



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112746289 B

(45) 授权公告日 2021.11.09

(21) 申请号 202110080079.3

C25B 3/07 (2021.01)

(22) 申请日 2021.01.21

C25B 3/11 (2021.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C25B 3/29 (2021.01)

申请公布号 CN 112746289 A

审查员 徐楠楠

(43) 申请公布日 2021.05.04

(73) 专利权人 合肥工业大学

地址 230009 安徽省合肥市包河区屯溪路
193号

(72) 发明人 戴建军 方稳 滕鑫鑫 徐俊
许华建

(74) 专利代理机构 安徽省合肥新安专利代理有
限责任公司 34101

代理人 乔恒婷

(51) Int. Cl.

C25B 3/05 (2021.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

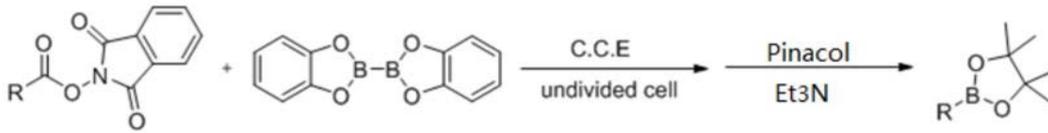
一种烷基硼酸酯类化合物的合成方法

(57) 摘要

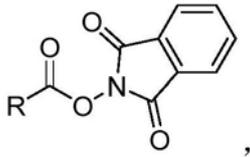
本发明公开了一种烷基硼酸酯类化合物的合成方法,以烷基羧酸酯和双邻苯二酚硼酸酯为原料,在支持电解质的存在下通过恒电流电解实现碳硼键的偶联,分离提纯后得到烷基硼酸酯类化合物。本发明应用电化学方法合成具有原子经济性高、绿色高效、避免使用金属催化剂和氧化剂、工艺简单等特点,适合于大规模生产。

1. 一种烷基硼酸酯类化合物的合成方法,其特征在于:以烷基羧酸酯和双联邻苯二酚硼酸酯为原料,在不分隔电解槽中,通过恒电流电解实现碳硼键的偶联,分离提纯后得到烷基硼酸酯类化合物;

具体是将烷基羧酸酯和双联邻苯二酚硼酸酯在室温、惰气保护条件下溶于溶剂中,在支持电解质的存在下进行恒电流电解,随后加入频哪醇和三乙胺,反应结束后分离提纯得到目标化合物;反应过程如下所示:

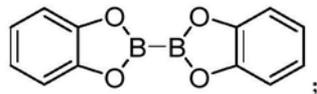


所述烷基羧酸酯的结构式为:



其中,R包括环己基、正己基或4-氯丁基;

所述双联邻苯二酚硼酸酯的结构式为:



所述溶剂为乙腈、二氯甲烷或N,N-二甲基甲酰胺;

恒电流电解所用电极中,阴极和阳极均为铂片电极;

恒电流电解时的电流为5-10mA;

所述支持电解质为四正丁基四氟硼酸铵、四氟硼酸钠中的至少一种,支持电解质的浓度为0.6M。

2. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:

反应温度为25°C,反应时间为2-6h。

3. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:

所述分离提纯是将反应液加入适量的水,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,最后利用旋蒸除去溶剂,通过柱层析分离纯化,即可得到目标产物。

4. 根据权利要求3所述的合成方法,其特征在于:

柱层析分离纯化时所用洗脱液为石油醚:乙酸乙酯=10:1~100:1,v/v。

一种烷基硼酸酯类化合物的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种烷基硼酸酯类化合物的合成方法,属于有机化合物合成领域。

背景技术

[0002] 有机硼化合物是合成有机化学中广泛使用的一类有用试剂,基于有机硼试剂的 Suzuki 反应已广泛应用于天然产物、药物分子以及功能材料的合成中^[1]。此外,有机硼化合物还是小分子药物的重要来源,硼酸具有和羧酸的类似结构,常被用作羧酸药物,如肽类似物的羧基的替代。通过有机金属试剂(如格氏试剂、有机锂试剂等)和硼酸三酯直接反应是传统的碳硼键构建方法^[2]。该方法具有反应温度低、产率高等优势。然而,由于有机金属试剂的敏感性使得该方法底物范围和官能团兼容性方面具有很大的局限性。近年来,过渡金属催化在C(sp²)-B键构筑领域取得了长足进展,例如钯或铜等催化Miyaura硼化反应为C(sp²)-B键的构建提供了极大的便利^[3]。然而,这些方法需要高温,昂贵试剂且烷基羧酸的反应性较低,这些缺陷限制了这些合成方法的实用性。

[0003] 【参考文献】

[0004] [1] (a) Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2011. (b) Han, F. -S. Chem. Soc. Rev. 2013, 42, 5270. (c) Xu, L.; Zhang, S.; Li, P. Chem. Soc. Rev. 2015, 44, 8848.;

[0005] [2] Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. J. Org. Chem. 1995, 60, 7508.;

[0006] [3] (a) Yang, C. -T.; Zhang, Z. -Q.; Tajuddin, H.; Wu, C. -C.; Liang, J.; Liu, J. -H.; Fu, Y.; Czyzewska, M.; Steel, P. G.; Marder, T. B.; Liu, L. Angew. Chem., Int. Ed. 2012, 51, 528. ; (b) Bose, S. K.; Fucke, K.; Liu, L.; Steel, P. G.; Marder, T. B. Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 1799. ; (c) Atack, T. C.; Lecker, R. M.; Cook, S. P. J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 9521. ; (d) Atack, T. C.; Cook, S. P. J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 6139. ; (e) Cook, A. K.; Schimler, S. D.; Matzger, A. J.; Sanford, M. S. Science 2016, 351, 1421. ; (f) Smith, K. T.; Berritt, S.; González-Moreiras, M.; Ahn, S.; Smith, M. R.; Baik, M. H.; Mindiola, D. J. Science 2016, 351, 1424.

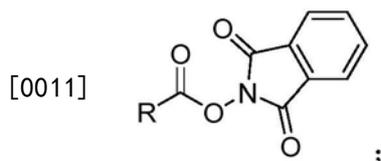
发明内容

[0007] 本发明针对现有合成路线的缺点,提供了一种烷基硼酸酯类化合物的合成方法,具有工艺简单和操作方便等优点。

[0008] 本发明烷基硼酸酯类化合物的合成方法,以烷基羧酸酯和双联邻苯二酚硼酸酯为原料,通过恒电流电解实现碳硼键的偶联,分离提纯后得到烷基硼酸酯类化合物。

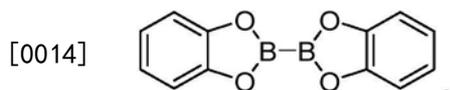
[0009] 具体是将烷基羧酸酯和双联邻苯二酚硼酸酯在室温、惰气保护条件下溶于溶剂中,在支持电解质的存在下进行恒电流电解,反应结束后分离提纯得到目标化合物。

[0010] 所述烷基羧酸酯的结构式为:



[0012] 其中,R为环丁基、环己基、正己基或4-氯丁基,但不限于这些基团。

[0013] 所述双邻苯二酚硼酸酯的结构式为:



[0015] 本发明合成方法的反应温度为25℃,反应时间为2-6h。

[0016] 所述溶剂为乙腈、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、甲醇或四氢呋喃。

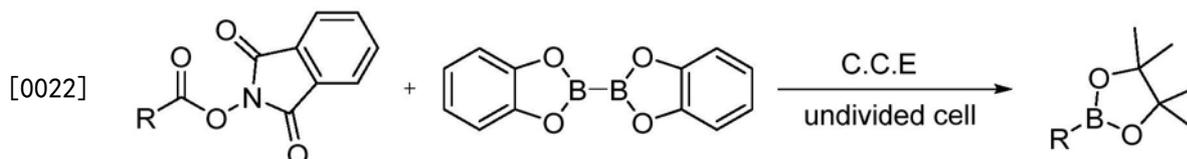
[0017] 恒电流电解所用电极中,阴极和阳极均为铂片电极。

[0018] 恒电流电解时的电流为5-10mA。

[0019] 所述支持电解质为高氯酸锂、碳酸钠、四正丁基六氟磷酸铵、四正丁基四氟硼酸铵、四氟硼酸钠、四乙基对甲苯磺酸铵中的至少一种,支持电解质的浓度为0.6M。

[0020] 所述分离提纯是将反应液加入适量的水,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,最后利用旋蒸除去溶剂,通过柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1~100:1,v/v)分离纯化,即可得到目标产物。

[0021] 本发明反应过程如下所示:



[0023] 所述C.C.E.即指恒电流电解模式。

[0024] 本发明的有益效果体现在:

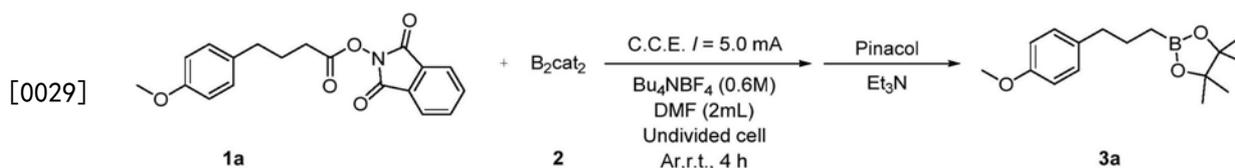
[0025] 1、本发明的合成方法条件温和,在室温常压下进行;操作简便安全、绿色环保;

[0026] 2、本发明的合成方法底物适用性广,能兼容多种官能团,制备多种取代基的烷基硼酸酯类化合物。

具体实施方式

[0027] 为进一步阐述本发明的特征和优点,下面结合具体的实施例对本发明的技术方案进行描述。但下列实施例仅为了进一步说明本发明,而不是限制本发明。

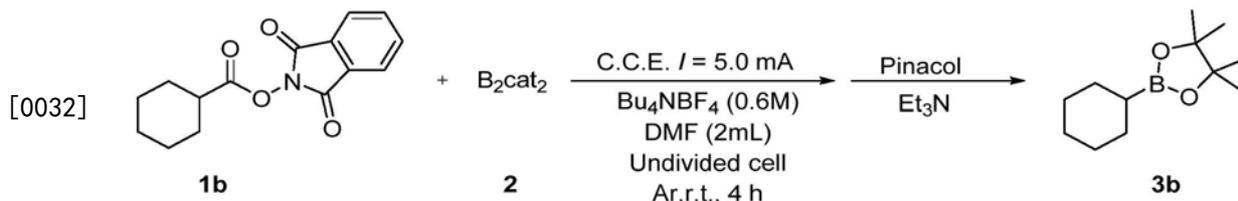
[0028] 实施例1:



[0030] 向装有磁力搅拌子的15mL不分隔电解槽中加入4-甲氧基苯丁酸N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(0.6mmol)、双邻苯二酚硼酸酯(1.2mmol)、四丁基四氟硼酸铵(1.2mmol),再加入2.0mL乙腈;将反应管固定于磁力搅拌器上,加入电极(铂片阴极、铂片阳极)通5.0mA恒电

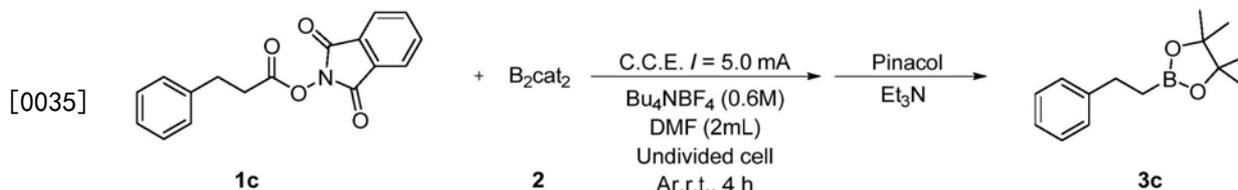
流电解,同时均匀搅拌反应液;混合物在室温下(25℃)反应4h后加入频哪醇(2.4mmol)、三乙胺(2.0ml),均匀搅拌2h后,反应结束;向反应液中加入适量的水,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,最后利用旋转蒸发仪除去溶剂,粗产品经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=15:1)分离提纯得到目标产物(3a),收率13%。反应其他条件不变,采用N,N-二甲基甲酰胺作为溶剂,收率41%。目标化合物的核磁数据为: ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 7.12-7.06 (m, 2H), 6.85-6.78 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.55 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.24 (s, 12H), 0.81 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H). ^{13}C NMR (151MHz, CDCl_3) δ 157.8, 135.0, 129.5, 113.7, 83.0, 55.4, 37.8, 26.4, 25.0, 10.7. ^{11}B NMR (193MHz, CDCl_3) δ 33.1.

[0031] 实施例2:



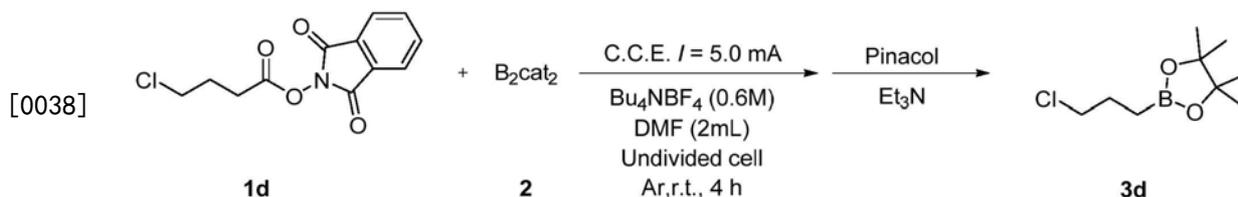
[0033] 用环己酸N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(1b)代替4-甲氧基苯丁酸N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(1a),采用二氯甲烷作为反应溶剂,其他同实施例1。柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标产物(3b),收率31%。反应其他条件不变,采用N,N-二甲基甲酰胺作为反应溶剂,收率73%。目标化合物的核磁数据为: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.66-1.56 (m, 5H), 1.34-1.25 (m, 6H), 1.21 (s, 12H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 82.83, 28.09, 27.26, 26.89, 24.87. ^{11}B NMR (193MHz, CDCl_3) δ 33.04.

[0034] 实施例3:



[0036] 用苯丙酸N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(1c)代替4-甲氧基苯丁酸N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(1a),采用石墨作为电极材料,其他同实施例1。柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标产物(3c),收率27%。反应其他条件不变,采用铂片作为电极材料,收率62%。目标化合物的核磁数据为: ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.25 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 2.78-2.75 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 1.23 (s, 12H), 1.19-1.14 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H). ^{13}C NMR (151MHz, CDCl_3) δ 144.5, 128.3, 128.1, 125.6, 83.2, 30.1, 24.9, 13.3. ^{11}B NMR (193MHz, CDCl_3) δ 31.91.

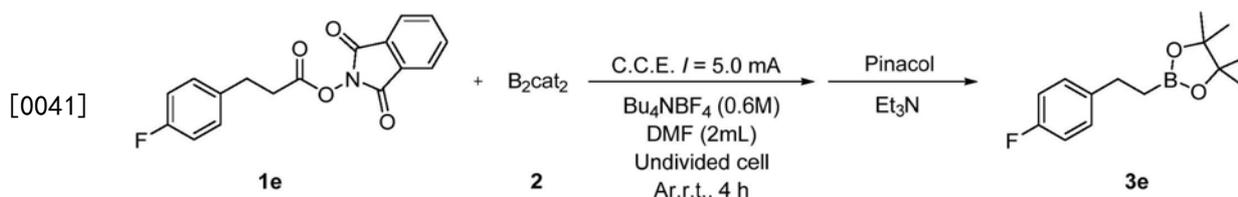
[0037] 实施例4:



[0039] 用4-氯丁酸N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(1d)代替4-甲氧基苯丁酸N-羟基邻苯二甲

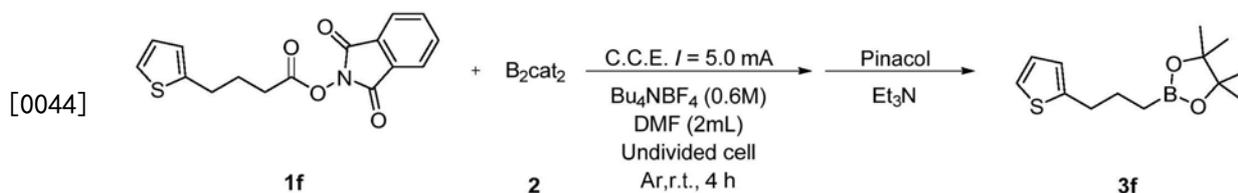
酰亚胺酯(1a),通10mA恒电流电解,其他同实施例1。柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标产物(3d),收率37%。反应其他条件不变,通5.0mA恒电流电解,收率51%。目标化合物的核磁数据为: ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 3.53 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.24 (s, 12H), 0.91 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H). ^{13}C NMR (151MHz, CDCl_3) δ 83.3, 47.2, 27.4, 24.9. ^{11}B NMR (193MHz, CDCl_3) δ 32.80.

[0040] 实施例5:



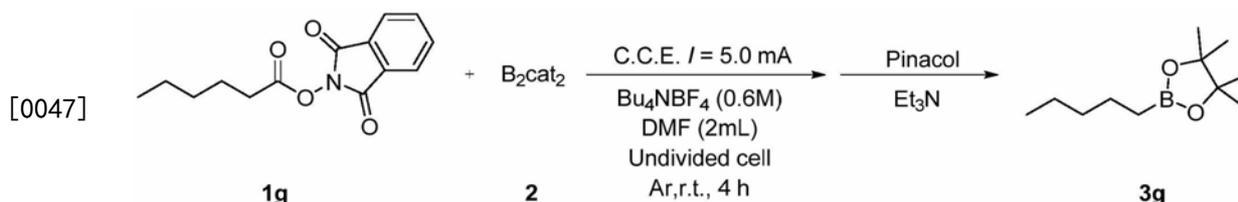
[0042] 用4-氟苯丙酸N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(1e)代替4-甲氧基苯丁酸N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(1a),通20mA恒电流电解,其他同实施例1。柱层析(石油醚:乙酸乙酯=15:1)得到目标产物(3e),收率23%。反应其他条件不变,通5.0mA恒电流电解,收率55%。目标化合物的核磁数据为: ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 7.18-7.13 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 2H), 2.82-2.54 (m, 2H), 1.21 (s, 12H), 1.14-1.07 (m, 2H). ^{13}C NMR (151MHz, CDCl_3) δ 161.3 (d, $J=242.8\text{Hz}$), 140.1 (d, $J=3.3\text{Hz}$), 129.5 (d, $J=7.8\text{Hz}$), 115.0 (d, $J=21.0\text{Hz}$), 83.3, 29.3, 24.9, 13.1. ^{11}B NMR (193MHz, CDCl_3) δ 33.68. ^{19}F NMR (565MHz, CDCl_3) δ -118.30.

[0043] 实施例6:



[0045] 用4-(2-噻吩基)丁酸N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(1f)代替4-甲氧基苯丁酸N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(1a),采用四氟硼酸钠作为电解质,其他同实施例1。柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标产物(3f),收率31%。反应其他条件不变,采用四丁基四氟硼酸铵作为电解质,收率45%。目标化合物的核磁数据为: ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 7.09 (dd, $J=5.1, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.90 (dd, $J=5.2, 3.5\text{Hz}$, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 2.83 (t, $J=5.1$, 2H), 1.86-1.65 (m, 2H), 1.25 (s, 12H), 0.86 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H). ^{13}C NMR (151MHz, CDCl_3) δ 145.6, 126.7, 124.2, 122.9, 83.1, 32.5, 26.5, 25.0. ^{11}B NMR (193MHz, CDCl_3) δ 33.01.

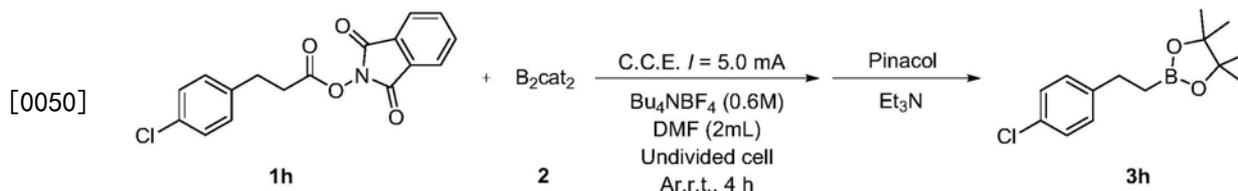
[0046] 实施例7:



[0048] 用正己酸N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(1g)代替4-甲氧基苯丁酸N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(1a),室温反应8h,其他同实施例1。柱层析(石油醚:乙酸乙酯=15:1)得到目标产物(3g),收率33%。反应其他条件不变,室温反应4h,收率53%。目标化合物的核磁数据为: ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 1.44-1.37 (m, 2H), 1.35-1.31 (m, 2H), 1.30-1.28 (m, 2H), 1.24 (s,

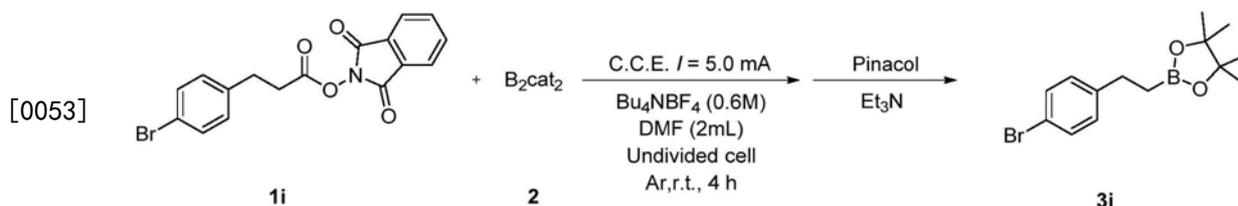
12H), 0.87 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.76 (t, J=8.3Hz, 2H). ^{13}C NMR (151MHz, CDCl_3) δ 83.0, 34.9, 25.0, 23.8, 22.6, 14.2, 13.8. ^{11}B NMR (193MHz, CDCl_3) δ 33.15.

[0049] 实施例8:



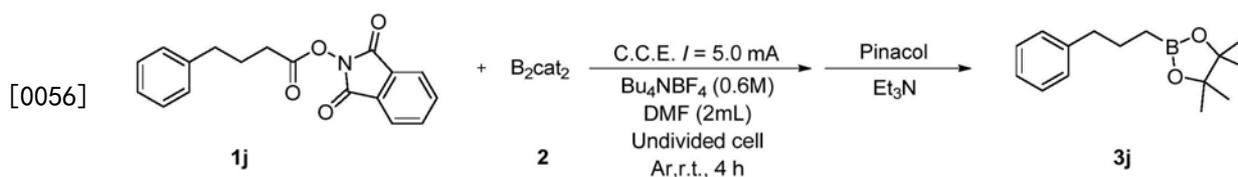
[0051] 用4-氯苯丙酸N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(1h)代替4-甲氧基苯丁酸N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(1a),采用浓度为0.2M的电解质,其他同实施例1。柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标产物(3h),收率27%。反应其他条件不变,采用浓度为0.6M的电解质,收率56%。目标化合物的核磁数据为: ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.20 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 2H), 2.71 (t, J=8.1Hz, 2H), 1.21 (s, 12H), 1.11 (t, J=8.0Hz, 2H). ^{13}C NMR (151MHz, CDCl_3) δ 143.0, 131.3, 129.5, 128.4, 83.3, 29.5, 24.9, 13.1. ^{11}B NMR (193MHz, CDCl_3) δ 33.43.

[0052] 实施例9:



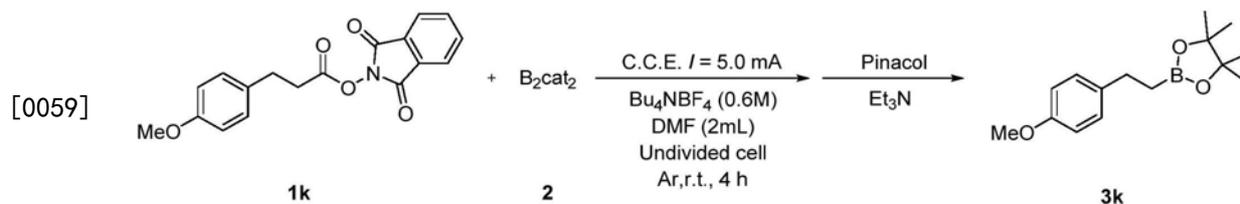
[0054] 用4-溴苯丙酸N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(1i)代替4-甲氧基苯丁酸N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(1a),采用浓度为0.3M的电解质,其他同实施例1。柱层析(石油醚:乙酸乙酯=15:1)得到目标产物(3i),收率22%。反应其他条件不变,采用浓度为0.6M的电解质,收率51%。目标化合物的核磁数据为: ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.34 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 2H), 2.69 (t, J=8.2Hz, 2H), 1.21 (s, 12H), 1.11 (t, J=8.0Hz, 2H). ^{13}C NMR (151MHz, CDCl_3) δ 143.5, 131.3, 130.0, 119.3, 83.3, 29.5, 24.9. ^{11}B NMR (193MHz, CDCl_3) δ 32.83.

[0055] 实施例10:



[0057] 用苯丁酸N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(1j)代替4-甲氧基苯丁酸N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(1a),在80℃下进行反应,其他同实施例1。柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标产物(3j),收率18%。反应其他条件不变,在室温下(25℃)下进行,收率43%。目标化合物的核磁数据为: ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.24 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 3H), 2.62 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.25 (s, 12H), 0.84 (t, J=7.5Hz, 2H). ^{13}C NMR (151MHz, CDCl_3) δ 142.8, 128.7, 128.3, 125.7, 83.1, 38.7, 26.2, 25.0. ^{11}B NMR (193MHz, CDCl_3) δ 34.1.

[0058] 实施例11:



[0060] 用4-甲氧基苯丙酸N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(1k)代替4-甲氧基苯丁酸N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(1a),在50℃下进行反应,其他同实施例1。柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标产物(3k),收率25%。反应其他条件不变,在室温下(25℃)下进行,收率56%。目标化合物的核磁数据为:¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ7.13 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.81 (d, J=8.7Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.69 (t, J=8.1Hz, 2H), 1.22 (s, 12H), 1.11 (t, J=8.1Hz, 2H). ¹³C NMR (151MHz, CDCl₃) δ157.7, 136.7, 129.0, 113.7, 83.2, 55.4, 29.2, 24.9, 13.3. ¹¹B NMR (193MHz, CDCl₃) δ33.68.

[0061] 以上对本发明提供的电化学合成烷基硼酸酯类化合物的方法进行了详细介绍。以上所述仅为本发明的实施例,并非因此限制本发明的专利范围。在不脱离本发明原理的前提下,可对本发明进行改进和修饰,这些改进和修饰也包括在本发明的专利保护范围内。