



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105037420 B

(45)授权公告日 2017.03.08

(21)申请号 201510495999.6

审查员 马永涛

(22)申请日 2015.08.13

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105037420 A

(43)申请公布日 2015.11.11

(73)专利权人 转化医学研究院(深圳)有限公司

地址 518000 广东省深圳市前海深港合作区前湾一路1号A栋201室

(72)发明人 施璐

(74)专利代理机构 深圳市神州联合知识产权代

理事务所(普通合伙) 44324

代理人 邓扬

(51)Int.Cl.

C07F 9/40(2006.01)

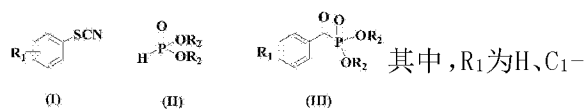
权利要求书1页 说明书7页

(54)发明名称

一种芳羰基取代磷酸酯类化合物的合成方法

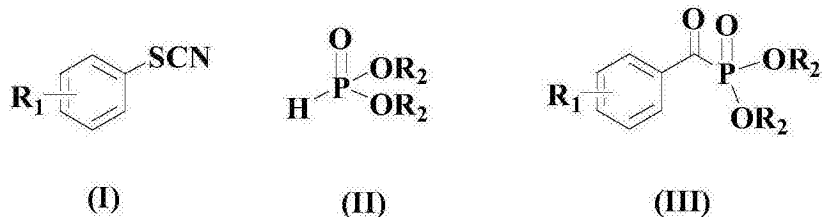
(57)摘要

本发明涉及一种下式(III)所示芳羰基取代磷酸酯类化合物的合成方法,所述方法包括:在避光、氮气氛围下,在有机溶剂中,于催化剂、含氮有机配体和促进剂存在下,下式(I)化合物、下式(II)化合物和羰基源化合物发生反应,从而得到所述式(III)化合物,



C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或卤素;R₂为C₁-C₆烷基。该方法通过对反应催化剂、含氮有机配体、促进剂和有机溶剂等的选择和组合使用,而形成了一种对反应极为有利的反应体系,达到了高效得到产物的目的,且反应条件温和,适宜扩大化生产,具有良好的工业应用前景。

1. 一种下式(III)所示芳羰基取代磷酸酯类化合物的合成方法,所述方法包括:在避光、氮气氛围下,在有机溶剂中,于催化剂、含氮有机配体和促进剂存在下,下式(I)化合物、下式(II)化合物和羰基源化合物发生反应,从而得到所述式(III)化合物,

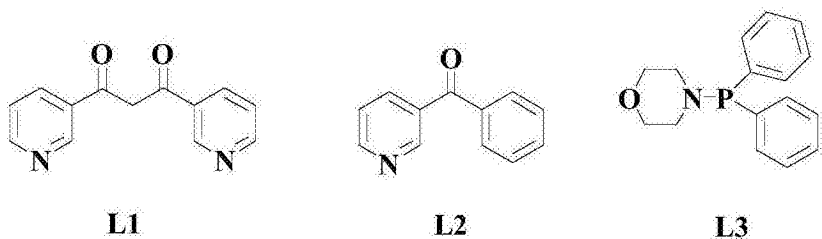


其中, R_1 为 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或卤素;

R_2 为 C_1-C_6 烷基;

所述催化剂为三氟乙酰丙酮钯;

所述含氮有机配体为下式 L1-L3 中的任意一种:



所述促进剂为银盐与三氟甲磺酸铜的混合物,其中所述银盐与三氟甲磺酸铜的摩尔比为 1:2-3;

所述银盐为二乙基二硫代氨基甲酸银;

所述有机溶剂为苯与聚乙二醇 200 的混合物,两者的体积比为 1:2-3。

2. 如权利要求 1 所述的合成方法,其特征在于:所述含氮有机配体为 L1。

3. 如权利要求 1 所述的合成方法,其特征在于:所述羰基源化合物为甲醛或多聚甲醛。

4. 如权利要求 1 所述的合成方法,其特征在于:所述式(I)化合物与式(II)化合物的摩尔比为 1:0.6-0.8。

5. 如权利要求 1 所述的合成方法,其特征在于:所述式(I)化合物与羰基源化合物的摩尔比为 1:1-2。

6. 如权利要求 1 所述的合成方法,其特征在于:所述式(I)化合物与催化剂的摩尔比为 1:0.04-0.07。

7. 如权利要求 1 所述的合成方法,其特征在于:所述式(I)化合物与含氮有机配体的摩尔比为 1:0.06-0.1。

8. 如权利要求 1-7 任一项所述的合成方法,其特征在于:所述式(I)化合物与促进剂的摩尔比为 1:0.15-0.22。

一种芳羰基取代磷酸酯类化合物的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种磷酸酯类化合物的合成方法,更尤其是涉及一种芳羰基取代磷酸酯类化合物的合成方法,属于有机合成尤其是医药中间体合成领域。

背景技术

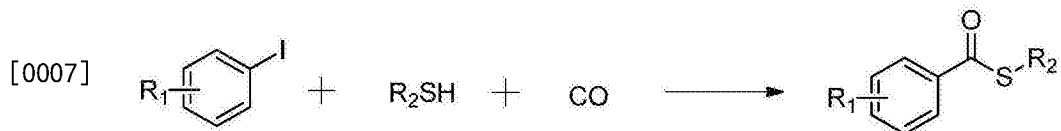
[0002] 迄今为止,在有机化学合成技术领域,尽管磷酸酯类化合物的合成方法已经多有报道,但有关芳羰基取代磷酸酯类化合物的合成工艺却很少见有公开。

[0003] 在少数公开的文献中,此类化合物仍然采用的是一般的酰氯与烷基磷酸酯类化合物的反应,该方法存在多种缺陷,例如具有较低的官能团耐受性、羰基需预先存在于底物之中等等。

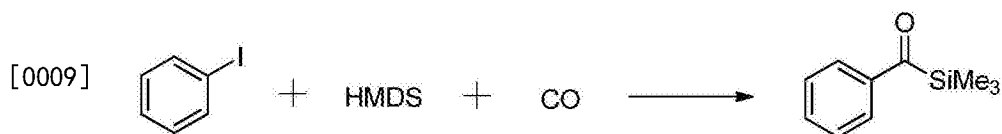
[0004] 正是由于如此的缺陷,因此,开发新颖、有效的芳羰基取代磷酸酯类化合物的合成方法已成为广大科学家所关注的重点问题,也是该领域内的研究热点和重点之一

[0005] 截止目前,现有技术已经公开了几种类似物的羰基化反应方法,作为示例性如下:

[0006] Cao Hong等(“Palladium-Catalyzed Thiocarbonylation of Iodoarenes with Thiols in Phosphonium Salt Ionic Liquids”,*J.Org.Chem.*,2008,73,3530-3534)报道了一种钯催化的芳基碘与硫醇的羰基化反应,其反应式如下:



[0008] Xu Xiao-Feng等(“Palladium-catalyzed carbonylative coupling reactions of aryl iodides with hexamethyldisilane(HMDS)to benzoyl silanes”,*Tetrahedron Letters*,2012,53,582-584)报道了一种钯催化的酰基硅烷的合成方法,其反应式如下所示:



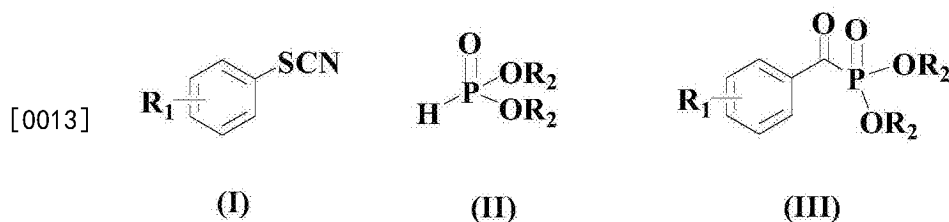
[0010] 基于芳羰基取代磷酸酯类化合物在化工、医药等领域的广泛用途,本发明人通过对现有技术的了解和总结,旨在提出一种芳羰基取代磷酸酯类化合物的合成方法,通过对试剂类型的开拓而实现了物料的快速转化,充分满足合成领域的需求,具有广泛的实际应用价值。

发明内容

[0011] 为了克服上述所指出的诸多缺陷和寻求芳羰基取代磷酸酯类化合物的合成方法,本发明人进行了深入的研究和探索,在付出了足够的创造性劳动后,从而完成了本发明。

[0012] 具体而言,本发明的技术方案和内容涉及一种下式(III)所示芳羰基取代磷酸酯类化合物的合成方法,所述方法包括:在避光、氮气氛围下,在有机溶剂中,于催化剂、含氮

有机配体和促进剂存在下,下式(I)化合物、下式(II)化合物和羰基源化合物发生反应,从而得到所述式(III)化合物,



[0014] 其中, R_1 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或卤素;

[0015] R_2 为 C_1 - C_6 烷基。

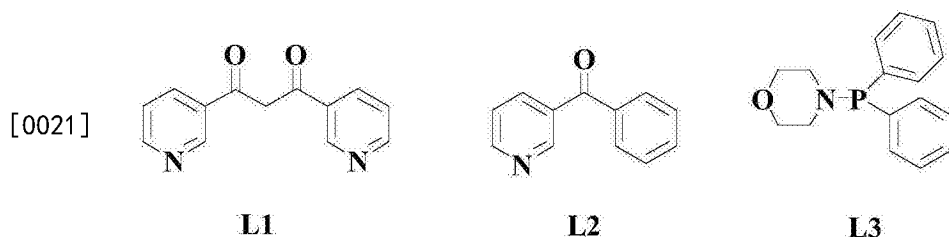
[0016] 在本发明的所述合成方法中,所述 C_1 - C_6 烷基的含义是指具有1-6个碳原子的直链或支链烷基,非限定性地例如可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或正己基等。

[0017] 在本发明的所述合成方法中,所述 C_1 - C_6 烷氧基的含义是指上述定义的 C_1 - C_6 烷基与氧原子相连后得到的基团。

[0018] 在本发明的所述合成方法中,所述卤素即卤族原子,例如可为F、Cl、Br或I等。

[0019] 在本发明的所述合成方法中,所述催化剂为Pd(acac)₂(乙酰丙酮钯)、三氟乙酰丙酮钯、硝酸钯、氯化钯、硫酸钯、Pd(PhCN)₂Cl₂(二(氰基苯)二氯化钯)、Pd(dba)₂中的任意一种,最优选为三氟乙酰丙酮钯。

[0020] 在本发明的所述合成方法中,所述含氮有机配体为下式L1-L3中的任意一种:



[0022] 其中,最优选为L1。

[0023] 在本发明的所述合成方法中,所述促进剂为银盐与三氟甲磺酸铜的混合物,其中所述银盐与三氟甲磺酸铜的摩尔比为1:2-3。

[0024] 其中,所述银盐为碳酸银、乙酸银或DDTC银盐(二乙基二硫代氨基甲酸银)中的任意一种,最优选为DDTC银盐即二乙基二硫代氨基甲酸银。

[0025] 在本发明的所述合成方法中,所述羰基源化合物为甲醛或多聚甲醛。

[0026] 在本发明的所述合成方法中,所述有机溶剂为乙醇、DMF(N,N-二甲基甲酰胺)、DMSO(二甲基亚砷)、PEG-200(聚乙二醇200)、苯、甲苯、对二甲苯、氯苯等中的任意一种或任意多种的混合物,最优选为苯与PEG-200的混合物,两者的体积比为1:2-3,例如可为1:2、1:2.5或1:3。

[0027] 其中,所述有机溶剂的用量并没有特别的限定,本领域技术人员可选择合适的用量,例如使得反应平稳进行,或者后处理易于进行的量,这属于本领域的常规技术手段,在此不再一一赘述。

[0028] 在本发明的所述合成方法中,所述式(I)化合物与式(II)化合物的摩尔比为1:

0.6-0.8,非限定性地例如可1:0.6、1:0.7或1:0.8。

[0029] 在本发明的所述合成方法中,所述式(I)化合物与羰基源化合物的摩尔比为1:1-2,例如可为1:1、1:1.5或1:2。

[0030] 其中,当所述羰基源化合物为多聚甲醛时,则应换算成甲醛的量进行使用,即所述式(I)化合物与多聚甲醛所换算成的甲醛的量的比为1:1-2,例如可为1:1、1:1.5或1:2。

[0031] 在本发明的所述合成方法中,所述式(I)化合物与催化剂的摩尔比为1:0.04-0.07,例如可为1:0.04、1:0.05、1:0.06或1:0.07。

[0032] 在本发明的所述合成方法中,所述式(I)化合物与含氮有机配体的摩尔比为1:0.06-0.1,例如可为1:0.06、1:0.08或1:0.1。

[0033] 在本发明的所述合成方法中,所述式(I)化合物与促进剂的摩尔比为1:0.15-0.22,即所述式(I)化合物的摩尔用量与构成所述促进剂的银盐与三氟甲磺酸铜的摩尔用量之和的比为1:0.15-0.22,例如可为1:0.15、1:0.17、1:0.19、1:0.21或1:0.22。

[0034] 在本发明的所述合成方法中,反应温度为45-60℃,例如可为45℃、50℃、55℃或60℃。

[0035] 在本发明的所述合成方法中,反应时间为4-7小时,例如可为4小时、5小时、6小时或7小时。

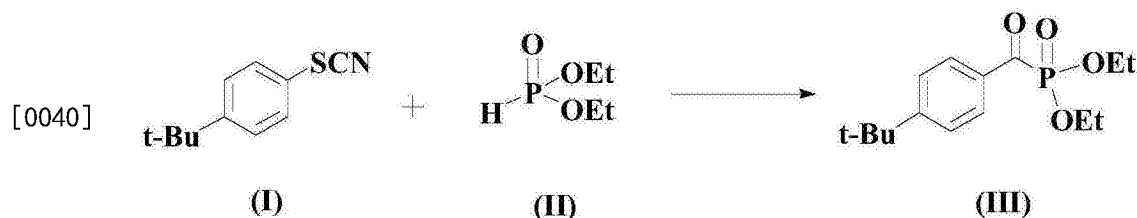
[0036] 在本发明的所述合成方法中,反应结束后的后处理具体如下:反应完全后,将反应体系自然冷却至室温,过滤,将滤液pH值调节至中性,然后加入乙酸乙酯和饱和食盐水的等体积比混合液,充分振荡萃取2-3次,合并每次分离出的有机相,减压浓缩,得到残留物,然后300-400目硅胶柱色谱分离(以体积比为1:3的丙酮和石油醚的混合溶剂为洗脱液),得到上述式(III)化合物。

[0037] 综上所述,本发明提供了一种芳羰基取代磷酸酯类化合物的合成方法,该方法通过对反应催化剂、含氮有机配体、促进剂和有机溶剂等的选择和组合使用,而形成了一种对反应极为有利的反应体系,达到了高效得到产物的目的,且反应条件温和,适宜扩大化生产,具有良好的工业应用前景。

具体实施方式

[0038] 下面通过具体的实施例对本发明进行详细说明,但这些例举性实施方式的用途和目的仅用来例举本发明,并非对本发明的实际保护范围构成任何形式的任何限定,更非将本发明的保护范围局限于此。

[0039] 实施例1



[0041] 在避光、氮气氛围下,向适量有机溶剂(为体积比1:2的苯与PEG-200的混合物)中,加入100mmol上式(I)化合物、60mmol上式(II)化合物、100mmol甲醛、4mmol催化剂三氟乙酰丙酮铯、6mmol含氮有机配体L1和15mmol促进剂(为5mmol DDTC银盐和10mmol三氟甲磺酸铜

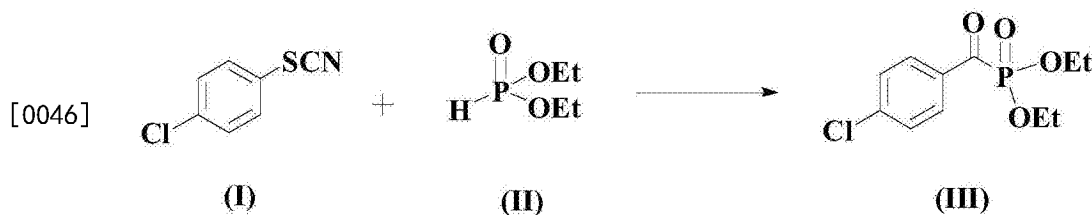
的混合物),升温至45℃,并在该温度下搅拌反应7小时。

[0042] 反应完全后,将反应体系自然冷却至室温,过滤,将滤液pH值调节至中性,然后加入乙酸乙酯和饱和食盐水的等体积比混合液,充分振荡萃取2-3次,合并每次分离出的有机相,减压浓缩,得到残留物,然后300-400目硅胶柱色谱分离(以体积比为1:3的丙酮和石油醚的混合溶剂为洗脱液),得到上述式(III)化合物(其中,t-Bu为叔丁基,Et为乙基),产率为97.2%。

[0043] ^1H NMR(CDCl_3 ,400MHz): δ 8.22(d,J=8.6Hz,2H),7.54(d,J=7.6Hz,2H),4.26(p,J=7.2Hz,4H),1.42(t,J=7.2Hz,6H),1.37(s,9H)。

[0044] ^{31}P NMR(162MHz, CDCl_3): δ (ppm)-0.92(p,J=7.9Hz)。

[0045] 实施例2



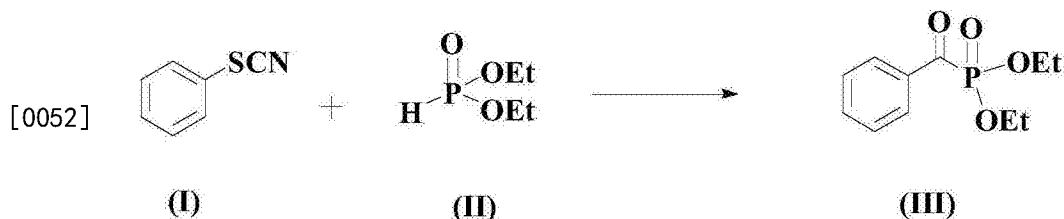
[0047] 在避光、氮气氛围下,向适量有机溶剂(为体积比1:2.5的苯与PEG-200的混合物)中,加入100mmol上式(I)化合物、70mmol上式(II)化合物、150mmol甲醛、6mmol催化剂三氟乙酰丙酮铯、8mmol含氮有机配体L1和18mmol促进剂(为4.5mmol DDTC银盐和13.5mmol三氟甲磺酸铜的混合物),升温至55℃,并在该温度下搅拌反应6小时。

[0048] 反应完全后,将反应体系自然冷却至室温,过滤,将滤液pH值调节至中性,然后加入乙酸乙酯和饱和食盐水的等体积比混合液,充分振荡萃取2-3次,合并每次分离出的有机相,减压浓缩,得到残留物,然后300-400目硅胶柱色谱分离(以体积比为1:3的丙酮和石油醚的混合溶剂为洗脱液),得到上述式(III)化合物(其中,Et为乙基),产率为96.9%。

[0049] ^1H NMR(CDCl_3 ,400MHz): δ 8.18(d,J=8.4Hz,2H),7.43(d,J=8.4Hz,2H),4.24(p,J=7.2Hz,4H),1.33(t,J=7.2Hz,6H)。

[0050] ^{31}P NMR(162MHz, CDCl_3): δ (ppm)-1.73(p,J=8.0Hz)

[0051] 实施例3



[0053] 在避光、氮气氛围下,向适量有机溶剂(为体积比1:3的苯与PEG-200的混合物)中,加入100mmol上式(I)化合物、80mmol上式(II)化合物、200mmol甲醛(为多聚甲醛的形式,换算成其中的甲醛含量)、7mmol催化剂三氟乙酰丙酮铯、10mmol含氮有机配体L1和22mmol促进剂(为6mmol DDTC银盐和16mmol三氟甲磺酸铜的混合物),升温至60℃,并在该温度下搅拌反应4小时。

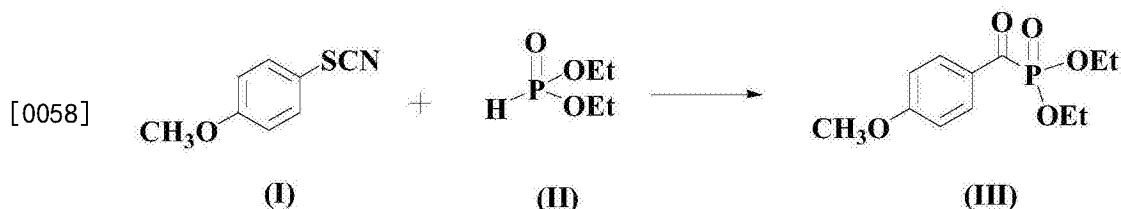
[0054] 反应完全后,将反应体系自然冷却至室温,过滤,将滤液pH值调节至中性,然后加入乙酸乙酯和饱和食盐水的等体积比混合液,充分振荡萃取2-3次,合并每次分离出的有机

相,减压浓缩,得到残留物,然后300-400目硅胶柱色谱分离(以体积比为1:3的丙酮和石油醚的混合溶剂为洗脱液),得到上述式(III)化合物(其中,Et为乙基),产率为97.3%。

[0055] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 8.33-8.28(m, 2H), 7.69-7.62(m, 1H), 7.53-7.45(m, 2H), 4.36-4.24(m, 4H), 1.37(t, J=7.0Hz, 6H)。

[0056] ^{31}P NMR(162MHz, CDCl_3): δ = -1.32(p, J=7.9Hz)

[0057] 实施例4



[0059] 在避光、氮气氛围下,向适量有机溶剂(为体积比1:2.5的苯与PEG-200的混合物)中,加入100mmol上式(I)化合物、65mmol上式(II)化合物、180mmol甲醛(为多聚甲醛的形式,换算成其中的甲醛含量)、5mmol催化剂三氟乙酰丙酮钯、7mmol含氮有机配体L1和21mmol促进剂(为6mmol DDTC银盐和15mmol三氟甲磺酸铜的混合物),升温至50℃,并在该温度下搅拌反应6小时。

[0060] 反应完全后,将反应体系自然冷却至室温,过滤,将滤液pH值调节至中性,然后加入乙酸乙酯和饱和食盐水的等体积比混合液,充分振荡萃取2-3次,合并每次分离出的有机相,减压浓缩,得到残留物,然后300-400目硅胶柱色谱分离(以体积比为1:3的丙酮和石油醚的混合溶剂为洗脱液),得到上述式(III)化合物(其中,Et为乙基),产率为97.1%。

[0061] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 8.27(d, J=8.8Hz, 2H), 6.97(d, J=8.3Hz, 2H), 4.18(dd, J=12.8, 6.3Hz, 4H), 3.86(s, 3H), 1.75-1.62(m, 4H), 1.43(dd, J=15.0, 7.4Hz, 4H), 0.94(t, J=7.4Hz, 6H)。

[0062] ^{31}P NMR(162MHz, CDCl_3): δ (ppm)-0.58(p, J=7.1Hz)。

[0063] 实施例5-28

[0064] 实施例5-8:除将其中的催化剂替换为Pd(acac)₂外,其它操作均相同,从而重复进行了实施例1-4,顺次得到实施例5-8。

[0065] 实施例9-12:除将其中的催化剂替换为硝酸钯外,其它操作均相同,从而重复进行了实施例1-4,顺次得到实施例9-12。

[0066] 实施例13-16:除将其中的催化剂替换为氯化钯外,其它操作均相同,从而重复进行了实施例1-4,顺次得到实施例13-16。

[0067] 实施例17-20:除将其中的催化剂替换为硫酸钯外,其它操作均相同,从而重复进行了实施例1-4,顺次得到实施例17-20。

[0068] 实施例21-24:除将其中的催化剂替换为Pd(PhCN)₂Cl₂外,其它操作均相同,从而重复进行了实施例1-4,顺次得到实施例21-24。

[0069] 实施例25-28:除将其中的催化剂替换为Pd(dba)₂外,其它操作均相同,从而重复进行了实施例1-4,顺次得到实施例25-28。

[0070] 结果见下表1。

[0071] 表1

编号	催化剂	产物产率(%)
实施例 5-8	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	90.1-91.5
实施例 9-12	硝酸钯	81.4-82.8
[0072] 实施例 13-16	氯化钯	79.2-80.5
实施例 17-20	硫酸钯	74.9-76.2
实施例 21-24	$\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$	83.5-84.8
实施例 25-28	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	86.1-87.4

[0073] 由此可见,作为催化剂而言,三氟乙酰丙酮钯具有最好的催化效果,即便是与其非常类似的乙酰丙酮钯,其产率也有着明显的降低,而其它钯化合物的降低程度更为明显。

[0074] 实施例29-36

[0075] 实施例29-32:除将其中的含氮有机配体替换为L2外,其它操作均相同,从而重复进行了实施例1-4,顺次得到实施例29-32。

[0076] 实施例33-36:除将其中的含氮有机配体替换为L2外,其它操作均相同,从而重复进行了实施例1-4,顺次得到实施例33-36。

[0077] 结果见下表2。

[0078] 表2

编号	含氮有机配体	产物产率(%)
[0079] 实施例 29-32	L2	85.1-86.4
实施例 33-36	L3	73.7-75.2

[0080] 由此可见,在配体L1-L3中,L1具有最好的效果。

[0081] 实施例37-56

[0082] 实施例37-40:除将促进剂中的银盐替换为碳酸银外,其它操作均相同,从而重复进行了实施例1-4,顺次得到实施例37-40。

[0083] 实施例41-44:除将促进剂中的银盐替换为乙酸银外,其它操作均相同,从而重复进行了实施例1-4,顺次得到实施例41-44。

[0084] 实施例45-48:除将促进剂换为用量为原来两种组分总用量的单一组分DDTC银盐外,其它操作均相同,从而重复进行了实施例1-4,顺次得到实施例45-48。

[0085] 实施例49-52:除将促进剂换为用量为原来两种组分总用量的单一组分三氟甲磺酸铜外,其它操作均相同,从而重复进行了实施例1-4,顺次得到实施例49-52。

[0086] 实施例53-56:除省略掉促进剂外,其它操作均相同,从而重复进行了实施例1-4,顺次得到实施例53-56。

[0087] 结果见下表3。

[0088] 表3

编号	促进剂		产物收率(%)
	银盐	三氟甲磺酸铜	
实施例 37-40	碳酸银	三氟甲磺酸铜	87.7-89.2
[0089] 实施例 41-44	乙酸银	三氟甲磺酸铜	80.3-81.5
实施例 45-48	DDTC 银盐	--	83.6-84.8
实施例 49-52	--	三氟甲磺酸铜	45.1-46.4
实施例 53-56	--	--	65.8-67.7

[0090] 注：“—”表示不存在。

[0091] 由表3可见,在所有的银盐中,DDTC银盐具有最好的效果。而当单独使用DDTC银盐或三氟甲磺酸铜时,都将导致产率有显著降低(尤其是三氟甲磺酸铜)。而当不使用任何促进剂时,出人意料的是,虽然其产率有显著的大幅度降低,但反而要高于单独使用三氟甲磺酸铜时的产率,这证明当单独使用三氟甲磺酸铜时,其不但没有任何促进作用,反而对反应起到了负面效果。所有的这些都证明,只有同时采用DDTC银盐和三氟甲磺酸铜所组成的促进剂,才能取得本发明的优异效果。

[0092] 实施例57-64

[0093] 除使用如下的有机溶剂外,其它操作均相同,从而重复进行了实施例1-4,所使用的有机溶剂、实施例对应关系和产物产率见下表4。

[0094] 表4

编号	有机溶剂	对应实施例	产物产率(%)
实施例 57	乙醇	实施例 1	86.4
实施例 58	DMF	实施例 2	84.7
实施例 59	DMSO	实施例 3	80.9
[0095] 实施例 60	PEG-200	实施例 4	75.8
实施例 61	苯	实施例 1	85.1
实施例 62	甲苯	实施例 2	82.6
实施例 63	对二甲苯	实施例 3	77.8
实施例 64	氯苯	实施例 4	75.3

[0096] 由此可见,当单独使用苯和PEG-200时,其产率要远远低于使用两者的混合物时的产率,这是令人惊讶的。而其它有机溶剂的产率也远低于使用苯与PEG-200的复合溶剂时的产率。

[0097] 综合上述,本发明提出了一种芳羰基取代磷酸酯类化合物的合成方法,该方法通过对反应催化剂、含氮有机配体、促进剂和有机溶剂等的选择和组合使用,而形成了一种对反应极为有利的反应体系,达到了高效得到产物的目的,且反应条件温和,适宜扩大化生产,具有良好的工业应用前景。

[0098] 应当理解,这些实施例的用途仅用于说明本发明而非意欲限制本发明的保护范围。此外,也应理解,在阅读了本发明的技术内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动、修改和/或变型,所有的这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的保护范围之内。