



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112851708 B

(45) 授权公告日 2023.05.05

(21) 申请号 202110072328.4  
 (22) 申请日 2021.01.19  
 (65) 同一申请的已公布的文献号  
 申请公布号 CN 112851708 A  
 (43) 申请公布日 2021.05.28  
 (73) 专利权人 成都欣华源科技有限责任公司  
 地址 610000 四川省成都市高新区科园南路9号附1号1栋5层1、2、3、4号  
 (72) 发明人 陈华 袁茂林 赵健贵 付海燕 郑学丽  
 (74) 专利代理机构 成都华风专利事务所(普通合伙) 51223  
 专利代理师 周丹妮  
 (51) Int. Cl.  
 C07F 9/572 (2006.01)  
 C07F 9/6574 (2006.01)  
 B01J 31/18 (2006.01)  
 B01J 31/20 (2006.01)  
 B01J 31/22 (2006.01)  
 C07C 45/50 (2006.01)  
 C07C 47/232 (2006.01)  
 C07C 47/228 (2006.01)  
 C07C 47/277 (2006.01)

C07C 221/00 (2006.01)  
 C07C 223/06 (2006.01)  
 C07C 47/24 (2006.01)  
 C07C 47/548 (2006.01)  
 C07C 67/343 (2006.01)  
 C07C 69/78 (2006.01)  
 C07C 231/12 (2006.01)  
 C07C 235/84 (2006.01)  
 C07C 253/30 (2006.01)  
 C07C 255/56 (2006.01)  
 C07D 335/06 (2006.01)  
 C07D 333/22 (2006.01)  
 C07D 213/48 (2006.01)  
 C07C 47/27 (2006.01)  
 C07J 1/00 (2006.01)  
 A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 113620838 A, 2021.11.09 (续)

审查员 岳露

权利要求书1页 说明书29页 附图1页

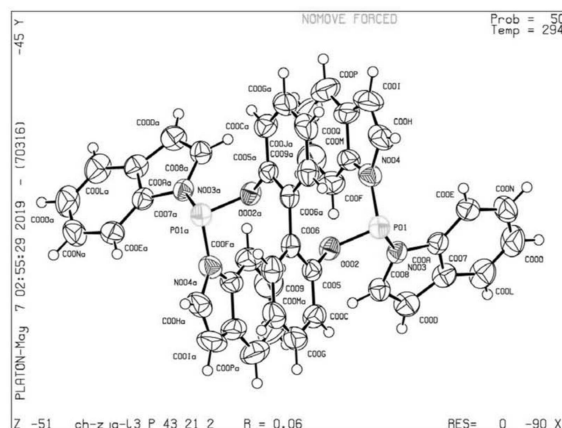
(54) 发明名称

催化端炔或端位共轭烯炔制备烯醛的方法及其使用的双膦配体

(57) 摘要

本发明公开了一种催化端炔或端位共轭烯炔制备烯醛的方法及其使用的双膦配体,本发明利用连续一锅法合成了在空气中稳定、对光不敏感的以吡啶取代的亚膦酰胺双膦配体,将其与铈催化剂共同催化,首次成功实现了芳香族端炔和端位共轭烯炔在合成气条件下的氢甲酰化反应,可快速大量制备烯醛结构化合物,尤其是可轻松制备合成现有技术合成难度更大的多烯醛结构化合物,为药物分子、中间体、化工产品的合成、

修饰提供了新的方法。



CN 112851708 B

[接上页]

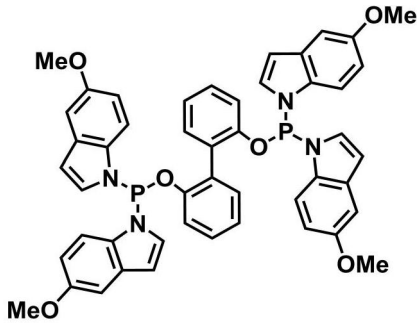
**(56) 对比文件**

Zhao Jianguai,等.Selective Rhodium-Catalyzed Hydroformylation of Terminal Arylalkynes and Conjugated Enynes to

(Poly)enals Enabled by a  $\pi$ -Acceptor Biphosphoramidite Ligand.Organic Letters.2021,第23卷(第15期),第6067-6072页.

1. 一种催化端炔或端位共轭烯炔制备烯醛的方法,其特征在于,通过端炔或端位共轭烯炔与合成气发生氢甲酰化反应,使炔基生成烯醛结构,反应体系中还包括:铑催化剂、膦配体;

所述膦配体选自如下结构的双膦配体:



膦配体:铑催化剂的摩尔比为1~5:1;所述铑催化剂选自Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>;  
反应温度为20~50℃;

所述端炔结构式为:  $R_9-C\equiv C$ ;所述端位共轭烯炔结构式为:  $R_{10}-C(R_{11})=C\equiv C$ ;

$R_9$ 选自取代或非取代的芳基; $R_{10}$ 选自取代或非取代的烷基、取代或非取代的芳基; $R_{11}$ 每次出现时分别独立选自氢或C2炔基;

$R_9$ 、 $R_{10}$ 的取代基选自卤素、羟基、氰基、酯基、酰胺基、烷基;

$n_9$ 选自1、2;

合成气中氢气:一氧化碳的摩尔比为(0.9~1.1):1.0;

溶剂选自甲苯、二甲苯、三甲苯、四氢呋喃、1,4-二氧六环、二氯甲烷、氯仿、乙腈中的一种或多种。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,膦配体:铑催化剂的摩尔比为3:1。

3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,反应温度为20~35℃。

4. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,反应温度为25~30℃。

5. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述端炔结构式为: $R_9$ 选自取代或非取代的苯基;

$R_{10}$ 每次出现时分别独立选自取代或非取代的如下基团:C1~C12烷基、苯基、联苯基、萘基。

6. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述端炔或端位共轭烯炔在反应体系中的浓度为0.2~2mol/L。

7. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述端炔或端位共轭烯炔在反应体系中的浓度为0.5~1mol/L。

8. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,反应体系中铑的浓度为 $5.0 \times 10^{-3}$ mol/L~ $2.0 \times 10^{-2}$ mol/L。

9. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,反应体系中铑的浓度为 $5.0 \times 10^{-3}$ mol/L~ $1.0 \times 10^{-2}$ mol/L。

10. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述合成气压力为0.1~3.0MPa。

## 催化端炔或端位共轭烯炔制备烯醛的方法及其使用的双膦配体

### 技术领域

[0001] 本发明属于烯醛合成领域,特别是涉及一种吡啶衍生物取代的亚膦酰胺双膦配体及其在催化芳香族端炔和端位共轭烯炔氢甲酰化制备多烯醛中的应用。

### 背景技术

[0002] 烯醛结构广泛存在于自然界的天然产物中,常具有重要生物活性,如杀菌消毒、对肿瘤细胞的致死性、具有特殊香味等。同时,烯醛结构化合物也是一种具有双官能化的中间体,在有机合成化学中有重要应用。

[0003] 在化工生产中,合成醛类化合物通常采用合成气进行氢甲酰化反应(即OXO合成),具有 100%的原子经济性。若要采用相同原理合成烯醛类化合物,反应底物则是炔烃,但炔烃及产物 $\alpha,\beta$ -不饱和醛在合成气条件下很容易过度加氢,且该副反应难以有效抑制,因此,炔烃氢甲酰化反应是一大具有挑战性的难题。

[0004] 1976年,Manfred等人(Manfred et al,Erdoel&Kohle,Erdgas,Petrochem.,1976,29,149.)第一次用钴和铑催化剂催化炔烃氢甲酰化反应,得到了饱和醛。此后,炔烃氢甲酰化反应因其副反应很难得到抑制而陷入停滞状态。

[0005] 近20多年来,利用过渡金属催化炔烃与合成气氢甲酰化制备烯醛取得了很大的进展,发现通过膦配体的调控,原料及产物的过度加氢问题得到很好的解决,膦配体的结构和性质在氢甲酰化反应中起了决定性的作用。

[0006] 在近年来的文献中,Buchward (Buchwald et al,Angew.Chem.Int.Ed.,1995,34,1760.)、Hidai (Hidai et al,J.Am.Chem.Soc.,1997,119,6448.)、Howard Alper (Alper et al,J.Org.Chem.,1999,64,9640.)等能够实现内炔的氢甲酰化反应,但是,未见有端炔氢甲酰化的报道。2006年, Sanchez 小组 (Sanchez et al,Chem.Comm.,2006,180.)开发了以氧化锆-氧化硅介孔粉末作为多相催化体系ZS20<sub>c</sub>并用于苯乙炔和1-辛炔的氢甲酰化反应中,此体系条件极为苛刻(110℃),反应时间也很长(36h),但其转化率极低(<23%)。2013年,Breit等(Breit et al,Chem.Sci.,2013,4,2418.)利用自组装配体体系实现了铑催化苯乙炔的氢甲酰化反应得到仅39%-61% $\alpha,\beta$ -不饱和醛。同年,Beller研究团队(Beller et al,Angew.Chem.Int.Ed.,2013,52,4645.)利用N-苯基吡咯骨架双膦配体/钌催化苯乙炔和1-辛炔的氢甲酰化反应仅得到7%和17%的 $\alpha,\beta$ -不饱和醛。2016年,张绪穆课题组(XM.Zhang et al,Org.Lett.,2016,18,3290.)利用极缺电的吡咯取代的四膦配体/铑催化苯乙炔的氢甲酰化反应仅得到10%(S/C=1000)和40%(S/C=100)的 $\alpha,\beta$ -不饱和醛。2018年,陶晓春等人(Tao et al,Chem.Comm.,2018,54,2166.)发展了以Pd-(dppp/PPh<sub>3</sub>)作为催化剂,一水合乙醛酸替代合成气催化苯乙炔及其衍生物,以36%-82%的收率得到肉桂醛衍生物,但是,该体系有废气产生、原子利用率低且产物收率不高。2019年,游劲松课题组(You et al,Angew.Chem.Int.Ed.,2019,58,7440;CN 111943820 A)发展了丁醛或多聚甲醛替代合成气合成烯醛的策略,但是这些策略均不能用于端炔的氢甲酰化。Girard课题

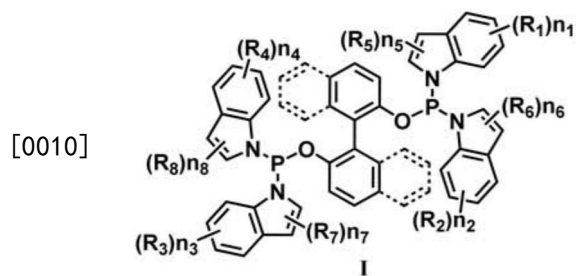
组(Girard et al,Org.Lett.,2019,21,8861.)、贾肖飞等人(Jia et al,Chem.Commun.,2019,55,13721.)发展的催化体系均只能用于内炔的氢甲酰化,端炔对于以上体系仍是具有挑战性的问题。

[0007] 由此可见,还未有能够与催化剂作用较好地实现炔氢甲酰化反应的膦配体,设计一类新型膦配体以实现催化端炔氢甲酰化反应对制备烯醛至关重要。

### 发明内容

[0008] 本发明主要解决的技术问题是提供一种吡啶取代亚膦酰胺双膦配体,可与铑催化剂共同催化实现端炔的氢甲酰化。

[0009] 为了解决上述问题,本发明提供一种吡啶取代亚膦酰胺双膦配体,具有式I所示结构:



[0011]  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 分别独立选自氢、卤素、硝基、氰基、醛基或取代或非取代的如下基团:烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、酰基、酯基、芳基、杂芳基、苯氧基,且不同时全部为氢,其中,取代基选自卤素、硝基、氰基、醛基、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、酰基、酯基。

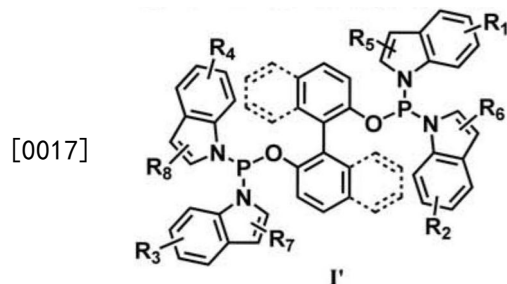
[0012]  $n_1$ 、 $n_2$ 、 $n_3$ 、 $n_4$ 分别独立选自1、2、3、4。

[0013]  $n_5$ 、 $n_6$ 、 $n_7$ 、 $n_8$ 分别独立选自1、2。

[0014]  $R_1$ 、 $R_2$ 的位置不固定,是指 $R_1$ 可以在其所在苯环可取代位点的任意位置, $R_2$ 可以在其所在吡啶环可取代位点的任意位置; $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 中类似情况同理。

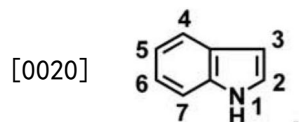
[0015] 进一步地, $n_1$ 、 $n_2$ 、 $n_3$ 、 $n_4$ 分别独立选自1、2; $n_5$ 、 $n_6$ 、 $n_7$ 、 $n_8$ 为1。

[0016] 进一步地,所述双膦配体具有式I'所示结构:



[0018] 进一步地, $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 位于其所在的吡啶环的4位、5位或6位; $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 位于其所在的吡啶环的3位取代位点。

[0019] 在本领域内,吡啶的可取代位点编号如下:



[0021] 进一步地,  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  分别独立选自卤素、硝基、氰基、醛基或取代或非取代的如下基团: 氢、烷基、烷氧基、酰基、酯基、芳基、苯氧基, 且不同时为氢, 其中, 取代基选自卤素、烷基。

[0022] 进一步地,  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  分别独立选自氟、氯、溴、硝基、氰基、醛基或取代或非取代的如下基团: C1~C6 烷基、2~6 元烷氧基、酰基、酯基、苯基、苯氧基, 其中, 取代基选自氟、氯、溴、烷基。

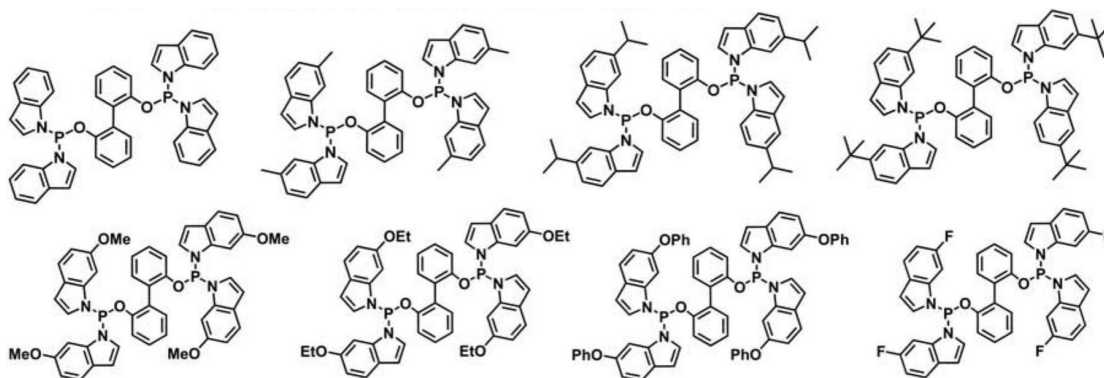
[0023] 进一步地,  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  分别独立选自氢、氟、氯、溴、硝基、氰基、醛基, 或, 取代或非取代的如下基团: C1~C4 烷基、2~3 元烷氧基、酰基、酯基、苯氧基, 其中, 取代基选自氟、氯、溴、烷基。

[0024] 进一步地,  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  分别独立选自氢、C1~C4 烷基、甲氧基、乙氧基、苯基、苯氧基、氟、氯、溴、甲酰基、乙酰基、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、氰基、硝基、三氟甲基、三氟乙酰基; 优选氢、氟、氯、溴、C1~C4 烷基、甲氧基、乙氧基; 更优选氢、氟、甲基、甲氧基。

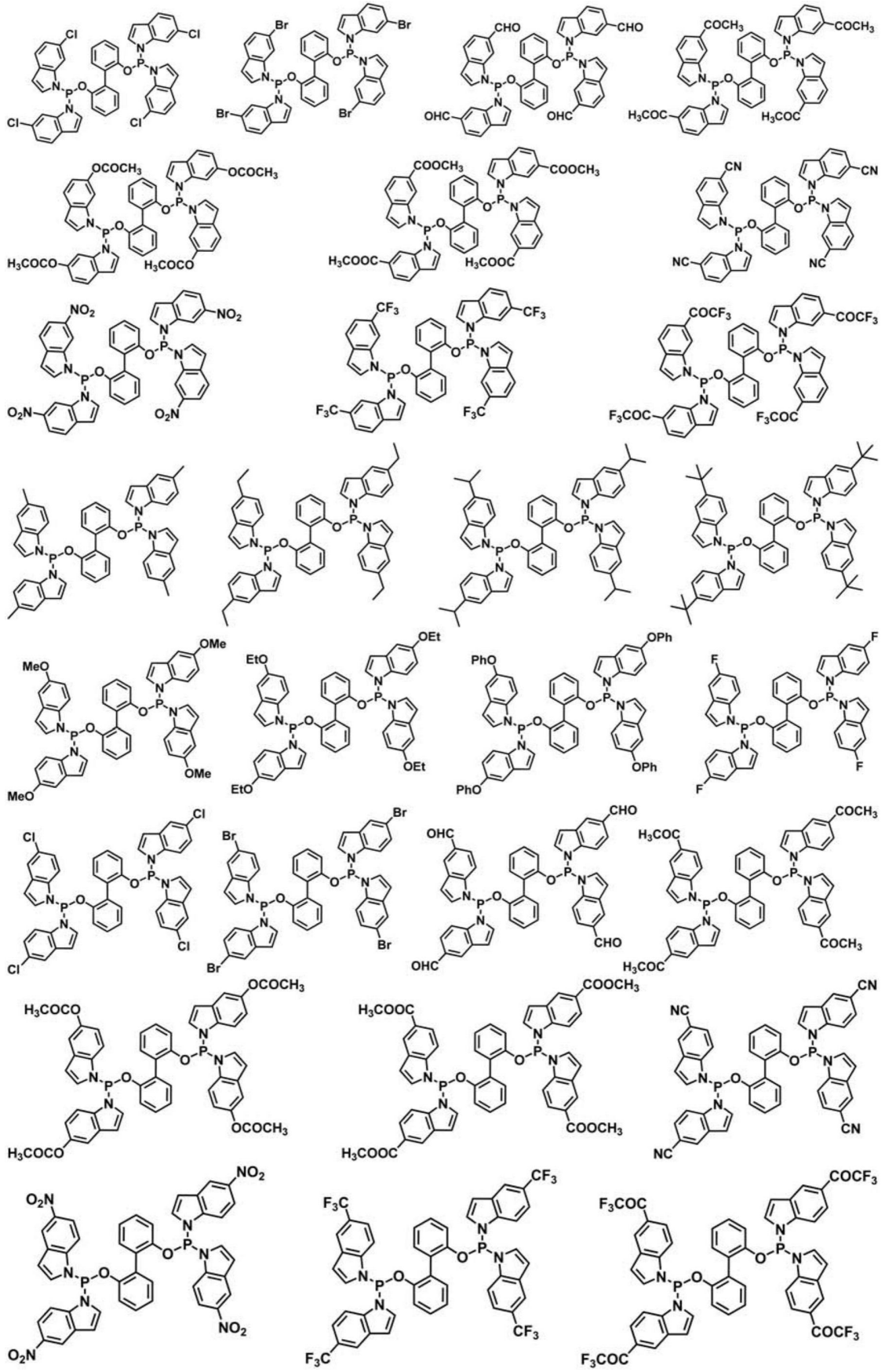
[0025] 进一步地,  $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  为氢。

[0026] 进一步地, 所述吡啶取代亚膦酰胺双膦配体选自如下化合物:

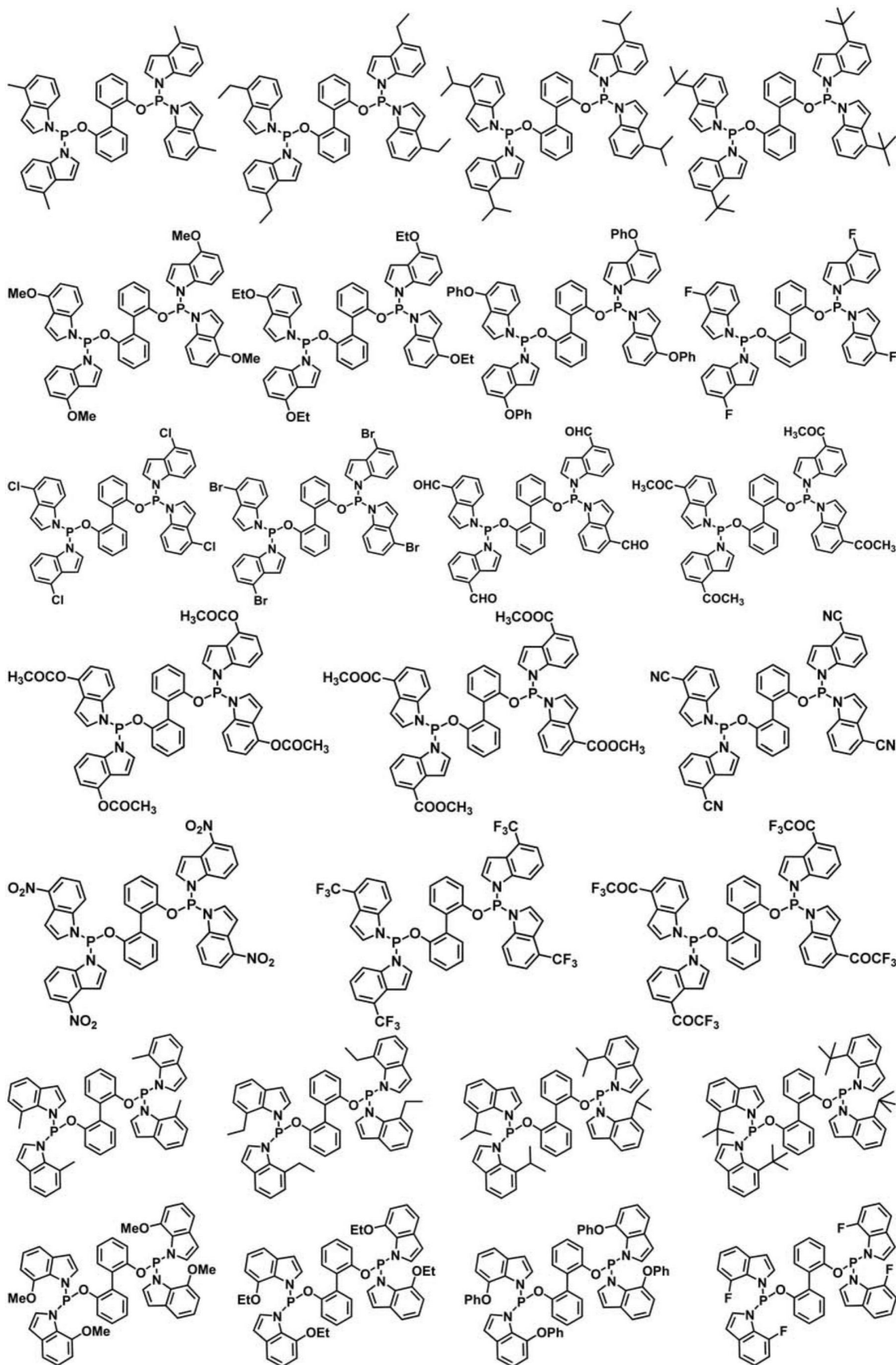
[0027]



[0028]

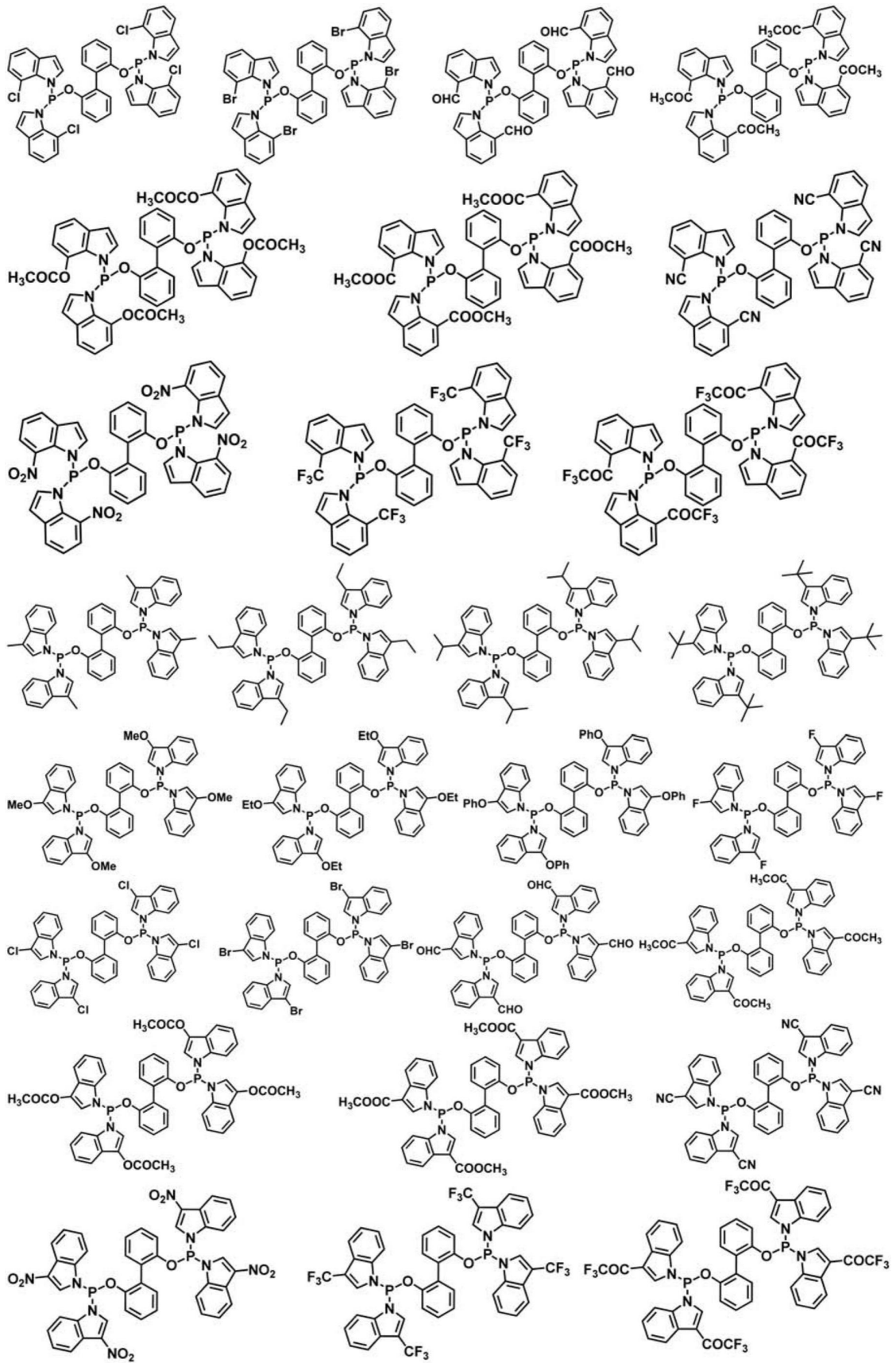


[0029]

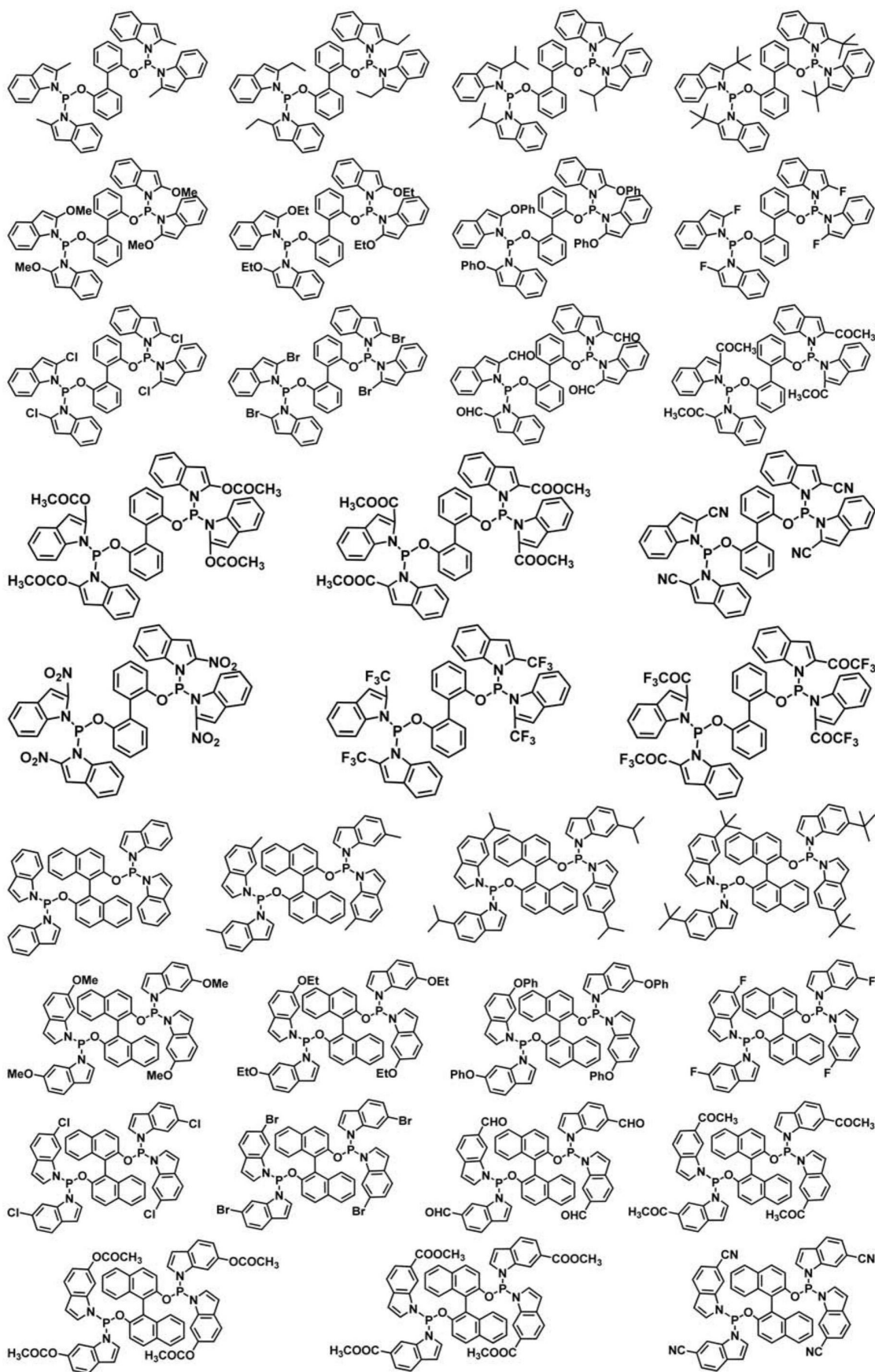




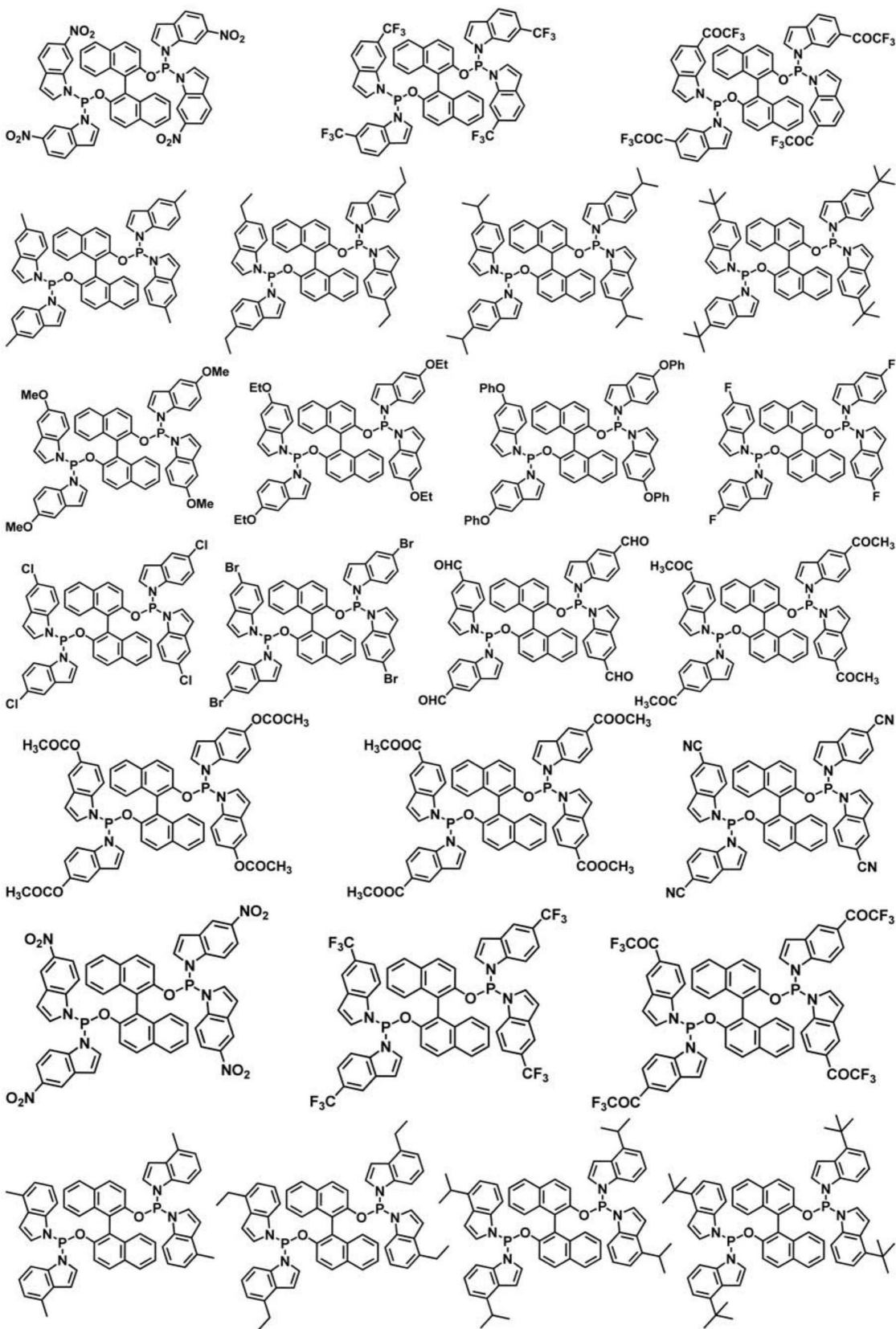
[0030]



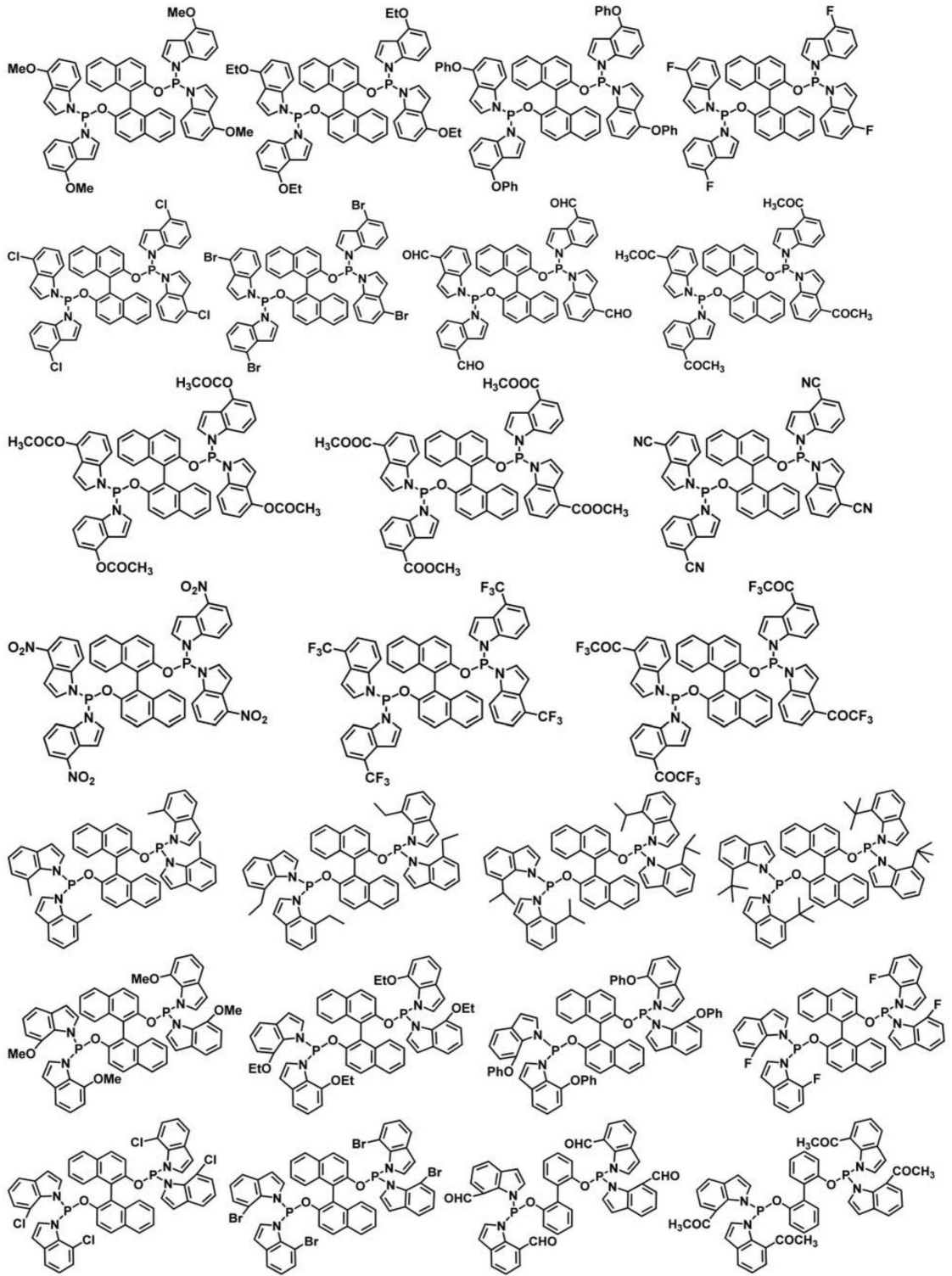
[0031]



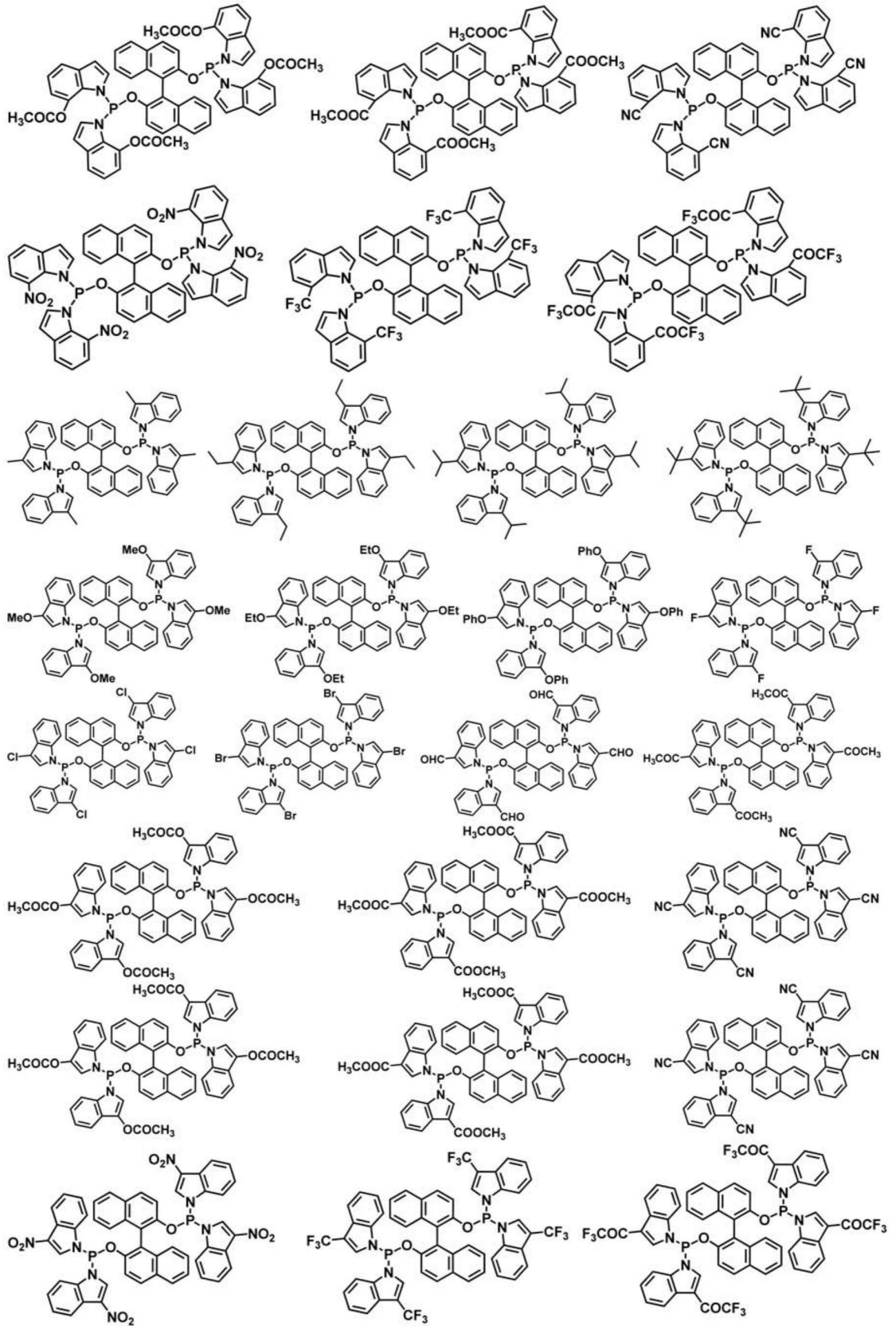
[0032]

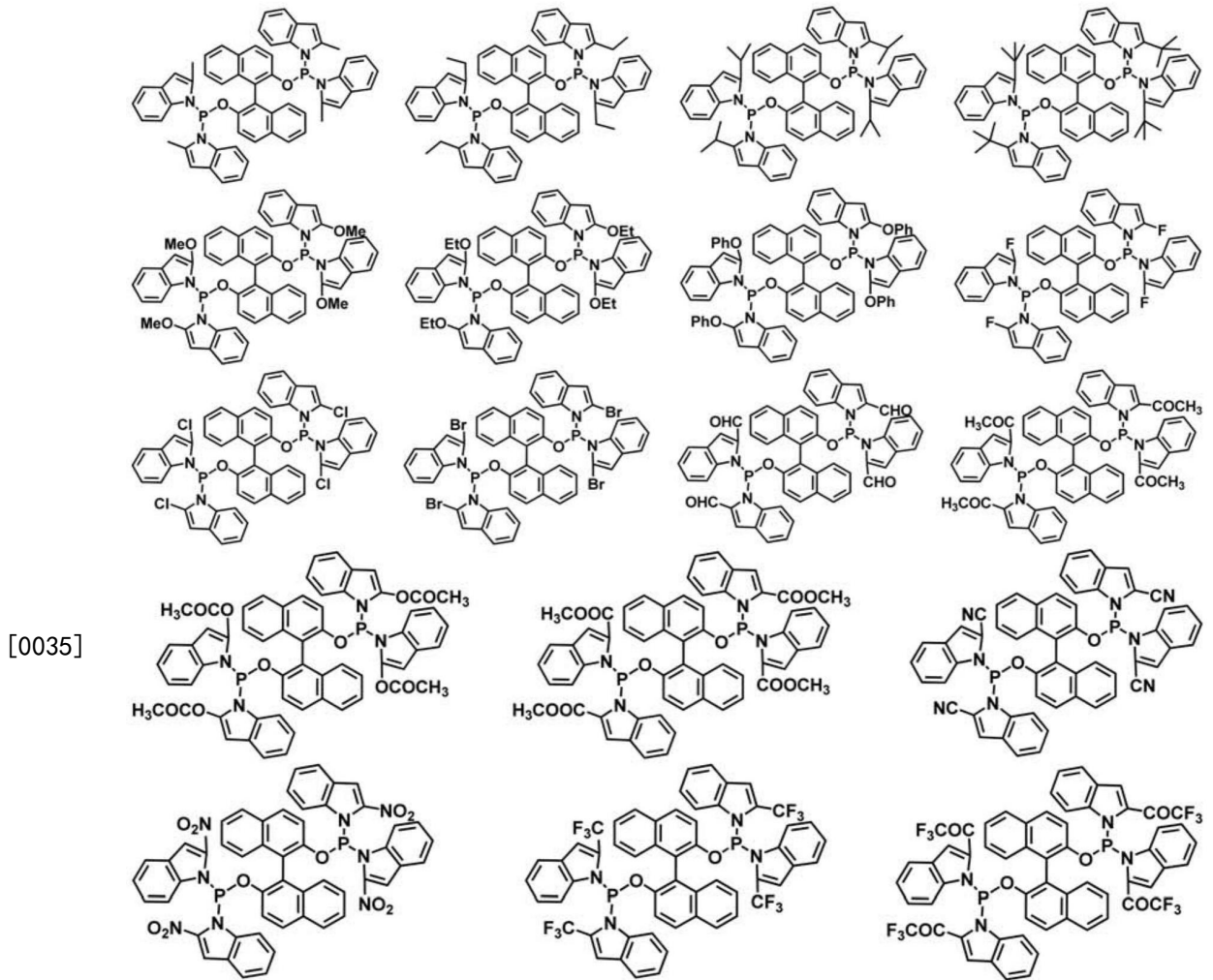


[0033]

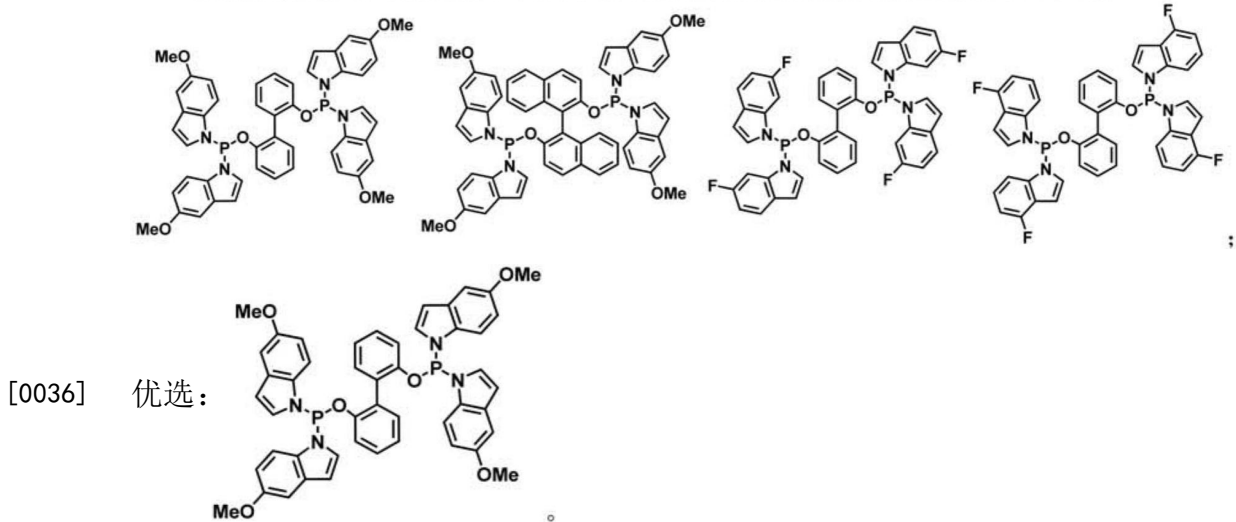


[0034]





在本发明的具体实施方式中，所述咪唑取代亚膦酰胺双膦配体选自如下化合物：



[0037] 本发明还提供一种催化端炔或端位共轭烯炔制备烯醛的方法：通过端炔或端位共轭烯炔与合成气发生氢甲酰化反应，使炔基生成烯醛结构，反应体系中还包括：铑催化剂、膦配体；

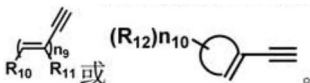
[0038] 所述膦配体为本发明咪唑取代亚膦酰胺双膦配体中的一种或几种，且 $R_1 \sim R_8$ 可同时为氢。

[0039] 所述端炔是指含有 $\text{—C}\equiv\text{C—}$ 结构的化合物,所述端位共轭烯炔是指含有 $\text{—CH=CH—C}\equiv\text{C—}$ 结构的化合物。

[0040] 进一步地,反应体系中膦配体:铑催化剂的摩尔比为1~5:1,优选3:1。


[0041] 更进一步地,反应温度为20~50℃,优选20~35℃,更优选25~30℃。

[0042] 在本发明的具体实施方式中,所述端炔结构式为: $\text{R}_9\text{—C}\equiv\text{C—}$ ;所述端位共轭烯炔结构

式为:

[0043]  $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 分别独立选自取代或非取代的如下基团:烷基、环烷基、杂烷基、杂环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基;当 $\text{R}_{10}$ 的个数大于1时,应当理解为, $\text{R}_{10}$ 每次出现时是分别独立选自上述基团。

[0044]  $\text{R}_{11}$ 每次出现时分别独立选自氢,或,取代或非取代的如下基团:烷基、环烷基、杂烷基、杂环烷基、烯基、炔基、环烯基、芳基、杂芳基,优选氢、取代或非取代的如下基团:C2~C6炔基、C1~C12烷基、3~6元环烷基;更优选氢、取代或非取代的C2~C4炔基。

[0045] 选自C2~C7烷基或2~7元杂烷基,优选C3~C5烷基或3~5元杂烷基,优选C4烷基或4元杂烷基。

[0046]  $\text{R}_{12}$ 每次出现时分别独立选自氧、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、酯基、酰基、酰胺基、磺酰基、磺酰胺基,或,取代或非取代的如下基团:烷基、环烷基、杂烷基、杂环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基,进一步选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、酯基、酰基、酰胺基、磺酰基、磺酰胺基,或,取代或非取代的如下基团:C1~C12烷基、3~6元环烷基、2~12元杂烷基、芳基、杂芳基。

[0047]  $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{11}$ 、 $\text{R}_{12}$ 中的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、酯基、酰基、酰胺基、磺酰基、磺酰胺基、烷基、环烷基、杂烷基、杂环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基,或两个邻位的取代基及其相连的原子共同组成取代或非取代的环烷基、取代或非取代的杂环烷基。

[0048]  $n_9$ 、 $n_{10}$ 分别独立选自1、2、3,进一步分别独立选自1或2。

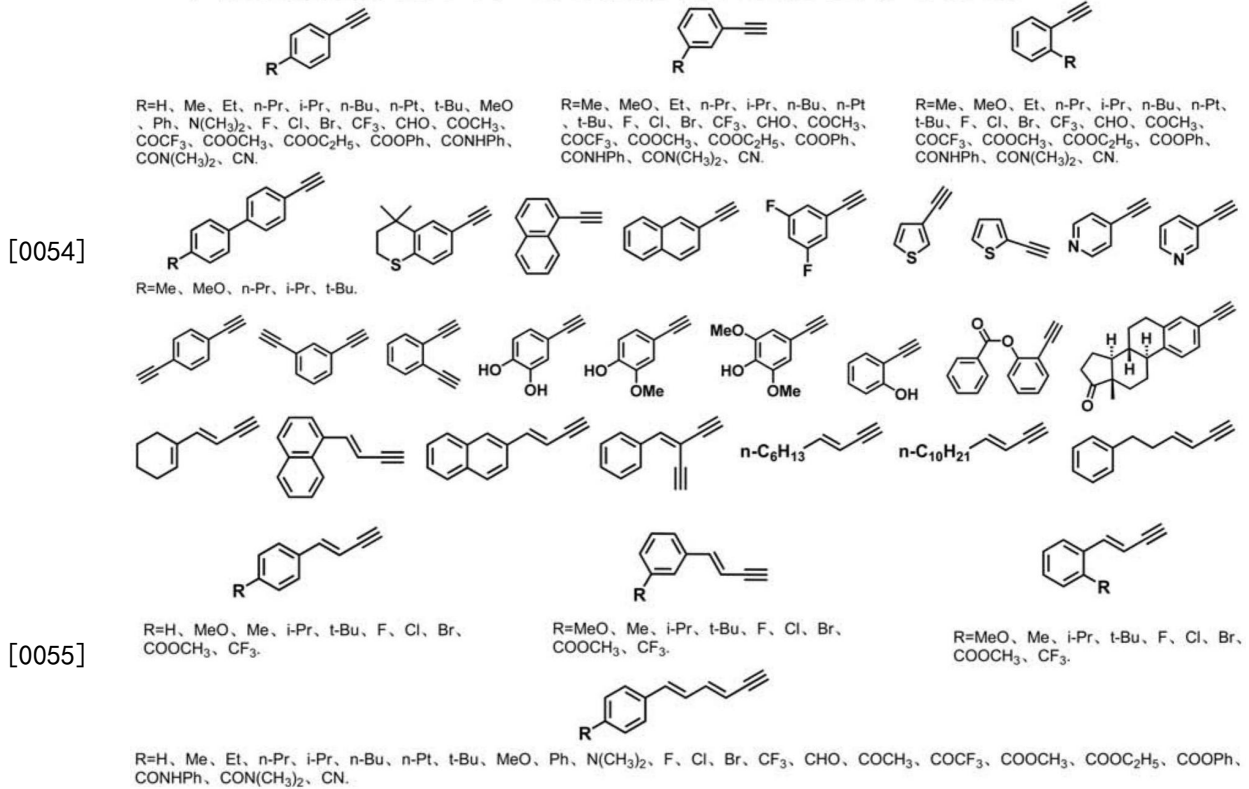
[0049] 本发明所述的“ $\text{R}_{11}$ 每次出现时独立地选自”,是指当限定 $\text{R}_{11}$ 数量的 $n_9$ 大于1时,不同的 $\text{R}_{11}$ 可以选自相同或不同的基团。例如, $n_9=2$ ,一个 $\text{R}_{11}$ 可以选自取代或非取代的烷基,另一个 $\text{R}_{11}$ 可以选自炔基;或者, $n_9=2$ ,两个 $\text{R}_{11}$ 均选自取代或非取代的烷基;其余类似情况同理。

[0050] 进一步地, $\text{R}_9$ 选自取代或非取代的芳基、取代或非取代的杂芳基,优选取代或非取代的苯基。

[0051]  $\text{R}_{10}$ 每次出现时分别独立选自取代或非取代的如下基团:C1~C12烷基、C3~C6环烷基、1~12元杂烷基、3~6元杂环烷基、C2~C12烯基、C3~C6环烯基、苯基、联苯基、萘基、噻吩基、吡啶基。

[0052] 更进一步地,所述端炔或端位共轭烯炔在反应体系中的浓度为0.2~2mol/L,优选0.5~1mol/L。

[0053] 在本发明的具体实施方式中,所述端炔或端位共轭烯炔选自如下化合物:



[0056] 进一步地,所述铑催化剂选自铑化合物和/或铑络合物。

[0057] 进一步地,所述铑催化剂选自 [Rh (CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、Rh (COD)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>、[Rh (Cp\*)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>、Rh (COD) (acac)、HRh (CO) (TPP)<sub>3</sub>、Rh (acac) (CO)<sub>2</sub>、RhCl<sub>3</sub>、[Rh (COD)Cl]<sub>2</sub>、Rh (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>) (acac)、[Rh (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)Cl]<sub>2</sub>中的一种或几种。

[0058] 在本发明的具体的实施方式中,所述铑催化剂为Rh (acac) (CO)<sub>2</sub>;

[0059] 进一步地,反应体系中铑的浓度为5.0×10<sup>-3</sup>mol/L~2.0×10<sup>-2</sup>mol/L,优选5.0×10<sup>-3</sup> mol/L~1.0×10<sup>-2</sup>mol/L,更优选1.0×10<sup>-2</sup>mol/L。

[0060] 进一步地,所述合成气中氢气:一氧化碳的摩尔比为(0.9~1.1):1.0,优选1.0:1.0;

[0061] 进一步地,所述合成气压力为0.1~3.0MPa,优选为0.4~2.0MPa。

[0062] 进一步地,所述溶剂选自甲苯、二甲苯、三甲苯、四氢呋喃、1,4-二氧六环、二氯甲烷、氯仿、乙腈中的一种或多种,优选甲苯。

[0063] 本发明还提供了一种铑催化剂,通过如下方法制得:将铑前体和本发明吡啶取代亚膦酰胺双膦配体中的一种或几种在溶剂中混合;所述铑前体选自铑化合物和/或铑络合物。



[0065] 进一步地,双膦配体:铑的摩尔比为1~5:1,优选3:1。

[0066] 进一步地,所述铑前体 [Rh (CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、Rh (COD)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>、[Rh (Cp\*)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>、Rh (COD)



(acac)、 $\text{HRh}(\text{CO})(\text{TPP})_3$ 、 $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ 、 $\text{RhCl}_3$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 、 $\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{acac})$ 、 $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)\text{Cl}]_2$ 中的一种或几种,优选 $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ 。

[0067] 进一步地,所述溶剂选自甲苯、二甲苯、三甲苯、氯仿、二氯甲烷、四氢呋喃、1,4-二氧六环、正己烷、正丙醇、异丙醇、丁醇、己醇、辛醇、十二醇、二甲基亚砷或乙腈中的至少一种。

[0068] 在本发明中:

[0069] “取代”是指分子中的氢原子被其它不同的原子或分子所替换。

[0070] “元”是表示构成环的骨架原子的个数。

[0071] “烷基”,是指脂肪族烃基团,指饱和烃基。烷基部分可以是直链烷基,亦可以是支链烷基。典型的烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等等。

[0072] 本发明中使用的 $\text{C}_1\sim\text{C}_n$ 包括 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ …… $\text{C}_1\sim\text{C}_n$ , $n$ 为大于1的整数;作为取代基的前缀表示取代基中碳原子个数的最小值和最大值,例如,“ $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基”是指含有1个至6个碳原子的直链或支链的烷基。

[0073] “杂烷基”是指含有杂原子的烷基,其中,杂原子包括但不限于O、S、N、P等;烷氧基、硫烷基、氮烷基等都属于杂烷基。

[0074] “烯基”,是指具有至少一个碳-碳双键的脂肪族碳氢基团。所述烯基可以是直链或支链的。

[0075] “炔基”,是指具有至少一个碳-碳三键的脂肪族碳氢基团。所述炔基可以是直链或支链的。

[0076] “酰胺基”是具有式 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ 的化学结构,其中 $\text{R}$ 可选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基等。

[0077] “磺酰基”是具有式 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 的化学结构,其中 $\text{R}$ 可选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、氨基等。

[0078] “磺酰胺基”是具有式 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}$ 或 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}$ 的化学结构,其中 $\text{R}$ 可选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基等。

[0079] “酯基”是指具有式 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 的化学结构,其中 $\text{R}$ 可选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基等。

[0080] “酰基”是指具有式 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 的化学结构,其中 $\text{R}$ 可选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基等。

[0081] “环烷基”指饱和或不饱和的环状烃取代基,例如,“3~6元环烷基”指环骨架由3~6个碳原子组成的环烷基。

[0082] “杂环烷基”指环骨架上含有至少一个杂原子的环烷基。

[0083] 杂原子包括但不限于O、S、N、P、Si等。

[0084] “环”是指任意的共价封闭结构,包括例如碳环(例如芳基或环烷基)、杂环(例如杂芳基或杂环烷基)、芳香基(如芳基或杂芳基)、非芳香基(如环烷基或杂环烷基)。本发明中所述“环”可以是单环也可以是多环,可以是并环、螺环或桥环。

[0085] “芳基”,是指平面环具有离域的 $\pi$ 电子系统并且含有 $4n+2$ 个 $\pi$ 电子,其中 $n$ 是整数。芳基环可以由五、六、七、八、九或多于九个原子构成。芳基包括但不限于苯基、萘基、菲基、

葱基、茛基和茛基等。

[0086] “卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0087] 本发明的有益效果是：

[0088] (1) 本发明利用连续一锅法合成了在空气中稳定、对光不敏感的以吡啶取代的亚膦酰胺双膦配体，将其与铑催化剂共同催化，首次成功实现了芳香族端炔和端位共轭烯炔在合成气条件下的氢甲酰化反应，可快速大量制备共轭烯醛结构化合物，尤其是可轻松制备合成现有技术合成难度更大的共轭多烯醛结构化合物，为药物分子、中间体、化工产品的合成、修饰提供了新的方法。

[0089] (2) 本发明端炔和端位共轭烯炔的氢甲酰化反应条件极其温和，具有高反应活性、高化学选择性、高区域选择性、100% E-烯醛选择性，具有宽的底物适用范围和好的官能团耐受性，成功解决了在合成气条件下炔烃及其反应产物共轭多烯醛过度加氢的问题。

[0090] (3) 使用本发明的方法，端炔和端位共轭烯炔的氢甲酰化反应在室温和低压即可发生，工艺条件温和，流程简单，有利于实现大规模工业化生产。

## 附图说明

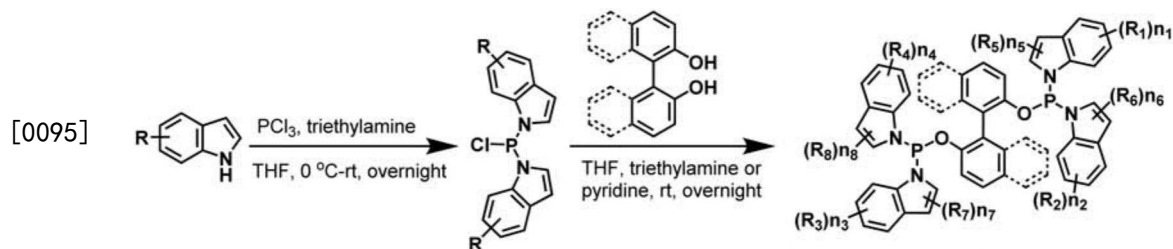
[0091] 图1是配体L4的单晶结构图。

## 具体实施方式

[0092] 下面对本发明的技术方案进行清楚、完整的描述，显然，所描述的实施例是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

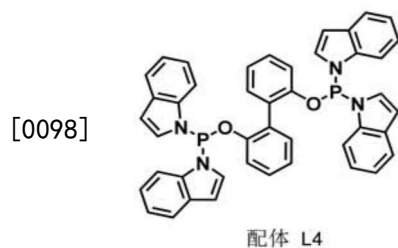
[0093] 实施例1吡啶取代亚膦酰胺双膦配体的合成

[0094] 所述双膦配体的合成反应通式表示如下：



[0096] 本实施例以配体L4、L5、L7、L8和L9的合成为例对所述膦配体的合成方法的有效性予以说明。

[0097] 1、配体L4的合成：



[0099] 在0℃，N<sub>2</sub>保护下，向250mL三口圆底烧瓶中依次加入50mL经除水脱氧处理的THF、3.0mL PCl<sub>3</sub> (34.4mmol) 和10.5mL (2.2eq., 75.7mmol) 干燥无氧的Et<sub>3</sub>N。在剧烈搅拌条件下将

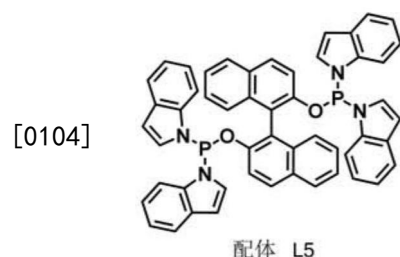
恒压滴液漏斗中含8.06g吡啶(2.0eq., 68.8mmol)的40mL无氧干燥THF混合溶液逐滴滴加到三颈瓶中, 一经滴加立即可见白色 $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ 固体产生。滴加完成后, 移除冰浴, 使反应液自然升温至环境温度。而后强力搅拌过夜, 最终得到略带淡黄色的反应液。二吡啶氯膦易被水解和氧化, 为避免其损失, 不经任何处理直接用于下一步反应。

[0100] 向上述100mL恒压滴液漏斗中分别加入2.7g 2,2',-二羟基-1,1',-联苯(14.6mmol, 按上一步二吡啶氯膦85%收率计算)和30mL无水无氧的THF, 再向三颈瓶中补加4.5mL  $\text{Et}_3\text{N}$ (2.2eq., 32.2mmol)。0°C下, 30min内将恒压滴液漏斗中的2,2',-二羟基联苯溶液逐滴滴加至上述含二吡啶氯膦的溶液中。滴加完毕后, 移走冰浴使其缓慢自然升至室温, 反应12h。反应完成后, 用垫上硅藻土的玻砂漏斗抽滤得含产物的滤液,  $3 \times 20\text{mL}$  THF洗涤 $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ 固体, 所得溶液在真空条件下去除大部分THF后得浓缩液, 缓慢滴加30mL无水乙醇重结晶得到8.9g粗产物。经过第二次小心重结晶(二氯甲烷/无水乙醇)得7.4g晶体, 即为配体L4, 收率71%。

[0101] L4的结构经核磁共振谱检测确认: $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.56(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 4H), 7.33(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 4H), 7.26(dd,  $J=7.1, 1.6\text{Hz}$ , 2H), 7.16-7.00(m, 16H), 6.78(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.50(d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 4H) ppm;  $^{31}\text{P}$  NMR(162MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 104.29。

[0102] 配体L4重结晶获得的晶体经单晶衍射仪解析得到单晶结构如图1所示, 这使配体L4的结构得到进一步的确认。

[0103] 2、配体L5的合成



[0105] 合成方法同配体L4, 仅将原料联苯二酚换成2,2'-二羟基-1,1'-联萘, 最终得到配体L5 5.2g, 收率70%。L5的结构经核磁共振谱检测确认: $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.81(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.71(d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 2H), 7.54(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.47(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.40(ddd,  $J=8.1, 6.3, 1.6\text{Hz}$ , 2H), 7.29-7.21(m, 6H), 7.19(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.10(qd,  $J=7.9, 0.7\text{Hz}$ , 6H), 7.03-6.92(m, 4H), 6.80-6.70(m, 4H), 6.39(d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 2H), 6.33(d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 2H);  $^{31}\text{P}$  NMR(162MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 104.71ppm。

[0106] 3、配体L7的合成

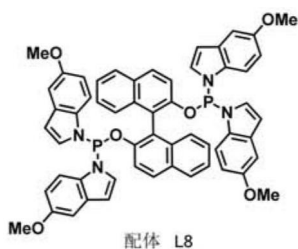


[0108] 合成方法同配体L4, 仅将吡啶换成5-甲氧基吡啶, 最终得到7.9g配体L7, 收率65%。L7的结构经核磁共振谱和高分辨质谱检测结果确认: $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.26(dd,  $J=6.7, 2.3\text{Hz}$ , 2H), 7.20-7.13(m, 4H), 7.13-7.08(m, 4H), 7.03(d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 4H),

6.99 (s, 4H), 6.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.67 (dd,  $J=8.9, 2.4\text{Hz}$ , 4H), 6.44 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 4H), 3.82 (s, 12H) ppm;  $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 106.41 (s) ppm; HRMS (ESI):  $\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6\text{P}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  计算值: 853.2315; 实测值: 853.2317.

[0109] 4、配体L8的合成

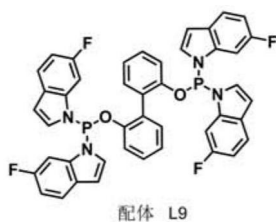
[0110]



[0111] 合成方法同配体L7, 仅将原料联苯二酚换成2,2'-二羟基-1,1'-联萘, 最终得到8.2g配体 L8, 收率62%。L8的结构经核磁共振谱和高分辨质谱检测结果确认:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.82 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.74 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 3H), 7.21 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.12 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 2H), 7.01 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 2H), 7.00-6.95 (m, 4H), 6.92 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H), 6.77-6.68 (m, 4H), 6.62-6.53 (m, 4H), 6.32 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 2H), 6.27 (d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 2H), 3.80 (d,  $J=4.1\text{Hz}$ , 12H) ppm;  $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 106.98 (s) ppm; HRMS (ESI):  $\text{C}_{56}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_6\text{P}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 计算值: 953.2628; 实测值: 953.2629.

[0112] 5、配体L9的合成

[0113]



[0114] 合成方法同配体L4, 将吡啶换成取代的6-氟吡啶, 且第二步中所用有机碱, 用无水吡啶代替三乙胺, 最终得到7.3g配体L9, 收率67%。L9的结构经核磁共振谱和高分辨质谱检测结果确认:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.46 (dd,  $J=8.6, 5.4\text{Hz}$ , 4H), 7.28 (dd,  $J=7.1, 2.2\text{Hz}$ , 2H), 7.19-7.11 (m, 4H), 6.99-6.86 (m, 12H), 6.77 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 6.49 (d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 4H) ppm;  $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 104.85 (s) ppm; HRMS (ESI):  $\text{C}_{44}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{P}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  计算值: 805.1516; 实测值: 805.1519.

[0115] 烯醛的合成的通用操作方法:

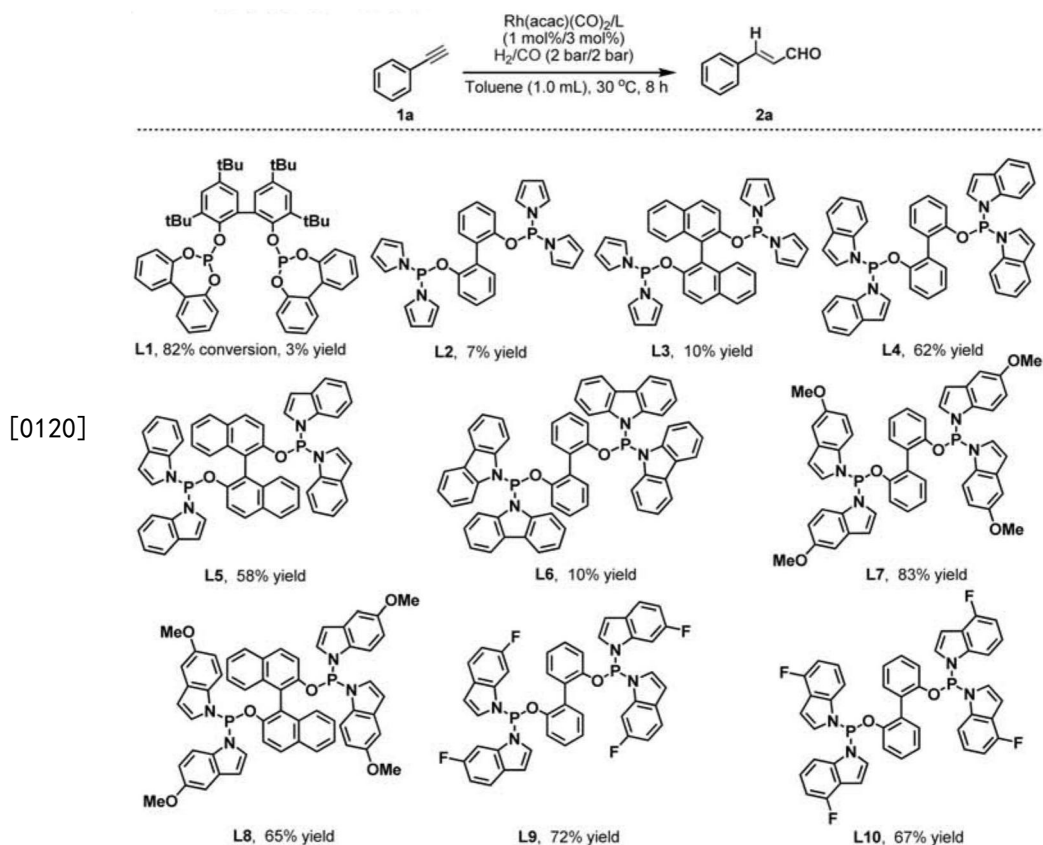
[0116] 向25mL不锈钢高压反应釜中分别加入铈催化剂前体、膦配体、反应底物和溶剂后, 闭釜。用合成气加入至0.5MPa置换反应釜内空气三次后, 充入适量合成气至设定的合成气压力, 设置所需反应时间和转速后, 开启加热至反应温度, 反应过程中监测反应温度和合成气压力。反应结束后, 将反应釜置于冷水浴中冷却至室温, 小心释放剩余合成气压力, 打开反应釜, 加入定量内标物后对反应液进行定量分析, 同时对反应的转化率、收率和化学/区域选择性进行分析。

[0117] 定量分析的仪器为气相色谱仪 (PANNA91, 色谱柱KB-1,  $30\text{m} \times 0.25\text{mm} \times 0.50\mu\text{m}$ , FID), 产物分子量测定在GC-MS-QP2020上完成, 产物的核磁共振氢谱、碳谱在Bruker AVANCEIII HD 400M上完成, 高分辨质谱 (SHIMADZU, LCMS-IT-TOF) 检测其精确分子量。产物

经检测含有炔烃的加氢产物、不饱和醛(直链和支链)、饱和醛(直链和支链)。

[0118] 实施例2~11

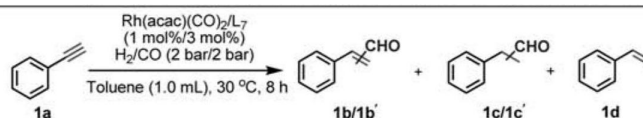
[0119] 本组实施例中以苯乙炔为底物进行氢甲酰化反应,表明不同双膦配体与铑催化剂催化反应进行的效果。反应的条件如下:1mmol苯乙炔,1mol%Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>,3mol%双膦配体分别为L1~L10,合成气压力4bar(H<sub>2</sub>:CO=1:1),1mL干燥脱硫甲苯作溶剂,30℃下反应8h,转速为1000rpm。反应结果如下所示,由以下实验结果可知,亚膦酰胺双膦配体L7为催化苯乙炔的最佳配体,以83%收率得到E-肉桂醛。



[0121] 实施例12~26

[0122] 本组实施例展现在不同反应温度、不同合成气压力下、或使用不同溶剂时的反应效果。反应的条件为:1mmol苯乙炔,1mol%Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>,3mol%配体L7,1mL干燥脱硫甲苯作溶剂,反应8h,转速为1000rpm。反应结果如表1所示,最佳条件为:1mmol苯乙炔,1mol%Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>,铑浓度10<sup>-2</sup>mol/L,3mol%双膦配体L<sub>7</sub>,合成气压力4bar(H<sub>2</sub>:CO=1:1),1mL干燥脱硫甲苯作溶剂,30℃下反应8h,转速为1000rpm。

[0123] 表1反应条件对苯乙炔氢甲酰化反应效果的影响

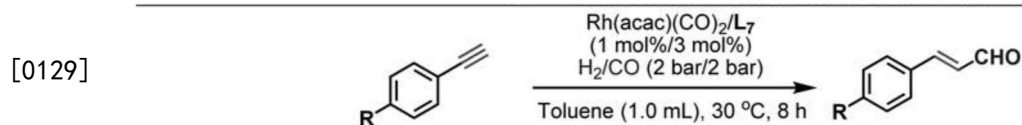


| [0124] | 实施例       | 温度        | 溶剂       | H <sub>2</sub> /CO<br>[bar] | 转化率<br>[%]    | 收率 [%]          |                 |          |
|--------|-----------|-----------|----------|-----------------------------|---------------|-----------------|-----------------|----------|
|        |           |           |          |                             |               | 1b/1b'<br>(正/异) | 1c/1c'<br>(正/异) | 1d       |
|        | 12        | 70        | 甲苯       | 2:2                         | 100           | 0/0             | 64/36           | 0        |
|        | 13        | 60        | 甲苯       | 2:2                         | 100           | 41/1            | 29/26           | 6        |
|        | 14        | 50        | 甲苯       | 2:2                         | 92            | 60/5            | 8/13            | 2        |
|        | 15        | 40        | 甲苯       | 2:2                         | 91            | 60/15           | 6/15            | 4        |
|        | <b>16</b> | <b>30</b> | 甲苯       | <b>2:2</b>                  | <b>&gt;99</b> | <b>83/6</b>     | <b>5/4</b>      | <b>1</b> |
|        | 17        | 20        | 甲苯       | 2:2                         | 50            | 36/8            | 1/1             | 4        |
|        | 18        | 30        | 甲苯       | 合成气气球                       | 93            | 46/4            | 5/3             | 35       |
|        | 19        | 30        | 甲苯       | 5:5                         | 83            | 62/11           | 2/5             | 3        |
|        | 20        | 30        | 甲苯       | 10:10                       | 40            | 28/6            | 1/2             | 3        |
| [0125] | 21        | 30        | 二氯甲烷     | 2:2                         | >99           | 59/4            | 11/21           | 4        |
|        | 22        | 30        | 正己烷      | 2:2                         | 95            | 60/5            | 8/15            | 7        |
|        | 23        | 30        | 四氢呋喃     | 2:2                         | 86            | 56/8            | 5/6             | 11       |
|        | 24        | 30        | 异丙醇      | 2:2                         | 83            | 55/6            | 4/9             | 9        |
|        | 25        | 30        | 1,4-二氧六环 | 2:2                         | 67            | 42/9            | 2/3             | 11       |
|        | 26        | 30        | 乙腈       | 2:2                         | 50            | 35/4            | 4/5             | 2        |

[0126] 实施例27~51

[0127] 本组实施例显示不同的对位取代苯乙炔进行氢甲酰化反应的效果。

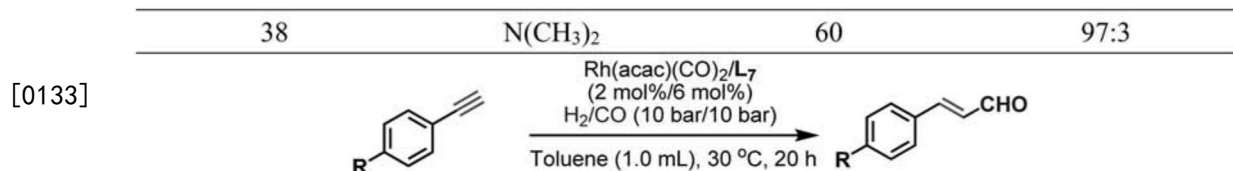
[0128] 表2对位取代苯乙炔的氢甲酰化反应效果



[0130] 反应条件: 1mmol对位供电基取代苯乙炔, 1mol% Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>, 铑浓度10<sup>-2</sup>mol/L, 3 mol%双膦配体L<sub>7</sub>, 合成气压力4bar (H<sub>2</sub>:CO=1:1), 1mL干燥脱硫甲苯, 30°C, 8h, 1000 rpm。

| 实施案例   | R    | 收率 (%)                           | 正异比   |       |
|--------|------|----------------------------------|-------|-------|
| 27     | H    | 83                               | 93:7  |       |
| 28     | Me   | 74                               | 87:13 |       |
| 29     | Et   | 80                               | 93:7  |       |
| 30     | n-Pr | 74                               | 96:4  |       |
| [0131] | 31   | i-Pr                             | 78    | 95:5  |
|        | 32   | n-Bu                             | 69    | 89:11 |
|        | 33   | n-Pt                             | 71    | 90:10 |
|        | 34   | t-Bu                             | 74    | 90:10 |
|        | 35   | MeO                              | 73    | 93:7  |
|        | 36   | Ph                               | 71    | 90:10 |
|        | 37   | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 80    | 97:3  |

[0132] 注: 案例37中, 对位取代苯乙炔1mmol, 铑催化剂2mol%, 其它条件同上。



[0134] 反应条件:0.5mmol对位吸电基取代苯乙炔,2mol%Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>,铑浓度10<sup>-2</sup>mol/L,3mol%双膦配体L<sub>7</sub>,合成气压力20bar(H<sub>2</sub>:CO=1:1),1mL干燥脱硫甲苯,30℃,20h,1000rpm。

|        | 实施例 | R                                  | 收率 (%) | 正异比   |
|--------|-----|------------------------------------|--------|-------|
| [0135] | 39  | F                                  | 71     | 90:10 |
|        | 40  | Cl                                 | 70     | 89:11 |
|        | 41  | Br                                 | 70     | 89:11 |
|        | 42  | CF <sub>3</sub>                    | 70     | 96:4  |
|        | 43  | CHO                                | 67     | 96:4  |
|        | 44  | COCH <sub>3</sub>                  | 70     | 89:11 |
|        | 45  | COCF <sub>3</sub>                  | 75     | 90:10 |
| [0136] | 46  | COOCH <sub>3</sub>                 | 72     | 89:11 |
|        | 47  | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | 76     | 80:20 |
|        | 48  | COOPh                              | 78     | 85:15 |
|        | 49  | CONHPh                             | 80     | 83:17 |
|        | 50  | CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 79     | 86:14 |
|        | 51  | CN                                 | 73     | 96:4  |

[0137] 实施例30产物表征:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ9.67(d,J=7.7Hz,1H),7.46(t,J=11.9 Hz,3H),7.23(d,J=8.0Hz,2H),6.68(dd,J=15.9,7.7Hz,1H),2.65-2.59(m,2H),1.70-1.60(m,2H),0.94(t,J=7.3Hz,3H)ppm;HRMS(ESI):C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O[M+H]<sup>+</sup>计算值:175.1117;实测值:175.1118.

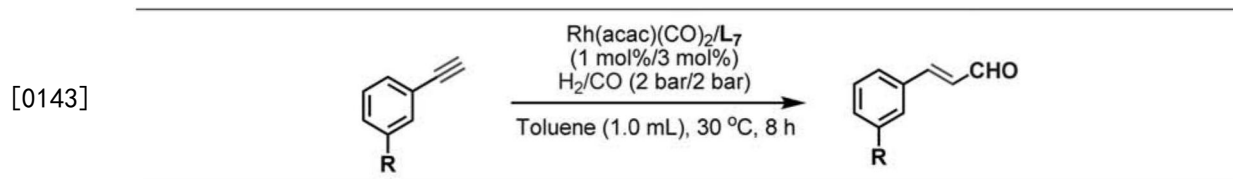
[0138] 实施例32产物表征:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ9.67(d,J=7.7Hz,1H),7.46(t,J=12.1 Hz,3H),7.23(d,J=8.1Hz,2H),6.68(dd,J=15.9,7.7Hz,1H),2.67-2.61(m,2H),1.65-1.56(m,2H),1.36(dq,J=14.6,7.3Hz,2H),0.93(t,J=7.3Hz,3H)ppm;HRMS(ESI):C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O[M+H]<sup>+</sup>计算值:189.1274;实测值:189.1277.

[0139] 实施例33产物表征:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ9.67(d,J=7.7Hz,1H),7.46(t,J=11.9 Hz,3H),7.23(d,J=8.0Hz,2H),6.68(dd,J=15.9,7.8Hz,1H),2.66-2.59(m,2H),1.66-1.57(m,2H),1.35-1.28(m,4H),0.89(t,J=6.9Hz,3H)ppm;HRMS(ESI):C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O[M+H]<sup>+</sup>计算值:203.1430;实测值:203.1430.

[0140] 实施例52~72

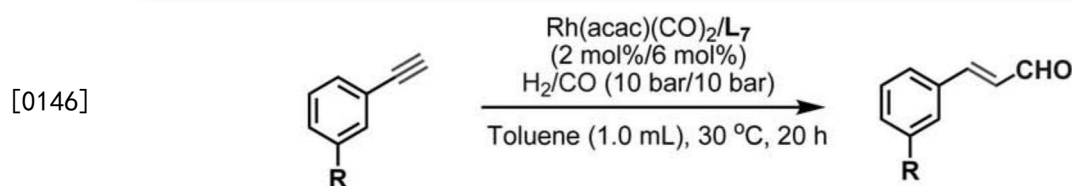
[0141] 本组实施例说明不同的间位取代苯乙炔进行氢甲酰化反应的效果。

[0142] 表3间位取代苯乙炔的氢甲酰化反应效果



[0144] 反应条件:1mmol间位供电基取代苯乙炔,1mol%Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>,铑浓度10<sup>-2</sup>mol/L,3mol%双膦配体L<sub>7</sub>,合成气压力4bar(H<sub>2</sub>:CO=1:1),1mL干燥脱硫甲苯,30℃,8h,1000rpm。

| 实施例       | R    | 收率 (%) | 正异比   |
|-----------|------|--------|-------|
| 52        | Me   | 74     | 97:3  |
| 53        | MeO  | 76     | 87:13 |
| 54        | Et   | 75     | 94:6  |
| [0145] 55 | n-Pr | 74     | 88:12 |
| 56        | i-Pr | 73     | 89:11 |
| 57        | n-Bu | 76     | 90:10 |
| 58        | n-Pt | 75     | 89:11 |
| 59        | t-Bu | 74     | 95:5  |



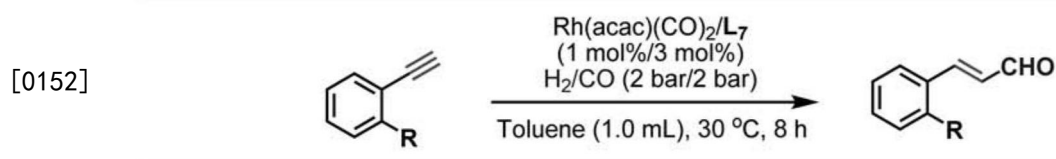
[0147] 反应条件:0.5mmol间位吸电基取代苯乙炔,2mol%Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>,铑浓度10<sup>-2</sup>mol/L,3mol%双膦配体L<sub>7</sub>,合成气压力20bar(H<sub>2</sub>:CO=1:1),1mL干燥脱硫甲苯,30℃,20h,1000rpm。

| 实施例       | R                                  | 收率 (%) | 正异比  |
|-----------|------------------------------------|--------|------|
| 60        | F                                  | 73     | 97:3 |
| 61        | Cl                                 | 70     | 97:3 |
| 62        | Br                                 | 72     | 95:5 |
| 63        | CF <sub>3</sub>                    | 73     | 96:4 |
| 64        | CHO                                | 75     | 93:7 |
| [0148] 65 | COCH <sub>3</sub>                  | 74     | 97:3 |
| 66        | COCF <sub>3</sub>                  | 80     | 97:3 |
| 67        | COOCH <sub>3</sub>                 | 76     | 95:5 |
| 68        | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | 73     | 96:4 |
| 69        | COOPh                              | 75     | 93:7 |
| 70        | CONHPh                             | 76     | 96:4 |
| 71        | CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 73     | 95:5 |
| 72        | CN                                 | 72     | 92:8 |

[0149] 实施例73~93

[0150] 本组实施例说明不同的邻位取代苯乙炔进行氢甲酰化反应的效果。

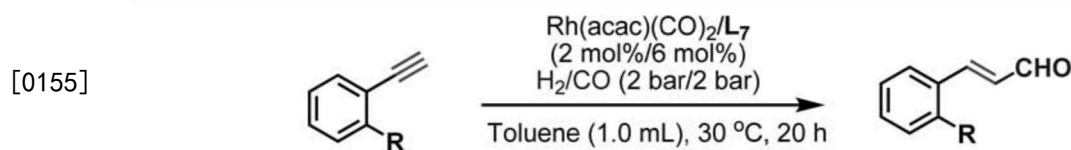
[0151] 表4邻位取代苯乙炔的氢甲酰化反应效果





[0153] 反应条件:1mmol邻位供电基取代苯乙炔,1mol%Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>,铑浓度10<sup>-2</sup>mol/L,3 mol%双膦配体L<sub>7</sub>,合成气压力4bar(H<sub>2</sub>:CO=1:1),1mL干燥脱硫甲苯,30℃,8h,1000 rpm。

| 实施例       | R    | 收率 (%) | 正异比   |
|-----------|------|--------|-------|
| 73        | Me   | 59     | 71:29 |
| 74        | MeO  | 58     | 64:36 |
| 75        | Et   | 64     | 65:35 |
| [0154] 76 | n-Pr | 62     | 68:32 |
| 77        | i-Pr | 65     | 70:30 |
| 78        | n-Bu | 67     | 71:29 |
| 79        | n-Pt | 63     | 69:31 |
| 80        | t-Bu | 64     | 65:35 |



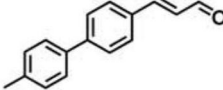
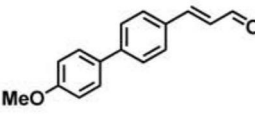
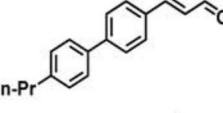
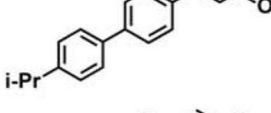
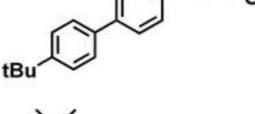
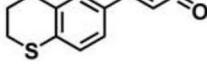
[0156] 反应条件:0.5mmol邻位吸电基取代苯乙炔,2mol%Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>,铑浓度10<sup>-2</sup>mol/L,3mol%双膦配体L<sub>7</sub>,合成气压力20bar(H<sub>2</sub>:CO=1:1),1mL干燥脱硫甲苯,30℃,20h,1000rpm。

| 实施例       | R                                  | 收率 (%) | 正异比   |
|-----------|------------------------------------|--------|-------|
| 81        | F                                  | 58     | 76:24 |
| 82        | Cl                                 | 55     | 67:33 |
| 83        | Br                                 | 60     | 75:25 |
| 84        | CF <sub>3</sub>                    | 62     | 70:30 |
| 85        | CHO                                | 65     | 72:28 |
| [0157] 86 | COCH <sub>3</sub>                  | 68     | 78:22 |
| 87        | COCF <sub>3</sub>                  | 69     | 80:20 |
| 88        | COOCH <sub>3</sub>                 | 66     | 67:33 |
| 89        | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | 69     | 69:31 |
| 90        | COOPh                              | 59     | 65:35 |
| 91        | CONHPh                             | 58     | 77:23 |
| 92        | CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 69     | 67:33 |
| 93        | CN                                 | 57     | 57:43 |

[0158] 实施例94~115

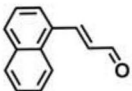
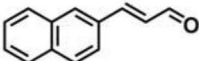
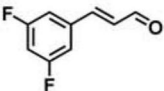
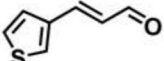
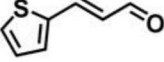
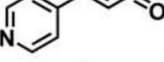

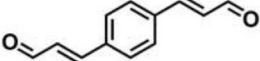
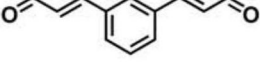
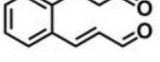
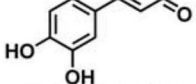
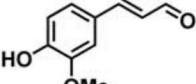
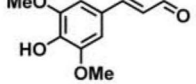
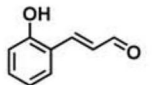
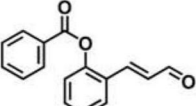
[0159] 本组实施例说明其它取代苯乙炔进行氢甲酰化反应的效果。

[0160] 表5其它取代苯乙炔的氢甲酰化反应效果

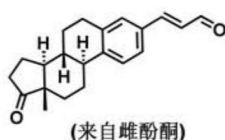
| 实施例 | 产物                                                                                | 收率 (%) | 正异比   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| 94  |  | 71     | 90:10 |
| 95  |  | 78     | >10:1 |
| 96  |  | 81     | >10:1 |
| 97  |  | 86     | >10:1 |
| 98  |  | 82     | >10:1 |
| 99  |  | 66     | 83:17 |

[0161] 实施例94~99反应条件: 1mmol取代苯乙炔, 1mol% Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>, 铑浓度10<sup>-2</sup>mol/L,

3 mol% 双膦配体 L<sub>7</sub>, 合成气压力 4 bar (H<sub>2</sub>:CO = 1:1), 1 mL 干燥脱硫甲苯, 30 °C, 8 h, 1000 rpm。

|            |                                                                                                          |    |       |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|
| 100        |                         | 72 | 78:22 |
| 101        |                         | 71 | 85:15 |
| 102        |                         | 64 | 96:4  |
| 103        |                         | 53 | 80:20 |
| 104        |                         | 52 | 82:18 |
| 105        |                         | 51 | 77:23 |
| 106        |                         | 54 | 88:12 |
| 107        |                         | 52 | 89:11 |
| [0163] 108 |                       | 51 | 86:14 |
| 109        |                       | 52 | 80:20 |
| 110        | <br>Caffeoyl aldehyde | 54 | 88:12 |
| 111        | <br>Coniferaldehyde   | 64 | 89:11 |
| 112        | <br>Sinapinaldehyde   | 67 | 90:10 |
| 113        | <br>(潜在抗肿瘤药物)         | 65 | 78:22 |
| 114        | <br>(潜在抗肿瘤药物)         | 69 | 83:17 |

115



77

83:17

[0164]

案例 100~108 反应条件: 0.5 mmol 取代苯乙炔, 2 mol% Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>, 铑浓度 10<sup>-2</sup> mol/L, 3 mol% 双膦配体 L<sub>7</sub>, 合成气压力 20 bar (H<sub>2</sub>:CO = 1:1), 1 mL 干燥脱硫甲苯, 30 °C, 20 h, 1000 rpm。

[0165] 实施例96产物表征:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.62 (dd, J=7.9, 1.1Hz, 1H), 7.34 (td, J= 7.5, 1.0Hz, 1H), 7.28-7.15 (m, 3H), 7.06-6.94 (m, 3H), 6.28 (ddd, J=15.2, 7.9, 1.2Hz, 1H) ppm. HRMS (ESI): C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O[M+H]<sup>+</sup>计算值:251.1430;实测值:251.1427.

[0166] 实施例102产物表征:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.71 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.38 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.88 (tt, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 6.67 (dd, J=16.0, 7.5Hz, 1H) ppm. HRMS (ESI): C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>O[M+H]<sup>+</sup>计算值:169.0459;实测值:169.0450.

[0167] 实施例113和114中的产物为已报道的潜在抗癌药物 (Cancer • Lett., 2013, 329, 217; Cancer Lett., 2014, 394, 35.), 是从肉桂茎皮中分离得到的天然化合物, 利用炔烃氢甲酰化的方法可以直接制备此潜在抗癌药物, 说明此法具有很好的应用前景和实用性。

[0168] 实施例116~125

[0169] 本组实施例说明不同的对位取代苯乙烯乙炔进行氢甲酰化反应的效果。反应条件: 1mmol 对位取代端位共轭烯炔, 1mol% Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>, 铑浓度 10<sup>-2</sup> mol/L, 3mol% 双膦配体 L<sub>7</sub>, 合成气压力 10bar (H<sub>2</sub>:CO = 1:1), 1mL 干燥脱硫甲苯, 25 °C, 8h, 1000rpm。

[0170] 表6对位取代端位共轭烯炔的氢甲酰化反应结果

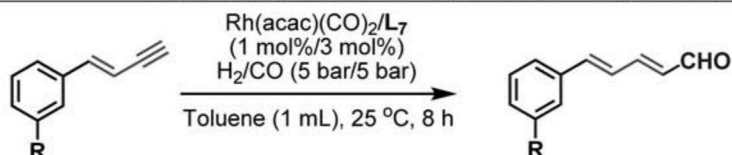
| 实施例 | R                  | 收率 (%) | 正异比   |
|-----|--------------------|--------|-------|
| 116 | H                  | 75     | >20:1 |
| 117 | MeO                | 84     | >20:1 |
| 118 | Me                 | 77     | >20:1 |
| 119 | i-Pr               | 75     | >20:1 |
| 120 | t-Bu               | 74     | >20:1 |
| 121 | F                  | 70     | >20:1 |
| 122 | Cl                 | 71     | >20:1 |
| 123 | Br                 | 70     | >20:1 |
| 124 | COOCH <sub>3</sub> | 70     | >20:1 |
| 125 | CF <sub>3</sub>    | 69     | >20:1 |

[0172] 实施例126~134

[0173] 本组实施例说明不同的间位取代苯乙烯乙炔进行氢甲酰化反应的效果。反应条件: 1mmol 间位取代端位共轭烯炔, 1mol% Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>, 铑浓度 10<sup>-2</sup> mol/L, 3mol% 双膦配体 L<sub>7</sub>, 合成气压力 10bar (H<sub>2</sub>:CO = 1:1), 1mL 干燥脱硫甲苯, 25 °C, 8h, 1000rpm。

[0174] 表7间位取代端位共轭烯炔的氢甲酰化反应结果

[0175]



| 实施例 | R                  | 收率 (%) | 正异比   |
|-----|--------------------|--------|-------|
| 126 | MeO                | 67     | >20:1 |
| 127 | Me                 | 73     | >20:1 |
| 128 | i-Pr               | 68     | >20:1 |
| 129 | t-Bu               | 75     | >20:1 |
| 130 | F                  | 78     | >20:1 |
| 131 | Cl                 | 80     | >20:1 |
| 132 | Br                 | 72     | >20:1 |
| 133 | COOCH <sub>3</sub> | 78     | >20:1 |
| 134 | CF <sub>3</sub>    | 75     | >20:1 |

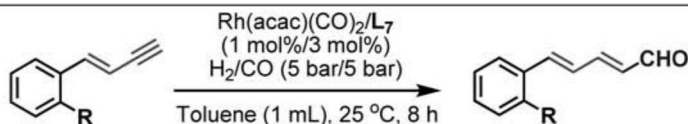
[0176]

[0177] 实施例130产物表征：<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.62 (dd, J=7.9, 1.1Hz, 1H), 7.34 (td, J = 7.5, 1.0Hz, 1H), 7.28-7.15 (m, 3H), 7.06-6.94 (m, 3H), 6.28 (ddd, J=15.2, 7.9, 1.2Hz, 1H) ppm. HRMS (ESI): C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>FO [M+H]<sup>+</sup>计算值:177.0710;实测值:177.0711.

[0178] 实施例135~143

[0179] 本组实施例说明不同的邻位取代苯乙炔进行氢甲酰化反应的效果。反应条件:1mmol 邻位取代端位共轭烯炔,1mol%Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>,铑浓度10<sup>-2</sup>mol/L,3mol%双膦配体L<sub>7</sub>,合成气压力10bar (H<sub>2</sub>:CO=1:1),1mL干燥脱硫甲苯,25°C,8h,1000rpm。

[0180] 表8邻位取代端位共轭烯炔的氢甲酰化反应效果



| 实施例 | R                  | 收率 (%) | 正异比   |
|-----|--------------------|--------|-------|
| 135 | MeO                | 64     | >20:1 |
| 136 | Me                 | 66     | >20:1 |
| 137 | i-Pr               | 68     | >20:1 |
| 138 | t-Bu               | 70     | >20:1 |
| 139 | F                  | 65     | >20:1 |
| 140 | Cl                 | 73     | >20:1 |
| 141 | Br                 | 75     | >20:1 |
| 142 | COOCH <sub>3</sub> | 77     | >20:1 |
| 143 | CF <sub>3</sub>    | 67     | >20:1 |

[0181]

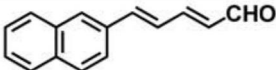
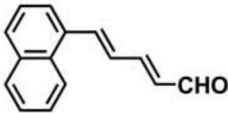
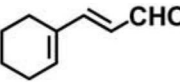
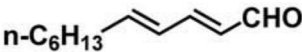
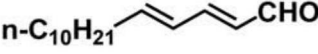
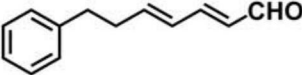
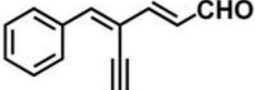
[0182] 实施例139产物表征：<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.68-9.60 (m, 1H), 7.56 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.39-7.23 (m, 2H), 7.21-7.03 (m, 4H), 6.29 (ddd, J=15.1, 7.8, 3.9Hz, 1H) ppm. HRMS (ESI): C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>FO [M+H]<sup>+</sup>计算值:177.0710;实测值:177.0715.

[0183] 实施例144~150

[0184] 本组实施例说明不同的其它取代苯乙炔进行氢甲酰化反应的效果。反应条件:1mmol 取代端位共轭烯炔,1mol%Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>,铑浓度10<sup>-2</sup>mol/L,3mol%双膦配体

L<sub>7</sub>, 合成气压力10bar (H<sub>2</sub>:CO=1:1), 1mL干燥脱硫甲苯, 25℃, 8h, 1000rpm。

[0185] 表9其它取代端位共轭烯炔的氢甲酰化反应结果

| 实施例        | 产物                                                                                | 收率 (%) | 正异比   |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| [0186] 144 |  | 69     | >20:1 |
| 145        |  | 73     | >20:1 |
| 146        |  | 84     | 90:10 |
| 147        |  | 72     | >20:1 |
| [0187] 148 |  | 70     | >20:1 |
| 149        |  | 65     | >20:1 |
| 150        |  | 54     | >20:1 |

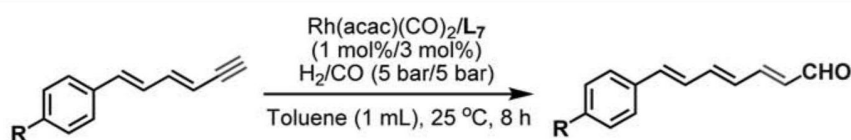
[0188] 实施例148产物表征:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.53 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.13-7.02 (m, 1H), 6.29 (pd, J=15.2, 7.8Hz, 2H), 6.07 (dd, J=15.3, 8.0Hz, 1H), 2.21 (dd, J=13.4, 7.1Hz, 2H), 1.44 (dd, J=14.3, 7.1Hz, 2H), 1.32-1.23 (m, 14H), 0.87 (t, J=6.8Hz, 3H) ppm.

[0189] 实施例150产物表征:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.70 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.25 (d, J=15.2Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.67 (dd, J=15.2, 7.8Hz, 1H), 3.62 (d, J=0.5Hz, 1H) ppm.

[0190] 实施例151~174

[0191] 本组实施例说明端位共轭二烯炔进行氢甲酰化反应的效果。反应条件: 1mmol端位共轭二烯炔, 1mol% Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>, 铑浓度10<sup>-2</sup>mol/L, 3mol% 配体L<sub>7</sub>, 合成气压力10bar (H<sub>2</sub>:CO = 1:1), 1mL干燥脱硫甲苯, 25℃, 8h, 1000rpm。

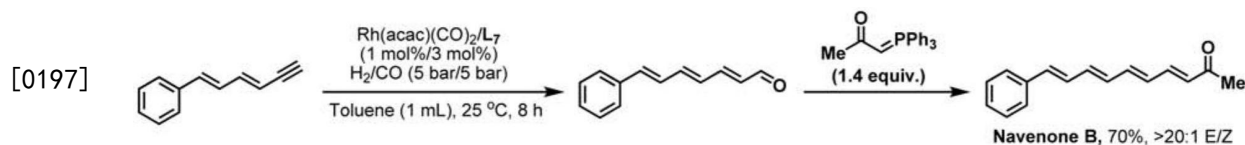
[0192] 表10端位共轭二烯炔的氢甲酰化反应结果



| 实施例        | R                                  | 收率 (%) | 正异比   |
|------------|------------------------------------|--------|-------|
| 151        | H                                  | 56     | >20:1 |
| 152        | Me                                 | 60     | >20:1 |
| 153        | Et                                 | 61     | >20:1 |
| [0193] 154 | n-Pr                               | 65     | >20:1 |
| 155        | i-Pr                               | 63     | >20:1 |
| 156        | n-Bu                               | 69     | >20:1 |
| 157        | n-Pt                               | 67     | >20:1 |
| 158        | t-Bu                               | 58     | >20:1 |
| 159        | MeO                                | 62     | >20:1 |
| 160        | Ph                                 | 66     | >20:1 |
| 161        | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   | 64     | >20:1 |
| 162        | F                                  | 68     | >20:1 |
| 163        | Cl                                 | 65     | >20:1 |
| 164        | Br                                 | 63     | >20:1 |
| 165        | CF <sub>3</sub>                    | 61     | >20:1 |
| 166        | CHO                                | 66     | >20:1 |
| 167        | COCH <sub>3</sub>                  | 69     | >20:1 |
| 168        | COCF <sub>3</sub>                  | 70     | >20:1 |
| [0194] 169 | COOCH <sub>3</sub>                 | 71     | >20:1 |
| 170        | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | 68     | >20:1 |
| 171        | COOPh                              | 65     | >20:1 |
| 172        | CONHPh                             | 64     | >20:1 |
| 173        | CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 66     | >20:1 |
| 174        | CN                                 | 68     | >20:1 |

[0195] 实施例151产物表征：<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.58 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.17 (dd, J=15.2, 11.3Hz, 1H), 6.95-6.77 (m, 3H), 6.61-6.49 (m, 1H), 6.19 (dd, J=15.2, 7.9Hz, 1H) ppm.

[0196] 该化合物可以用于一种分离自海鞘带水母的信息素Navenones的直接合成。



[0198] (Angew. Chem. Int. Ed., 2019, 58, 2088; J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 2367; Nat. Prod. Lett., 1994, 4, 203.)

[0199] 实施例152产物表征：<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.58 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 6.91-6.75 (m, 3H), 6.59-6.49 (m, 1H), 6.18 (dd, J=15.1, 8.0Hz, 1H), 2.36 (s, 3H) ppm.

[0200] 尽管已经示出和描述了本发明的实施例,对于本领域的普通技术人员而言,可以理解在不脱离本发明的原理和精神的情况下可以对这些实施例进行多种变化、修改、替换和变型,本发明的范围由所附权利要求及其等同物限定。



