10所述的化合物，其中R¹与R²是CH₃。

12. 一种式II的化合物：



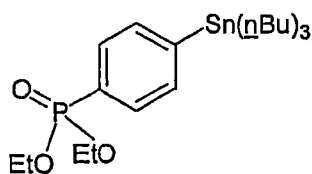
其中，

R¹与R²独立选自H、(C₁-C₆)烷基、苯甲基和苯基；以及

R^{3a}是Sn(R¹⁰)(R¹¹)(R¹²)，其中R¹⁰、R¹¹、R¹²分别是(C₁-C_n)烷基。

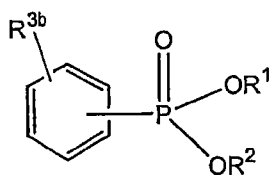
13. 根据权利要求12所述的化合物，其中R¹与R²独立选自H、甲基和乙基。

14. 根据权利要求12所述的化合物，其中R¹⁰、R¹¹、R¹²是正丁基，该化合物具有以下式：



15. 一种式III化合物：

(III)



其中

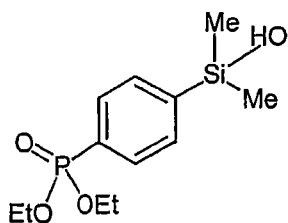
R¹与R²独立地选自H、(C₁-C₆)烷基、苯甲基和苯基；以及
 R^{3b}是Si(R¹³)(R¹⁴)(R¹⁵)，其中R¹³选自OH或(C₁-C₆)烷氧基；R¹⁴与R¹⁵独立地选自(C₁-C₆)烃基与(C₁-C₆)烷氧基；前提是当R¹与R²都是CH₂CH₃时，R¹³、R¹⁴和R¹⁵不是乙氧基。

16. 根据权利要求15所述的化合物，其中R¹与R²独立选自H、甲基和乙基。

17. 根据权利要求15或16所述的化合物，其中R¹³、R¹⁴与R¹⁵是OCH₃。

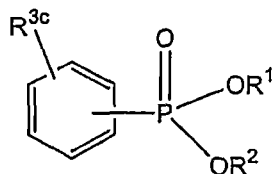
18. 根据权利要求15或16所述的化合物，其中R¹³是OCH₃，而R¹⁴与R¹⁵是甲基。

19. 根据权利要求16所述的化合物，其中R¹与R²是乙基，R¹³是OH，而R¹⁴与R¹⁵是CH₃，该化合物具有以下式：



20. 一种式IV化合物：

(IV)



其中

R^1 与 R^2 独立地选自H、 (C_1-C_6) 烷基、苯甲基和苯基；以及

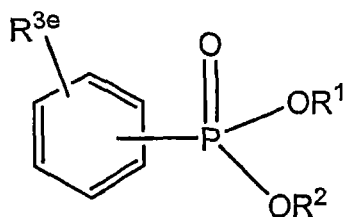
R^{3c} 是 $[Si(R^{16})(R^{17})(R^{18})X]M^+$ ，其中 R^{16} 是OH或 (C_1-C_6) 烷氧基； R^{17} 和 R^{18} 独立选自H、OH、 (C_1-C_6) 烃基和 (C_1-C_6) 烷氧基；X选自F、OAc、OR、OSiCH₃； M^+ 是平衡离子，以及R选自 (C_1-C_6) 烷基。

21. 根据权利要求20所述的化合物，其中 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 是OCH₃。

22. 根据权利要求20所述的化合物，其中 R^{16} 是OCH₃，而 R^{17} 和 R^{18} 是CH₃。

23. 一种式V化合物：

(V)



其中，

R^1 与 R^2 独立地选自H、 (C_1-C_6) 烷基、苯甲基和苯基；以及

R^{3e} 是 $[Sn(R^{19})(R^{20})(R^{21})X]M^+$ ，其中 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 独立地选自 (C_1-C_8) 烷基，而X选自卤素、OAc、OR、OSiCH₃，其中R选自 (C_1-C_6) 烷基； M^+ 是平衡离子。

24. 根据权利要求25所述的化合物，其中 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 是C₄H₉。

25. 根据权利要求20-24中任一项所述的化合物，其中X是F。

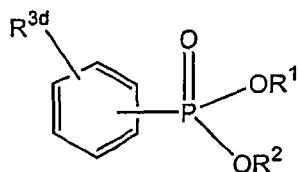
26. 根据权利要求20-24中任一项所述的化合物，其中X是OR。

27. 根据权利要求26中任一项所述的化合物，其中R是甲基。

28. 一种生成碳-碳键的方法，其包括

a) 在选自第8族、第9族和第10族金属的金属催化剂存在下，使权利要求1-27之一的化合物和选自芳基卤、芳基三氟甲磺酸酯和芳基磺酸酯的有机亲电子试剂反应。

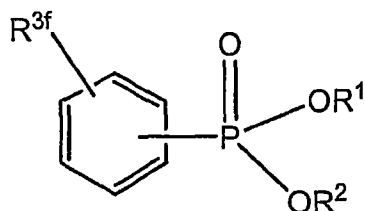
29. 一种生成碳-碳键的方法，其包括在选自第8族、第9族和第10族金属的金属催化剂存在下，使具有如下通式的化合物和选自芳基卤、芳基三氟甲磺酸酯和芳基磺酸酯的有机亲电子试剂反应：



其中， R^1 与 R^2 独立地选自H、 (C_1-C_6) 烷基、苯甲基和苯基；以及

R^{3d} 是Si(R^{19})(R^{20})(R^{21})，其中 R^{19} 是OH或 (C_1-C_6) 烷氧基；而 R^{20} 和 R^{21} 独立选自H、 (C_1-C_6) 烃基和 (C_1-C_6) 烷氧基。

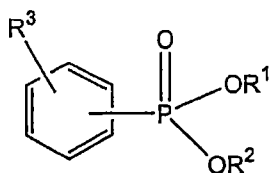
30. 一种生成碳-碳键的方法，其包括在选自第8族、第9族与第10族金属的金属催化剂的存在下，使具有如下通式的化合物与选自芳基卤、芳基三氟甲磺酸酯与芳基磺酸酯的有机亲电子试剂反应：



其中， R^1 与 R^2 独立地选自H、 (C_1-C_6) 烷基、苯甲基和苯基；以及

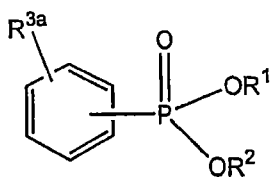
R^{3f} 是 $\text{Sn}(R^{19})(R^{20})(R^{21})$ ，其中 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 独立选自 (C_1-C_6) 烷基。

31. 一种生成碳-碳键的方法，其包括在选自第8族、第9族与第10族金属的金属催化剂的存在下，使具有如下通式的化合物与选自芳基卤、芳基三氟甲磺酸酯与芳基磺酸酯的有机亲电子试剂反应：



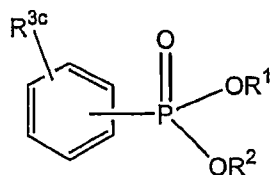
其中， R^1 与 R^2 独立地选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、苯甲基、苯基、第1族盐、第2族盐和铵盐；以及 R^3 选自 ZnX ，其中 X 是卤素；及 $\text{B}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$ ，其中 R^4 与 R^5 独立地选自 H 与 (C_1-C_6) 烷基，或者 R^4 与 R^5 共同形成一个 5-6 元环。

32. 一种生成碳-碳键的方法，其包括在选自第8族、第9族与第10族金属的金属催化剂的存在下，使具有如下通式的化合物与选自芳基卤、芳基三氟甲磺酸酯与芳基磺酸酯的有机亲电子试剂反应：



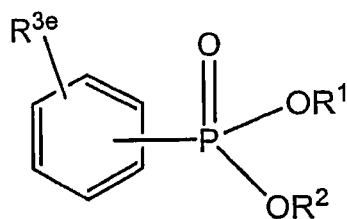
其中， R^1 与 R^2 独立地选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、苯甲基和苯基，以及 R^{3a} 是 $\text{Sn}(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ ，其中 R^{10} 、 R^{11} 与 R^{12} 分别是 (C_1-C_8) 烷基。

33. 一种生成碳-碳键的方法，其包括在选自第8族、第9族与第10族金属的金属催化剂的存在下，使具有如下通式的化合物与选自芳基卤、芳基三氟甲磺酸酯与芳基磺酸酯的有机亲电子试剂反应：



其中， R^1 与 R^2 独立地选自H、 (C_1-C_6) 烷基、苯甲基和苯基；以及
 R^{3c} 是 $[Si(R^{16})(R^{17})(R^{18})X]M^+$ ，其中 R^{16} 是OH或 (C_1-C_6) 烷氧基； R^{17} 和 R^{18} 独立选自H、OH、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基；X选自F、OAc、OR、OSiCH₃； M^+ 是平衡离子，及R选自 (C_1-C_6) 烷基。

34. 一种生成碳-碳键的方法，其包括在选自第8族、第9族与第10族金属的金属催化剂的存在下，使具有如下通式的化合物与选自芳基卤、芳基三氟甲磺酸酯与芳基磺酸酯的有机亲电子试剂反应：



其中， R^1 与 R^2 独立地选自H、 (C_1-C_6) 烷基、苯甲基和苯基；
 R^{3e} 是 $[Sn(R^{19})(R^{20})(R^{21})X]M^+$ ，其中 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 独立选自 (C_1-C_6) 烷基，X选自卤素、OAc、OR、OSiCH₃，其中R选自 (C_1-C_6) 烷基； M^+ 是平衡离子。

35. 根据权利要求33-34中任一项所述的方法，其中X是F。

36. 根据权利要求33-34中任一项所述的方法，其中X是OR。

37. 根据权利要求36所述的方法，其中R是甲基。

38. 根据权利要求28-37中任一项所述的方法，其进一步包括回收含有所述碳-碳键的化合物。

39. 根据权利要求28-37中任一项所述的方法，其中所述金属催化剂是第10族金属。

40. 根据权利要求39所述的方法，其中所述第10族金属催化剂选自镍、铂和钯。

41. 根据权利要求40所述的方法，其中所述第10族金属催化剂是钯。

有机金属苯基膦酸酯偶联剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一类在有机反应中用作偶联剂的有机金属苯基膦酸酯化合物。

发明背景

[0002] 众所周知，形成碳-碳键对有机合成是基础性的，而且金属催化的交叉偶联反应对于化学家是常规的。Suzuki、Stille以及Negishi偶联反应是在金属催化反应中通过偶联有机金属的亲核试剂与有机亲电子试剂而常规进行的。

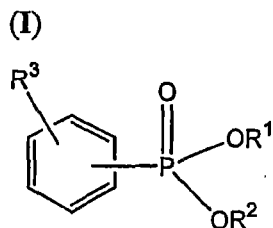
[0003] 第6,867,323号美国专利教导一种用于产生碳-碳键的方法，包括在碱性且亲核的活化剂阴离子与第10族金属催化剂存在下，使有机硅试剂和有机亲电子试剂反应。

[0004] 交叉偶联方法的使用受限于有机金属试剂的可获得性。

发明内容

[0005] 本发明提供可用于通过交叉偶联方法制备二苯基膦酸酯的金属苯基膦酸酯化合物。所得的二苯基膦酸酯可作为胆固醇吸收抑制剂使用(参见相关美国申请10/986,570)。

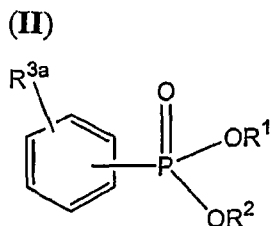
[0006] 本发明一方面涉及通式I的化合物：



其中

R^1 与 R^2 独立选自H、(C₁-C₆)烷基、苯基、苯甲基、第1族盐、第2族盐与铵盐；以及
 R^3 选自ZnX，其中X是卤素；及B(OR⁴)(OR⁵)，其中R⁴与R⁵独立地选自H和(C₁-C₆)烷基，或者R⁴
 与R⁵共同形成一个5-6元环。

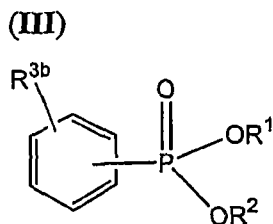
[0007]本发明另一方面涉及通式II的化合物：



其中

R^1 与 R^2 独立地选自H、(C₁-C₆)烷基、苯甲基和苯基；以及
 R^{3a} 是Sn(R¹⁰)(R¹¹)(R¹²)，其中R¹⁰、R¹¹与R¹²分别是(C₁-C₆)烷基。

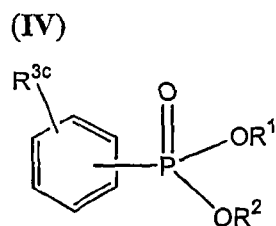
[0008]本发明另一方面涉及通式III的化合物：



其中

R^1 与 R^2 独立地选自H、(C₁-C₆)烷基、苯甲基和苯基；以及
 R^{3b} 是Si(R¹³)(R¹⁴)(R¹⁵)，其中R¹³是OH或者(C₁-C₆)烷氧基；R¹⁴与R¹⁵独立地选自H、OH、(C₁-C₆)
 烷基和(C₁-C₆)烷氧基；前提是当R¹与R²都是CH₂CH₃时，R¹³、R¹⁴和R¹⁵不是乙氧基。

[0009]本发明又一方面涉及通式IV的化合物：

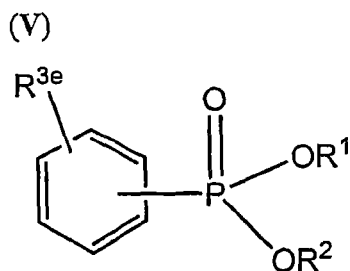


其中

R^1 与 R^2 独立地选自H、 (C_1-C_6) 烷基、苯甲基和苯基；

R^{3c} 是 $[Si(R^{16})(R^{17})(R^{18})X]^-M^+$ ，其中 R^{16} 是OH或者 (C_1-C_6) 烷氧基； R^{17} 和 R^{18} 独立选自H、OH、 (C_1-C_6) 烃基和 (C_1-C_6) 烷氧基；X选自F、OAc、OR、OSiCH₃； M^+ 是平衡离子，以及R选自 (C_1-C_6) 烷基。在某些实施方案中，X是F。在其他的实施方案中，X是OR。在某些实施方案中，R是甲基。

[0010]本发明又一方面涉及通式V的化合物：



其中

R^1 与 R^2 独立地选自H、 (C_1-C_6) 烷基、苯甲基和苯基；以及

R^{3e} 是 $[Sn(R^{19})(R^{20})(R^{21})X]^-M^+$ ，其中 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 独立选自 (C_1-C_6) 烷基，X选自卤素、OAc、OR、OSiCH₃，其中R选自 (C_1-C_6) 烷基； M^+ 是平衡离子。在某些实施方案中，X是F。在其他的实施方案中，X是OR。在某些实施方案中，R是甲基。

[0011]另一方面，本发明涉及生成碳-碳键的方法，其包括在选自第8族、第9族与第10族金属的金属催化剂的存在下，将通式I、II、III、IV或者V的化合物同选自芳基卤、芳基三氟甲磺酸酯与芳基磺酸酯的有机亲电子试剂反应。就某些实施方案而言，本发明还包括回收含有所述碳-碳键的化合物。

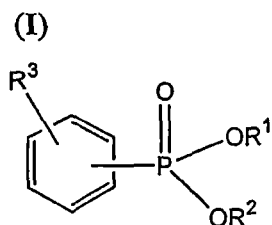
[0012]在一些具体实施方案中，金属催化剂是第10族金属。在其他的具体实施方案中，第10族金属催化剂选自镍、铂与钯。在具体的实施方案中，第10族金属催化剂是钯。

[0013]本发明的其他具体实施方案将结合下文的说明书与权利要求书阐述。

具体实施方式

[0014]本发明涉及用于在交叉偶联反应中形成碳-碳键的苯基膦酸酯衍生物。

[0015]本发明提供由通式I代表的一类化合物：



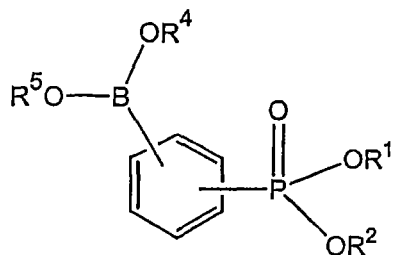
其中

R¹与R²独立地选自H、C₁-C₆烷基、苯甲基和苯基、第1族盐、第2族盐和铵盐；以及R³选自ZnX，其中X是卤素；及B(OR⁴)(OR⁵)，其中R⁴与R⁵独立地选自H与(C₁-C₆)烷基，或者R⁴与R⁵共同形成一个5-6元环。

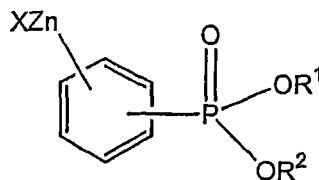
[0016]本说明书的术语和取代基全部保持它们的定义。

[0017]根据基团R³的选择，本类化合物可方便地再分成通式IA与IB的二个亚属化合物，其化学式表示如下：

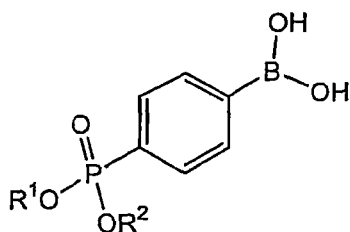
(IA)



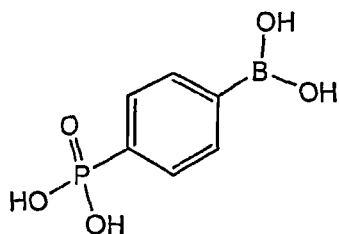
(IB)



[0018] 亚属IA包括以下式的硼酸苯基磷酸酯衍生物，其中R¹与R²独立地选自H、(C₁-C₆)烷基、苯甲基、苯基、第1族盐、第2族盐和铵盐；以及R⁴和R⁵是H，

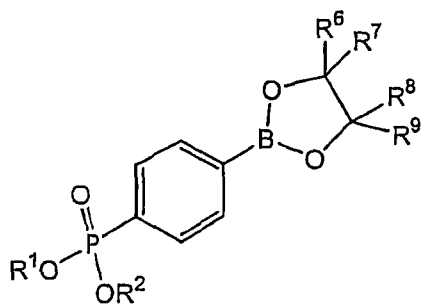


[0019] 其中一个具体实施方案是，其中R¹、R²、R³、R⁴和R⁵为H的以下式的4-磷酸酯苯基硼酸，



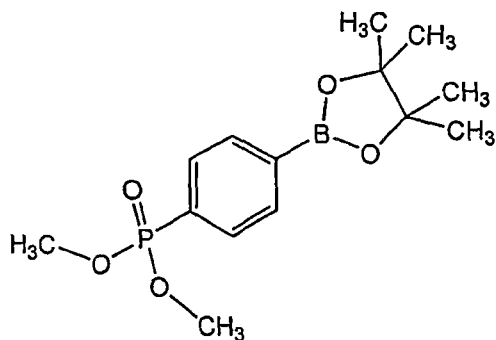
[0020] 亚属IA还包括二氧杂硼杂环戊基苯基磷酸衍生物，其中R¹与R²独立地选自H、(C₁-C₆)烷基、苯甲基、苯基、第1族盐、第2族盐和铵盐；以及R⁴与R⁵共同形成一个5元或6元环。

[0021] 在一些实施方案中，R⁴和R⁵共同形成具有下述化学通式的5-元环：

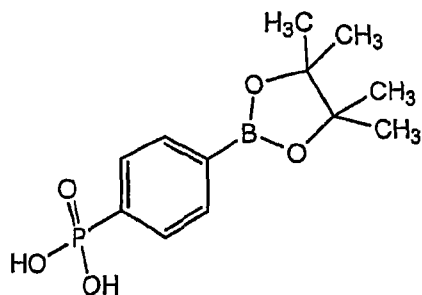


其中， R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 独立地选自H和(C₁-C₆)烷基。

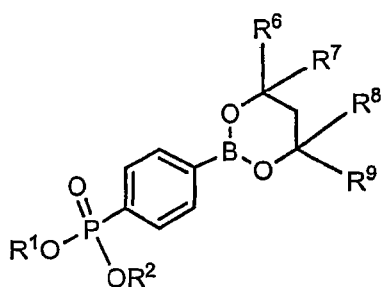
[0022] 在一些实施方案中， R^4 和 R^5 共同形成5-元环，而 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 是甲基，其具有如下化学式结构：



[0023] 在某些实施方案中， R^4 和 R^5 共同形成5-元饱和环， R^1 和 R^2 是H；而 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 是甲基，其具有如下化学式结构：

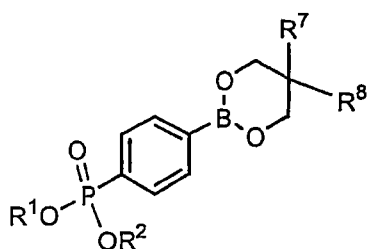


[0024] 在其他的实施方案中， R^4 和 R^5 共同形成6-元环，其具有如下化学式结构：



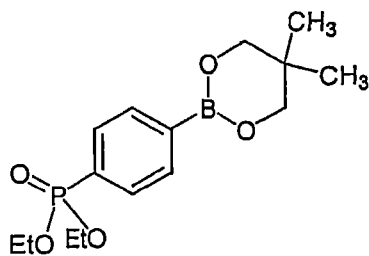
其中， R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 独立地选自H和(C₁-C₆)烷基。

[0025] 在一些实施方案中， R^7 和 R^8 共同形成6-元环，其具有如下化学式结构：

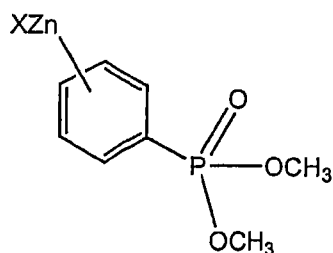


其中， R^7 和 R^8 独立地选自H和(C₁-C₆)烷基。

[0026] 在一个实施例中， R^1 和 R^2 是乙基，而 R^7 和 R^8 是甲基，其具有如下化学式结构：



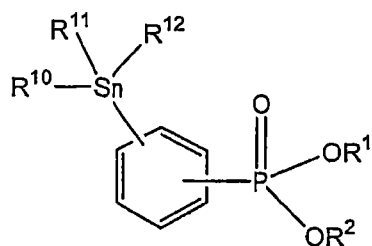
[0027] 亚属IB包括以下式的锌苯基膦酸衍生物，其中 R^1 和 R^2 是CH₃，X是卤素，



[0028] 在一些实施方案中，X是I。在另外的实施方案中，X是F、Br或Cl。

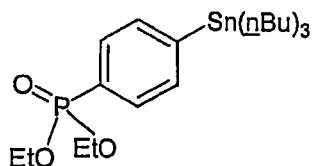
[0029] 本发明同时提供通式IA和IB化合物的盐，其中R¹和R²可能是Li、Na、K、Cs、Mg、Ca或者铵盐，例如四丁基铵和三甲基苄基铵。

[0030] 第II类包括以下式的锡苯基膦酸酯衍生物，

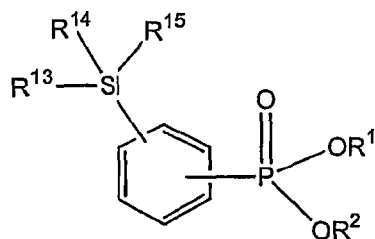


[0031] 在某些实施方案中，R¹和R²选自H、CH₃和CH₂CH₃。在某些实施方案中，R¹⁰、R¹¹和R¹²是丁基。在其他的实施方案中，R¹⁰、R¹¹和R¹²是甲基。

[0032] 在某些实施方案中，R¹和R²是乙基，而R¹⁰、R¹¹和R¹²是正丁基，其化学式如下所示：



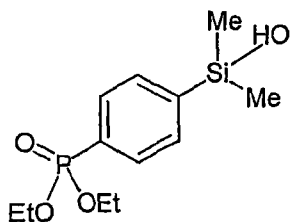
[0033]第III类包括以下式的硅苯基磷酸酯衍生物，



[0034]在某些实施方案中，R¹和R²选自H、甲基和乙基。

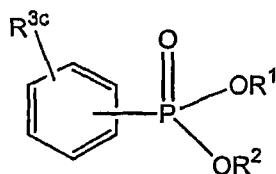
[0035]在某些实施方案中，R¹³、R¹⁴和R¹⁵是OCH₃。在另外的实施方案中，R¹³和R¹⁴是OCH₃，而R¹⁵是CH₃。在其他的实施方案中，R¹³和R¹⁴是CH₃，而R¹⁵是OCH₃。

[0036]在某些实施方案中，R¹和R²是乙基；R¹³是OH；以及R¹⁴和R¹⁵是甲基，其化学式如下所示：



[0037]第IV类包括以下式的超价（hypervalent）氟硅苯基磷酸酯中间体，

(IV)



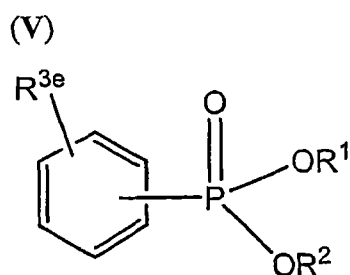
其中，R¹与R²独立地选自H、(C₁-C₆)烷基、苯甲基和苯基；以及

R^{3c}是[Si(R¹⁶)(R¹⁷)(R¹⁸)X]^M，其中R¹⁶是OH或者(C₁-C₆)烷氧基；R¹⁷和R¹⁸独立选自H、OH、(C₁-C₆)

烃基和(C₁-C₆)烷氧基；X选自F、OAc、OR、OSiCH₃；M⁺是平衡离子，以及R选自(C₁-C₆)烷基。

[0038]在某些实施方案中，R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸是OCH₃。在另外的实施方案中，R¹⁶是OCH₃，而R¹⁷和R¹⁸是CH₃。在某些实施方案中，X是F。在其他的实施方案中，X是OR。在某些实施方案中，R是甲基。

[0039] V属包括以下式的卤素锡基苯基磷酸酯，



其中，R¹与R²独立地选自H、(C₁-C₆)烷基、苯甲基和苯基；以及R^{3e}是[Sn(R¹⁹)(R²⁰)(R²¹)X]⁻M⁺，其中R¹⁹、R²⁰和R²¹独立选自(C₁-C₈)烷基，而X选自卤素、OAc、OR、和OSiCH₃，其中R选自(C₁-C₆)烷基；M⁺是平衡离子。

[0040] 在一些实施方案中，R¹⁹、R²⁰和R²¹是C₄H₉。在某些实施方案中，X是F。在其他的实施方案中，X是OR。在某些实施方案中，R是甲基。

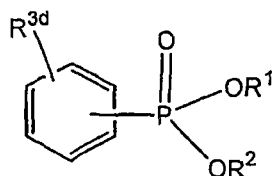
[0041] 在另一方面，本发明还涉及生成碳-碳键的方法，包括在选自第8族、第9族与第10族金属的金属催化剂存在下，将通式I、II、III、IV或者V的化合物同选自芳基卤、芳基三氟甲磺酸酯和芳基磺酸酯的有机亲电子试剂反应。

在某些实施方案中，本发明还包括回收含有所述碳-碳键的化合物。

[0042]在某些实施方案中，金属催化剂是第10族金属。在其他的实施方案中，第10族金属选自镍、铂和钯。在特别的实施方案中，第10族金属催化剂是钯。

[0043] 因此, 本发明涉及生成碳-碳键的方法, 其包括

a) 在选自第8族、第9族与第10族金属的金属催化剂的存在下, 将下式的有机金属苯基膦酸酯化合物与选自芳基卤、芳基三氟甲磺酸酯与芳基磺酸酯的有机亲电子试剂反应:



其中, R^1 与 R^2 独立地选自H、 (C_1-C_6) 烷基、苯甲基和苯基; 以及

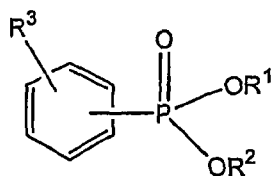
R^{3d} 是Si(R^{19})(R^{20})(R^{21}), 其中 R^{19} 是OH或 (C_1-C_6) 烷氧基; R^{20} 和 R^{21} 独立选自H、 (C_1-C_6) 烃基与 (C_1-C_6) 烷氧基。

就某些实施方案而言, 该方法还包括回收含有所述碳-碳键的化合物。

[0044] 在某些实施方案中, R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 是 OCH_3 。在其他的实施方案中, R^{19} 和 R^{20} 是 OCH_3 , 而 R^{21} 是 CH_3 。在另外的具体实施方案中, R^{19} 是 OCH_3 , 而 R^{20} 和 R^{21} 是 CH_3 。在其他的实施方案中, 金属催化剂是第10族金属。在其他的实施方案中, 第10族金属选自镍、铂和钯。在特别的实施方案中, 第10族金属催化剂是钯。

[0045] 因此, 本发明涉及生成碳-碳键的方法, 包括

a) 在选自第8族、第9族与第10族金属的金属催化剂的存在下, 将下式的化合物与选自芳基卤、芳基三氟甲磺酸酯与芳基磺酸酯的有机亲电子试剂反应:



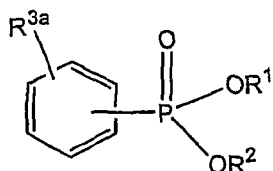
其中, R^1 与 R^2 独立地选自H、 (C_1-C_6) 烷基、苯甲基和苯基、第1族盐、第2族盐和铵盐; 及 R^3 选自 ZnX , 其中X是卤素; 及 $B(OR^4)(OR^5)$, 其中 R^4 与 R^5 独立地选自H和 (C_1-C_6) 烷基, 或者 R^4 与 R^5 共同形成一个5-6元环。

[0046] 就某些实施方案而言，该方法还包括回收含有所述碳-碳键的化合物。

[0047] 在某些实施方案中，金属催化剂是第10族金属。在其他的实施方案中，第10族金属选自镍、铂和钯。在特别的实施方案中，第10族金属催化剂是钯。

[0048] 本发明还涉及生成碳-碳键的方法，其包括

a) 在选自第8族、第9族与第10族金属的金属催化剂的存在下，将下式的化合物与选自芳基卤、芳基三氟甲磺酸酯和芳基磺酸酯的有机亲电子试剂反应：



其中， R^1 与 R^2 独立地选自H、 (C_1-C_6) 烷基、苯甲基和苯基，以及

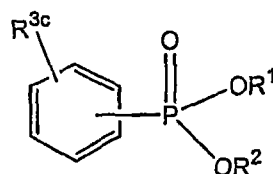
R^{3a} 是 $Sn(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ ，其中 R^{10} 、 R^{11} 与 R^{12} 分别是 (C_1-C_6) 烷基。

就某些实施方案而言，该方法还包括回收含有所述碳-碳键的化合物。

[0049] 在某些实施方案中，金属催化剂是第10族金属。在其他的实施方案中，第10族金属选自镍、铂和钯。在特别的实施方案中，第10族金属催化剂是钯。

[0050] 进一步的，本发明还涉及一种生成碳-碳键的方法，其包括

a) 在选自第8族、第9族与第10族金属的金属催化剂的存在下，将下式的化合物与选自芳基卤、芳基三氟甲磺酸酯与芳基磺酸酯的有机亲电子试剂反应：



其中， R^1 与 R^2 独立地选自H、 (C_1-C_6) 烷基、苯甲基和苯基；以及

R^{3c} 是 $[Si(R^{16})(R^{17})(R^{18})X]^M$ ，其中 R^{16} 是OH或者 (C_1-C_6) 烷氧基； R^{17} 和 R^{18} 独立地选自H、OH、 (C_1-C_6)

烃基和(C₁-C₆)烷氧基；X选自F、OAc、OR、OSiCH₃；M⁺是平衡离子，以及R选自(C₁-C₆)烷基。

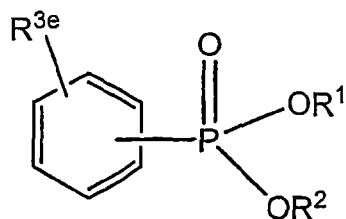
[0051] 在某些实施方案中，X是F。在其他的实施方案中，X是OR。在某些实施方案中，R是甲基。

[0052] 就某些实施方案而言，该方法还包括回收含有所述碳-碳键的化合物。

[0053] 在某些实施方案中，金属催化剂是第10族金属。在其他的实施方案中，第10族金属选自镍、铂和钯。在特别的实施方案中，第10族金属催化剂是钯。

[0054] 此外，本发明涉及一种生成碳-碳键的方法，其包括

a) 在选自第8族、第9族与第10族金属的金属催化剂的存在下，将下式的化合物与选自芳基卤、芳基三氟甲磺酸酯与芳基磺酸酯的有机亲电子试剂反应：



其中，R¹与R²独立地选自H、(C₁-C₆)烷基、苯甲基和苯基；以及

R^{3e}是[Sn(R¹⁹)(R²⁰)(R²¹)X]M⁺，其中R¹⁹、R²⁰和R²¹独立选自(C₁-C₆)烷基，X选自卤素、OAc、OR、OSiCH₃，其中R选自(C₁-C₆)烷基；M⁺是平衡离子。

[0055] 在某些实施方案中，X是F。在其他的实施方案中，X是OR。在某些实施方案中，R是甲基。

[0056] 就某些实施方案而言，该方法还包括回收含有所述碳-碳键的化合物。

[0057] 在某些实施方案中，金属催化剂是第10族金属。在其他的实施方案中，第10族金

属选白镍、铂和钯。在特别的实施方案中，第10族金属催化剂是钯。

[0058] 需要明白的是，本发明的方法可能是部分地或者全部地在固态或溶液中进行。Franzen教导了利用Suzuki、Heck和Stille反应引入碳-碳键反应的非限制性例子(Franzen R., Can J. Chem. 78: 957 - 62, 2000)。

[0059] 另外，本发明的方法可按照传统的合成方法，或者部分或全部地使用微波照射来进行；按照包括在第6, 136, 157号美国专利中公开的方法。

定义

[0060] 本说明书的术语和取代基全部保持其定义。

[0061] 烷基是指包括直链的、支链的或者环烃结构和它们的组合。当不考虑其他限制时，本术语是指20个或更少碳数的烷基。低级烷基是指1、2、3、4、5和6个碳原子的烷基。低级烷基的例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、*s*-和*t*-丁基等等。优选的烷基和烷撑基团是C₂₀或者更低者(例如C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉、C₂₀)。环烷基是烷基的下位概念，并包括3、4、5、6、7和8个碳原子的环烃基团。环烷基基团的例子包括*c*-丙基、*c*-丁基、*c*-戊基、降冰片基、金刚烷基等。

[0062] C₁到C₂₀的烃基(例如C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉、C₂₀)包括烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基和它们的组合。例子包括苯甲基、苯乙基、环己基甲基、樟脑基和萘乙基。

[0063] 烷氧基或者烃氧基指通过一个氧与母核结构链接的1、2、3、4、5、6、7或者8个碳原子的直链的、支链的、环状的结构和它们的组合。例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环己氧基等等。低级烷氧基是指含有1-4个碳的基团。

[0064] 氧杂烷基指烷基原子团中的一或多个碳(和它们的缔合氢)被氧置换。例子包括甲

氧丙氧基、3,6,9-三氧杂癸基等等。术语氧杂烷基意指本领域的常规概念[参见化学文摘的化学物质命名和索引,由美国化学学会出版,196,但是不限制于127(a)],例如可以指其中氧是通过单键键连到邻近原子(形成醚键)的化合物。同样地,硫杂烷基和氮杂烷基是指烷基原子团中一个或多个碳已经被硫或者氮置换。各自的例子包括乙基胺基乙基和甲基杂丙基等等。

[0065] 酰基指1、2、3、4、5、6、7和8个碳原子的饱和的、不饱和的及芳族的直链、支链、环状的结构以及它们的组合,其通过一个羰基官能团连接到母核上。只要依然通过羰基与母核连结,则酰基上剩余的一个或多个碳可以被氮或硫置换。例子包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丁酰基、叔丁氧基羰基、苯甲酰基、苄氧基羰基等等。低级的酰基是指包含一到四个碳的组。

[0066] 芳基与杂芳基作为取代基分别是指芳环或者杂芳环。杂芳基包含选自氧、氮或硫的一个、两个或三个杂原子。二者指的都是单环的5-或6-元芳环或杂芳环,二环的9-或10-元芳环或杂芳环,以及三环的13-或14-元芳环或杂芳环。芳族的6、7、8、9、10、11、12、13与14-元碳环例如包括苯、萘、二氢化茛、1,2,3,4-四氢化萘和茛,而5、6、7、8、9、10-元芳族的杂环例如包括咪唑、吡啶、吡咯、噻吩、苯并吡喃酮、噻唑、呋喃、苯并咪唑、喹啉、异喹啉、喹喔啉、嘧啶、吡嗪、四唑和吡唑。

[0067] 芳烷基意指一个连接到芳基环的烷基基团,例如苯甲基、苯乙基等等。

[0068] 取代的烷基、芳基、环烷基、杂环基等是指其各自最多有三个H原子被卤素、卤烷基、羟基、低级烷氧基、羧基、碳氧烷氧基(也称为烷氧羰基)、碳氧氨基(也称为烷基氨基羰基)、氰基、羰基、硝基、氨基、烷氨基、二烷氨基、巯基、烷硫基、亚砷、砷、酰胺基、脒基、苯基、苯甲基、杂芳基、苯氧基、苄氧基或异芳基氧基取代的烷基、芳基、环烷基或杂环基。

[0069] 术语“卤素”、“卤”指氟、氯、溴或碘。

[0070]第1族盐包括锂、钠、钾和铯盐。第2族盐包括镁和钙盐。铵盐的例子包括四丁基铵和三甲基苄基胺。

[0071]变量的定义全部引用和保持其定义范畴。因而，例如R'总是选自H、(C₁-C₆)烷基、苯甲基、苄基、第1族盐、第2族盐、和铵盐；虽然按照标准的专利惯例，在从属权利要求中，也许会限制到该定义的下位概念。

[0072]在某些实施方案中，有机金属苯基膦酸酯是一种超价硅酸盐中间体，例如通式IV的化合物。硅酸盐阴离子，例如四丁基三苯基二氟硅酸盐已经表明可以与芳基卤化物和芳基三氟甲磺酸酯进行金属催化的偶联。例如，苯基硅氧烷衍生物用四丁基氟化铵处理，可产生超价氟硅酸盐阴离子，其能与芳基卤进行交叉偶联，产生联芳基化合物(Mowry和DeShong, J. Chem. Org. 64: 1684-88, 1999)。

[0073]在非限制性的例子中，M⁺是阳离子平衡离子，选自第1族阳离子(例如锂、钠、钾、铯)；第2族阳离子(例如镁、钙)；和铵盐包括四丁基铵和三甲基苄基胺。

[0074]金属催化剂优选自第8族、第9族或第10族过渡金属，也就是说，选自铁、钴、镍、钌、铑、钯、钼、钨、铼、和铂的金属。在一些实施方案中，金属催化剂选自第10族过渡金属。第10族金属是钯、铂或镍，而常见的是钯。第10族金属可以以任何从零价到任何可能的金属较高价态的氧化态存在。用于缩合的催化剂的例子是：醋酸钯、氯化钯、溴化钯、乙酰丙酮钯、二(三邻甲苯基)膦合钯二氯化物、二(三苯基膦)合钯二氯化物、四(三苯基膦)合钯[(Ph₃P)₄Pd]、二氯[1, 1'-二(二苯基膦基)二茂铁]合钯(II)二氯甲烷加成物、以及二(二亚苄基丙酮)合钯[(dba)₂Pd]。金属催化剂是市场上可买到的并且为本领域技术人员所熟知的。

[0075]有关金属催化偶联的条件参见Diederich和Stang, Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions (金属催化相互作用反应), Wiley-VCH(1998)。

[0076]本发明的方法并不受限制于有机亲电子试剂的选择。有机亲电子试剂可以选自芳基卤和芳基磺酸酯,例如三氟甲磺酸酯(三氟甲基磺酸酯)。其他的可接受的有机亲电子试剂包括有机金属亲电子试剂和脂肪族的亲电子试剂。

[0077]在本文出现的所有构型当中,选择碳-碳双键仅仅是为了方便,并不是要指定一种特别的构型;因而任意地记载为E型的碳-碳双键,也许是Z型、E型或二者任何比例的混合物。

[0078]与“保护”、“脱保护”和“保护的”官能团相关的专有名词对于本领域普通技术人员来说根据上下文很容易推断,其包含用一系列的试剂连续处理。在上下文中,保护基指一种在反应过程中通常用于保护官能团的基团,否则就会发生其他的反应,但是这种反应是不需要的。保护基在反应步骤中阻止了这种反应,但随后会移除保护基以释放原始官能团。除去或“脱保护”发生在反应完成或该官能团介入反应之后。因而当指定一系列的试剂时,如在本发明的过程中那样,本领域普通技术人员可以预料到那些作为“保护基”的适当基团是显而易见的。适合这一目的的基团在化学领域的标准教材中都有提及,例如《有机合成中的保护基》,T. W. Greene和Peter G. M (John Wiley & Sons, New York, 1999)。

[0079]缩写Me、Et、Ph、Tf、Ts和Ms分别代表甲基、乙基、苯基、三氟甲磺酰基、甲苯磺酰和甲基磺基。由有机化学家(即本领域普通技术人员)使用的使用的缩写一览表出现于Journal of Organic Chemistry各卷第一版中。该一览表通常出现在名为“标准略语表”的表格当中,在此全文引用。

实施例

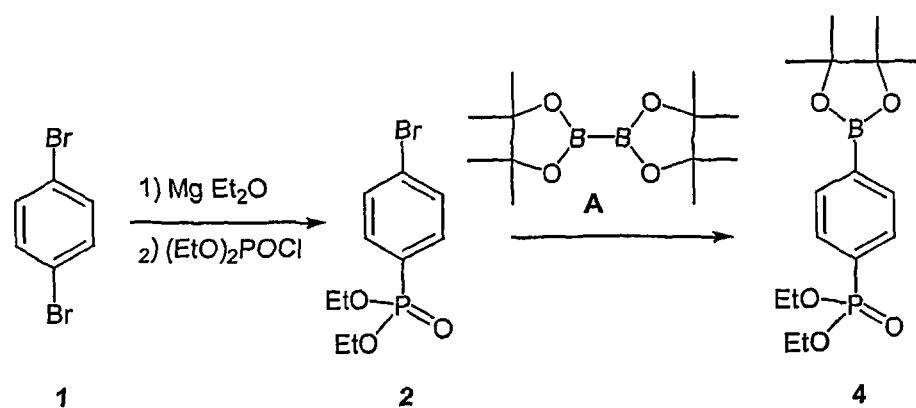
[0080]下列实施例仅为说明性的而非限定性的。对本领域技术人员而言,在不背离本发明的范围的情况下,对于本发明所涉及的诸多方面还可进行许多修正、变化和改变。

[0081]通过使用容易得到的起始物、试剂和常规的合成方法,本发明的化合物通常可由

例如如下所述的总反应流程中说明的方法或其改进的方法进行制备。在这些反应中，还可利用本文并未提及但本身已知的实施方案。

[0082] 实施例1：[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]磷酸二乙酯的制备

[0083] 由镁和对二溴苯(1)反应制备的格氏试剂与氯磷酸二乙酯按照Edder等的方法[Org. Lett. 2003, 5, 1879-1882]反应，生成4-溴苯基磷酸二乙酯(2)。基本上按照Ishiyama等的方法[J. Org. Chem. 1995, 60 7508-7510]，在钯催化作用下与双(pinicolato)二硼(A)反应，由此将2转化为相应的频那醇硼酸酯4(有关钯催化的交叉偶联可另外参见：A. Furstner G. Seidel Org. Lett. 2002, , 4, 541 - 543和T. Ishiyama, M. Murata T. Ahiko, N. Miyaura Org. Synth. 2000, 77, 176-185)。

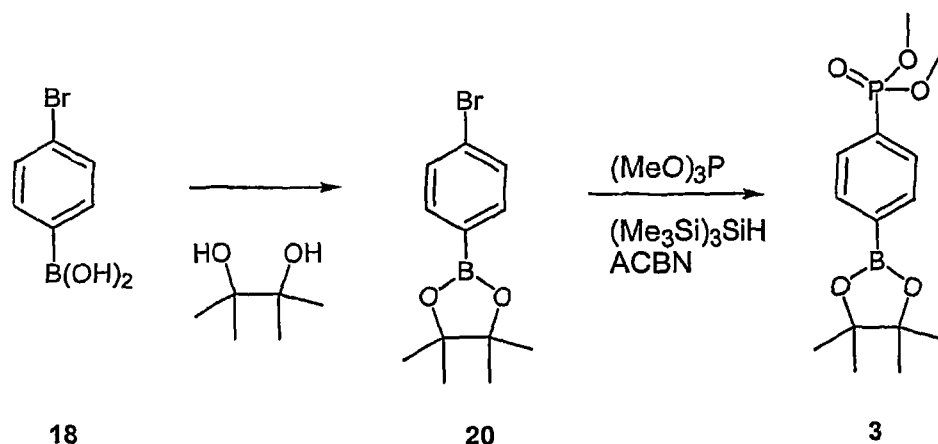


[0084] 实施例2：合成 [4-(4,4,5,5-三甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]磷酸二甲酯(3)

[0085] 在室温下搅拌市售的4-溴苯基硼酸(18, 253.0g, 1.24mol)在乙腈(1000ml)中的悬浮液。加入频哪醇(150.9g, 1.27mol)并连续搅拌1.5小时直到获得透明溶液。在30-35℃于真空下除去溶剂，以获得4-溴-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-基)苯20, 349.9g, 99.7%收率)粗品，其为浅黄色固体；(¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, J=8.4Hz 2H),

7.50 (d, $J=8.4$ Hz, 2H) 1.34 (s, 12H) ppm)。将4-溴-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯的粗品(20, 74.3g, 93.5%, 0.245mol)溶于甲苯(300mL, 0.82M)中。通过漏斗向溶液中加入亚磷酸三甲酯(94.0mL, 0.797mol), 反应加热到105°C。向烧瓶中以1毫升/分钟的速度滴加4.5小时溶于甲苯(200mL)中的1,1'-偶氮二环己烷脒(ACBN, 9.8g, 0.04 mol, 或者使用AIBN(2,2'-偶氮二异丁腈))和三(三甲基甲硅烷基)硅烷(97.2mL, 0.315mol)的溶液。

[0086]真空下蒸馏除去甲苯, 加入己烷(200ml), 在室温下搅拌反应混合物12小时, 然后冰水浴中搅拌2小时。过滤固体并用冷的己烷(150mL)洗涤, 空气干燥, 然后真空干燥至恒重以获得 [4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]磷酸二甲酯(3, 46.0g, 56%收率), 淡奶油色结晶固体; 熔点 84.2 ± 0.8 °C, R_f 0.29(2:1醋酸-正己烷); hplc 2.06 min; NMR 纯度>99 A%; ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.89(dd, $J=8.2, 4.6$ Hz, 2H), 7.81 (dd, $J=13.2, 8.2$ Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 3.72(s, 3H), 1.34(s, 12H) ppm; MS[M+H] 312, [2M+H] 625。

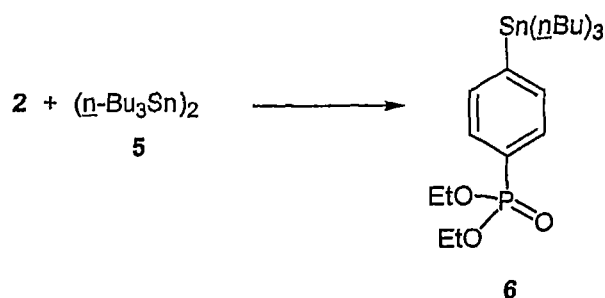


或者, 在四[三苯基磷]合钯(0)存在下, 使用亚磷酸二甲酯与三乙胺的反应条件, 可从化合物20合成化合物3。

[0087] 实施例3: 含锡的芳基磷酸酯的制备

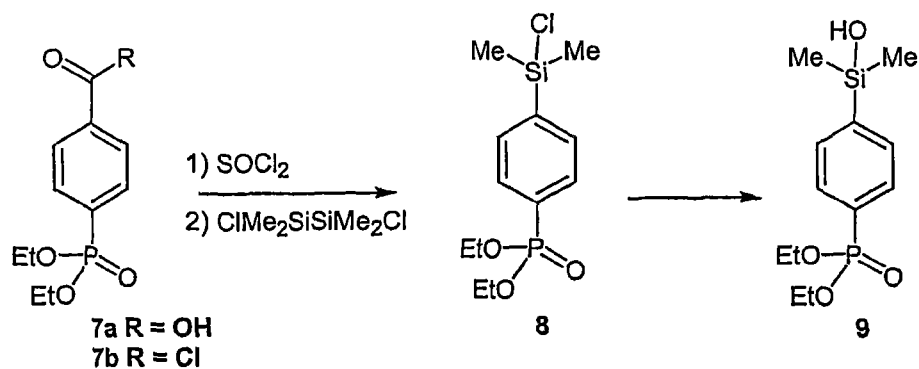
[0088]用钯催化剂例如 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ 使2和六丁基二锡(5)偶联, 产生[4-(四丁基锡基)苯基]磷

酸二乙酯(6)。这是一个对kosugi等的方法(Chem. Lett. 6, 829-830, 1981)的改进。



[0089] 实施例4: {4-[羟基(二甲基)甲硅烷基]苯基}磷酸二乙酯(9)的合成

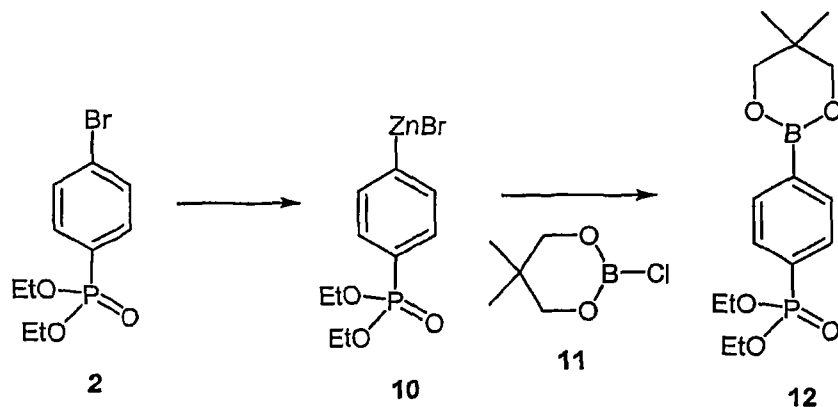
[0090] 市售的4-(二乙氧基磷酰基)苯甲酸(7a)用亚硫酰氯转化为相应的酰基氯(7b)。7b和1,2-二氯四甲基二硅烷在钯催化剂例如双(苄腈)氯化钯和三苯基膦存在下反应,促进甲硅烷化(silylative)的脱羧作用和{4-[氯(二甲基)甲硅烷基]苯基}磷酸二乙酯(8)的生成。这是对Rich方法(J. Am. Chem. Soc. 111: 886-5893, 1991)的改进。然后8水解生成相应的羟基衍生物9。



[0091] 实施例5: 有机锌衍生物的制备及其在有机硼衍生物制备中的应用

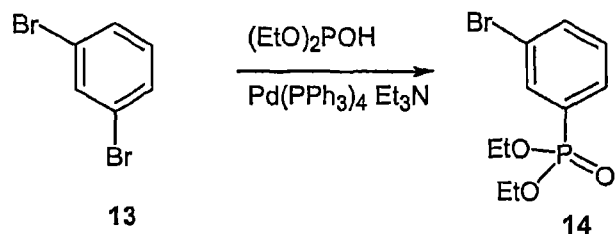
[0092] 2和活化锌(按照Zhu的方法[J. Org. Chem. 56: 1445-1453, 1991]制备)的反应得到溴[4-(二乙氧基磷酰基)苯基]锌(10)。使2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷(11)(由已公开的方法制备;美国专利3,064,032)与10偶联,得到[4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧

杂硼杂环己烷-2-基)苯基]磷酸二乙酯(12)。10与2-氯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷的反应制得4。



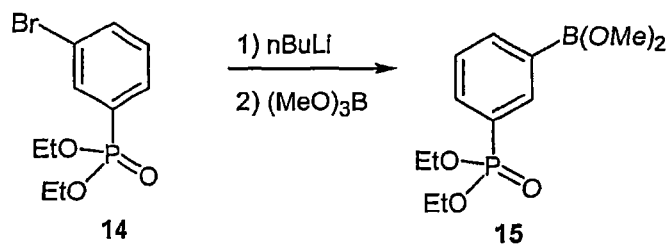
[0093] 实施例6: 从1,3-二溴苯(13)制备 (3-溴苯基)磷酸二乙酯(14)

[0094] 使用Hirao等的方法(Synthesis 1: 56-57, 1981), 使13与亚磷酸二乙酯在三乙胺和 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ 的存在下偶合, 得到14。



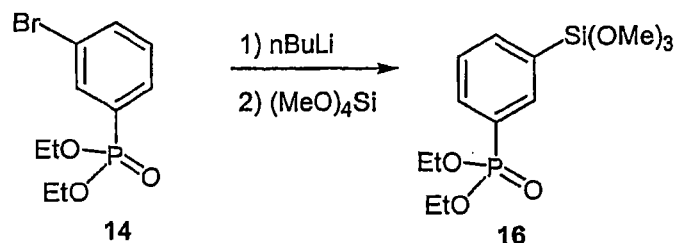
[0095] 实施例7: [3-(二甲氧基硼烷基)苯基]磷酸二乙酯(15)的制备

[0096] 低温下在四氢呋喃中用正丁基锂处理14, 生成相应的有机锂, 与硼酸三甲酯缩合得到15。



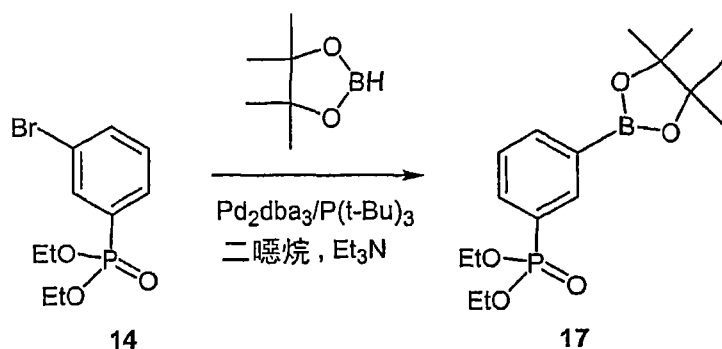
[0097] 实施例8: [3-(三甲基甲硅烷基)苯基]磷酸二乙酯的制备

[0098] 低温下在四氢呋喃中用正丁基锂处理14, 生成相应的有机锂, 与原硅酸四甲酯缩合得到16。



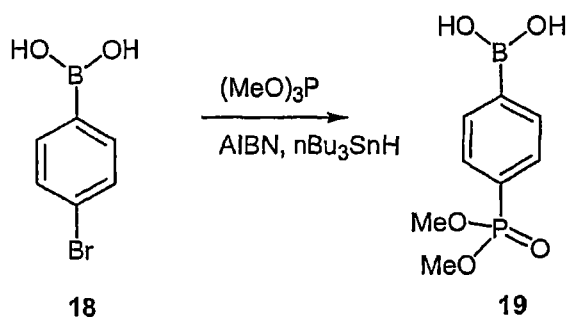
[0099] 实施例9: (3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]磷酸二乙酯(17)的制备

[00100] 在钨催化剂存在下用4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷处理14得到17 (参见已公开的步骤; C. Christophersen, M. Begtrup, S. Ebdrup, H. Petersen, P. Vedso J. Org. Chem. 68: 9513-9516, 2003; P. E. Broutin, I. Cerna M. Campaniello, F. Leroux, F. Colobert Org. Lett. 4419-4422, 2004; M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, J Org. Chem. 65: 164-168, 2004)。



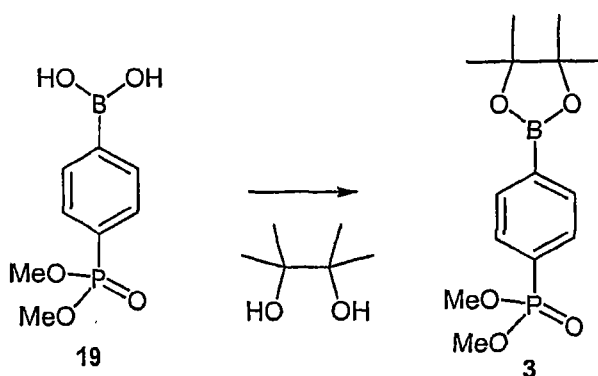
[00101] 实施例10: 4-(二甲氧基磷酰基)苯基硼酸(19)的制备

[00102] 在含2, 2'-偶氮二(2-甲基丙腈) (AIBN) 和四丁基锡氢化物的沸腾的甲苯中, 用亚磷酸三甲酯处理市售的4-溴苯基硼酸(18), 得到19。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.80 (m, 4H), 3.78 (d, $J=0.70\text{Hz}$, 3H), 3.74 (d, $J=0.70\text{Hz}$, 3H) ppm. (参见Jiao, X. Y.; Bentrude, W. G. *J. Org. Chem.* 55: 3303-3306, 2003)。



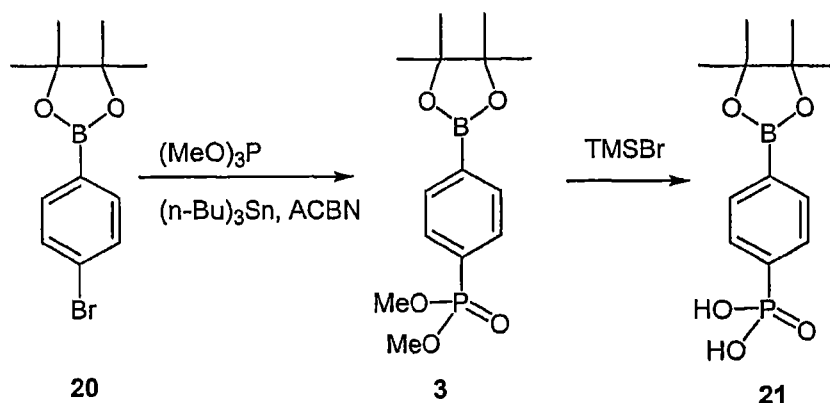
[00103] 实施例11: [4-(4, 4, 5, 5-三甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]磷酸二甲酯(3)的制备

[00104] 19和频哪醇反应, 得到化合物3。(参见Jiao, X. Y.; Bentrude, W. G. *J Org. Chem* 68: 3303-3306, 2003). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.89 (dd, $J=4.5, 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.78 (dd, $J=8.2, 13.1\text{Hz}$, 2H), 3.75 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 1.35 (s, 12H) ppm.



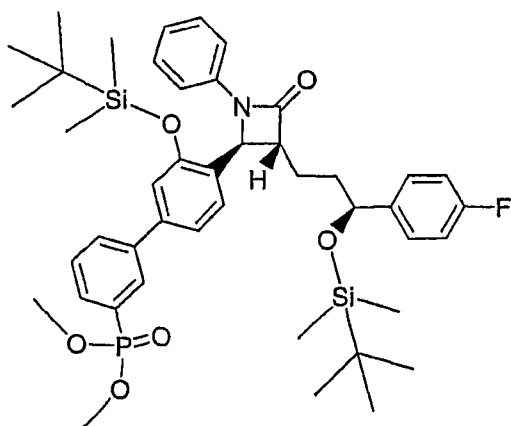
[00105] 实施例12: [4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-苯基)磷酸(21)的制备

[00106] 如上所述合成的粗品频哪醇酯20(210.0g, 0.742mol)溶于氯苯(500mL, 1.48M)中, 由加料漏斗加入亚磷酸三甲酯(270.7mL, 2.23mol), 反应加热到110℃。滴加1,1'-偶氮二-环己烷脒(19.9g, 0.082mol)和三正丁基锡氢化物(235.7mL, 0.85mol)的氯苯(250mL)溶液至烧瓶中4.5小时以上。110℃下搅拌混合物1.5小时后停止加热, 加入氟化钾(172.4g, 2.97mol)和水(53.42ml, 2.97mol), 室温下整夜搅拌进行反应。加入硫酸钠(50g), 用Celite®和硫酸钠过滤混合物。滤饼用二氯甲烷(2×750ml)洗涤, 合并的滤液真空浓缩, 得到粗品[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]磷酸二甲酯3, 其为黄色固体。在室温下将粗品3(理论值0.742mol)置于3升装烧瓶中。由添加漏斗连续加入无水二氯甲烷(740ml)和溴三甲基硅烷(225.2ml 1.71 mol), 混合物在室温下搅拌2小时, 然后加入水(53.2 ml, 3.34 mol)并在一个小时之内连续搅拌。真空下除去溶剂, 得到粗品磷酸21, 其为黄色固体。粗产品自叔丁基甲基醚(750mL)重结晶, 获得[4-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基苯基]磷酸(21, 132.5g, 63%收率); ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.72- 7.87(m, 4H), 1.35(s, 12H)ppm。



[00107] 实施例13: (3'-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-4'-{(2S, 3R)-3-[(3S)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁烷-2-基}联苯基-3-基)磷酸二甲酯

[00108] (3R, 4S)-4-(4-溴-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}苯基)-3-[(3S)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-1-苯基氮杂环丁烷-2-酮 (0.080g, 0.11mmol)、粗品[3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]磷酸二甲酯 (共0.054g, 计算值0.030g, 0.096mmol) 和2M碳酸钾水溶液 (0.12mL, 0.24mmol) 混合至乙醇 (1.0mL) 和甲苯 (3.0mL) 中。一边搅拌一边将氮气通入混合物5分钟以除去溶液中的氧气。加入四(三苯基磷)合钨(0) (0.05g), 然后反应物在70°C、一个大气压的氮下加热3小时。反应物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 水和盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 低压旋转蒸发浓缩。产品用硅胶层析法提纯, 其中使用乙酸乙酯-己烷(梯度: 10%乙酸乙酯至80%), 得到(3'-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-4'-{(2S, 3R)-3-[(3S)-3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-(4-氟苯基)丙基]-4-氧代-1-苯基氮杂环丁烷-2-基}二苯基-3-基)磷酸二甲酯, 其为无色浆状物 (0.065g, 84%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 6.9-8.0 (m, 16H), 5.09 (d, J=2.2Hz, 1H), 4.64 (d, J= 6.1Hz, 1H), 3.79 (d, J=2.4Hz, 3H), 3.76 (d, J=2.4Hz, 3H), 3.05-3.15 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 4H), 1.06 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.36 (s, 3H), 0.33 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.20 (s, 3H) ppm。



[00109] 虽然已具体地描述了本发明，但是所属技术领域的普通技术人员将能理解许多变化和修改是可能的。因此，认为本发明并不限于那些具体描述的实施方案，相反地，本发明的范围、精神和观念可更容易地通过参阅随后的权利要求来推断。