



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101360703 B

(45) 授权公告日 2012. 07. 18

(21) 申请号 200680051127. X

M • 泽勒

(22) 申请日 2006. 12. 11

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

(30) 优先权数据

05027072. 7 2005. 12. 12 EP

06008248. 4 2006. 04. 21 EP

代理人 张敏

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 07. 15

(51) Int. Cl.

C07C 209/28 (2006. 01)

A01N 45/02 (2006. 01)

C07C 211/31 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2006/011885 2006. 12. 11

(56) 对比文件

W0 2004/035589 A1, 2004. 04. 29, 权利要求
1-10, 实施例 1-5.W0 2004/018438 A2, 2004. 03. 04, 权利要求
1-9, 实施例 1-7.

(87) PCT申请的公布数据

W02007/068417 EN 2007. 06. 21

审查员 吴相国

(73) 专利权人 先正达参股股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 H • 托布勒 H • 沃尔特 C • 科尔西

J • 埃伦弗罗因德 F • 焦尔达诺

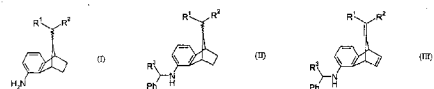
权利要求书 10 页 说明书 49 页

(54) 发明名称

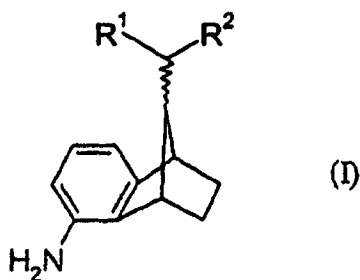
胺的制备方法

(57) 摘要

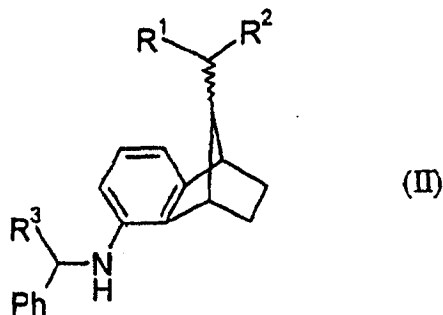
本发明涉及一种通式 (I) 化合物的新的制备方法, 其中 R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基, 所述方法包括用还原剂处理通式 (II) 化合物, 其中 R^1 和 R^2 具有式 (I) 化合物中所给出的含义, R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基, 并且 Ph 是苯基, 或者处理通式 (III) 化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义, 所述还原剂有效地使苯甲基部分 $Ph-CH(R^3)-$ 从式 (II) 化合物或式 (III) 化合物中的苯甲基氨基部分 $PhCH(R^3)NH-$ 上裂解从而留下氨基, 另外, 对于式 (III) 化合物来说, 所述还原剂有效地将 2,3- 双键以及将 R^1R^2C- 部分连接到苯并降冰片烯环 9- 位上的双键都还原成单键。本发明还涉及化合物 (II) 和 (III) 以及它们的前体的制备, 并且涉及化合物 (II) 和 (III) 本身以及某些它们的前体, 这些都是新的化合物。化合物 (I) 能有效地用于制备多种杀真菌杂环羧酸苯并降冰片烯-5-基-酰胺。



1. 一种通式 (I) 化合物的制备方法：

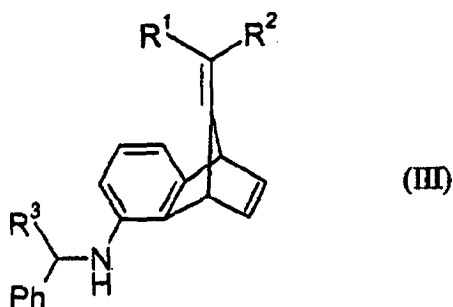


其中 R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基, 所述方法包括用还原剂处理通式 (II) 化合物：



其中 R^1 和 R^2 具有式 (I) 化合物中所给出的含义, R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基, 并且 Ph 是苯基, 或者

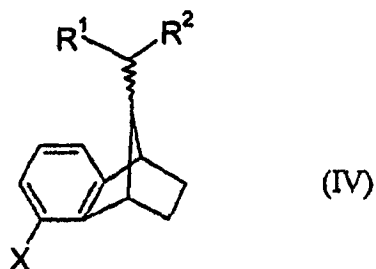
处理通式 (III) 化合物：



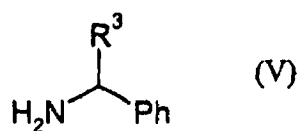
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义, 所述还原剂有效地使苯甲基部分 $Ph-CH(R^3)-$ 从式 (II) 化合物或式 (III) 化合物中的苯甲基氨基部分 $PhCH(R^3)NH-$ 上裂解从而留下氨基, 另外, 对于式 (III) 化合物来说, 所述还原剂有效地将 2,3- 双键以及将 R^1R^2C- 部分连接到苯并降冰片烯环 9- 位上的双键都还原成单键, 其中所述还原剂是金属氢化催化剂存在下的氢气。

2. 根据权利要求 1 的通式 (I) 化合物的制备方法, 所述方法包括如下步骤：

(a) 将通式 (IV) 化合物：

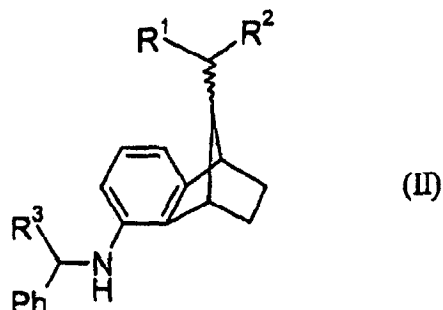


其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 中所给出的含义并且 X 是氯或溴, 与通式 (V) 的苯甲胺：



其中 R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基并且 Ph 是苯基,

在碱和催化量的至少一种钯配合物的存在下进行反应,从而形成通式 (II) 化合物:

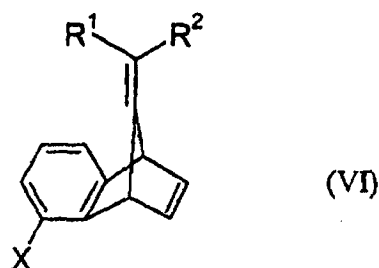


其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 中所给出的含义并且 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义;和

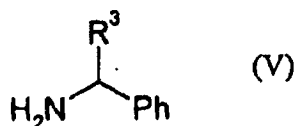
(b) 用还原剂处理所形成的通式 (II) 化合物,所述还原剂有效地使苯甲基部分 $Ph-CH(R^3)-$ 从苯甲基氨基部分 $PhCH(R^3)NH-$ 上裂解从而留下氨基,其中所述还原剂是金属氢化催化剂存在下的氢气。

3. 根据权利要求 1 的通式 (I) 化合物的制备方法,所述方法包括如下步骤:

(a) 将通式 (VI) 化合物:

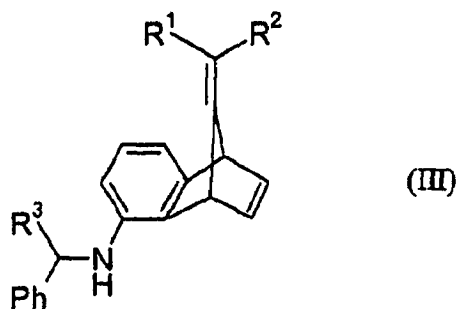


其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 中所给出的含义并且 X 是氯或溴,与通式 (V) 的苯甲胺:



其中 R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基并且 Ph 是苯基,

在碱和催化量的至少一种钯配合物的存在下进行反应,从而形成通式 (III) 化合物:



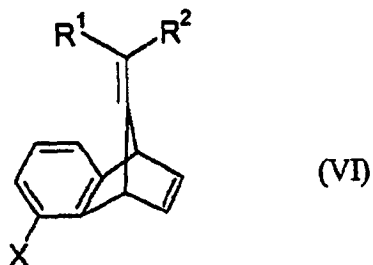
其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 中所给出的含义并且 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义;和

(b) 用还原剂处理所形成的通式 (III) 化合物,所述还原剂有效地使苯甲基部分 $Ph-CH(R^3)-$ 从苯甲基氨基部分 $PhCH(R^3)NH-$ 上裂解从而留下氨基,并且有效地将 2,3- 双键

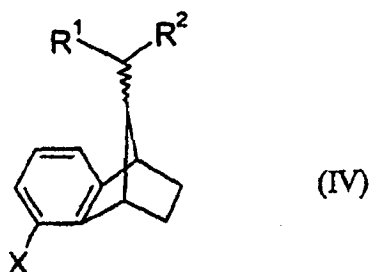
以及将 R^1R^2C- 部分连接到苯并降冰片烯环 9- 位上的双键都还原成单键, 其中所述还原剂是金属氢化催化剂存在下的氢气。

4. 根据权利要求 1 的通式 (I) 化合物的制备方法, 所述方法包括如下步骤:

(a) 用还原剂处理通式 (VI) 化合物:

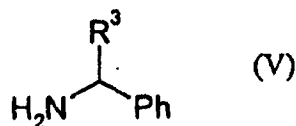


其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 中所给出的含义并且 X 是氯或溴, 所述还原剂有效地将 2, 3- 双键以及将 R^1R^2C- 部分连接到苯并降冰片烯环 9- 位上的双键都还原成单键, 从而形成通式 (IV) 化合物, 其中所述还原剂是金属氢化催化剂存在下的氢气:



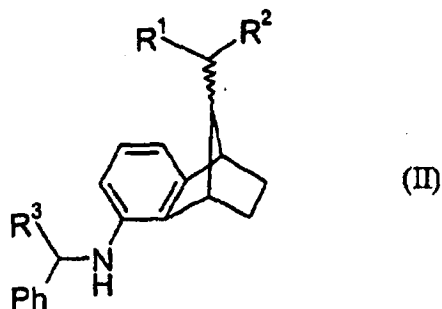
其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 中所给出的含义并且 X 具有以上所给出的含义;

(b) 将所形成的通式 (IV) 化合物与通式 (V) 的苯甲胺:



其中 R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基并且 Ph 是苯基,

在碱和催化量的至少一种钯配合物的存在下进行反应, 从而形成通式 (II) 化合物:

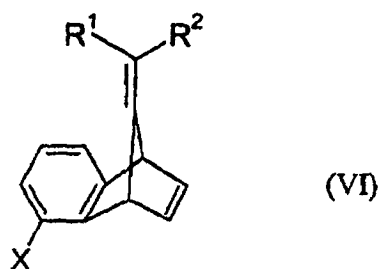


其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 中所给出的含义并且 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义; 和

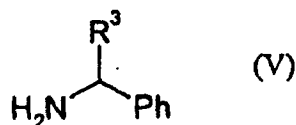
(c) 用还原剂处理所形成的通式 (II) 化合物, 所述还原剂有效地使苯甲基部分 $Ph-CH(R^3)-$ 从苯甲基氨基部分 $PhCH(R^3)NH-$ 上裂解从而留下氨基, 以及其中所述还原剂是金属氢化催化剂存在下的氢气。

5. 根据权利要求 1 的通式 (I) 化合物的制备方法, 所述方法包括如下步骤:

(a) 将通式 (VI) 化合物:

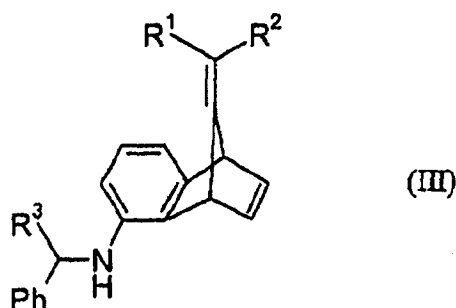


其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 中所给出的含义并且 X 是氯或溴, 与通式 (V) 的苯甲胺:



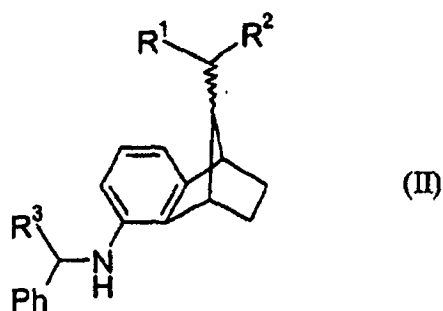
其中 R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基并且 Ph 是苯基,

在碱和催化量的至少一种钨配合物的存在下进行反应, 从而形成通式 (III) 化合物:



其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 中所给出的含义并且 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义;

(b) 用还原剂处理所形成的通式 (III) 化合物, 所述还原剂有效地将 2,3- 双键以及将 R^1R^2C- 部分连接到苯并降冰片烯环 9- 位上的双键都还原成单键, 但是保持了 $PhCH(R^3)NH-$ 部分的完整, 从而形成通式 (II) 化合物, 其中所述还原剂是金属氢化催化剂存在下的氢气:

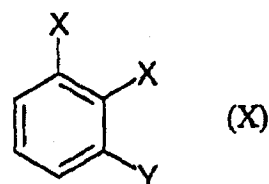
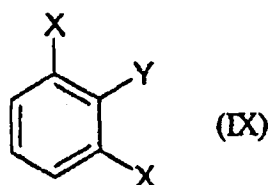


其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 中所给出的含义并且 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义; 和

(c) 用还原剂处理所形成的通式 (II) 化合物, 所述还原剂有效地使苯甲基部分 $Ph-CH(R^3)-$ 从苯甲基氨基部分 $PhCH(R^3)NH-$ 上裂解从而留下氨基, 其中所述还原剂是金属氢化催化剂存在下的氢气。

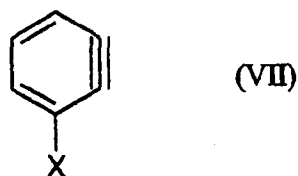
6. 根据权利要求 1 的通式 (I) 化合物的制备方法, 所述方法包括如下步骤:

(a) 将式 (IX) 或 (X) 的 1,2,3- 三卤代苯:



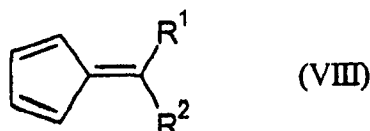
其中 X 是氯或溴并且 Y 是溴或碘，

与有机金属物质，其中所述有机金属物质是 C_{1-6} 烷基-或苯基锂或者 C_{1-6} 烷基或苯基卤化镁，在惰性气氛下进行反应，从而形成通式 (VII) 的卤代苯炔：



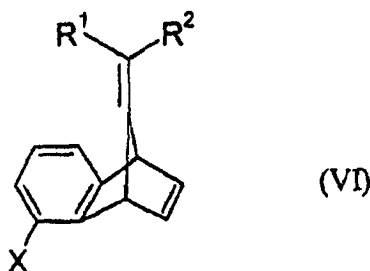
其中 X 是氯或溴；

(b) 将所形成的通式 (VII) 的卤代苯炔与通式 (VIII) 的富烯：



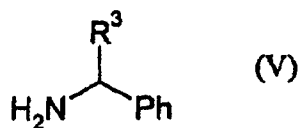
其中 R^1 和 R^2 具有以上所给出的含义，

在惰性有机溶剂中进行反应，从而形成通式 (VI) 的化合物：



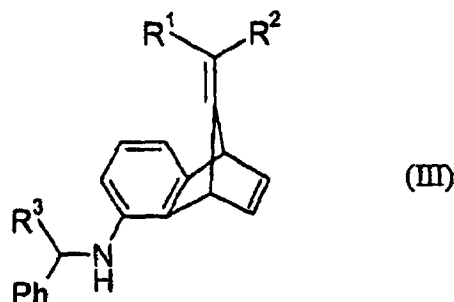
其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 中所给出的含义并且 X 是氯或溴；

(c) 将所形成的通式 (VI) 化合物与通式 (V) 的苯胺：



其中 R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基并且 Ph 是苯基，

在碱和催化量的至少一种钨配合物的存在下进行反应，从而形成通式 (III) 化合物：



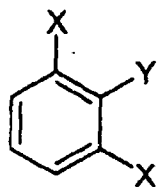
其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 中所给出的含义并且 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义；和

(d) 用还原剂处理所形成的通式 (III) 化合物，所述还原剂有效地使苯甲基部分

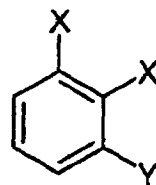
Ph-CH(R³)- 从苯甲基氨基部分 PhCH(R³)NH- 上裂解从而留下氨基, 并且能够有效地将 2, 3- 双键以及将 R¹R²C- 部分连接到苯并降冰片烯环 9- 位上的双键都还原成单键, 其中所述还原剂是金属氢化催化剂存在下的氢气。

7. 根据权利要求 1 的通式 (I) 化合物的制备方法, 所述方法包括如下步骤:

(a) 将式 (IX) 或 (X) 的 1,2,3- 三卤代苯:



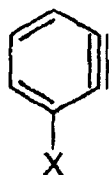
(IX)



(X)

其中 X 是氯或溴并且 Y 是溴或碘,

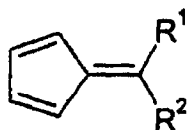
与有机金属物质, 其中所述有机金属物质是 C₁₋₆ 烷基- 或苯基锂或者 C₁₋₆ 烷基或苯基卤化镁, 在惰性气氛下进行反应, 从而形成通式 (VII) 的卤代苯炔:



(VII)

其中 X 是氯或溴;

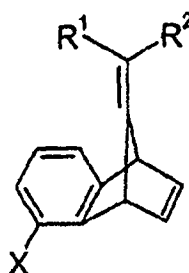
(b) 将所形成的通式 (VII) 的卤代苯炔与通式 (VIII) 的富烯:



(VIII)

其中 R¹ 和 R² 具有权利要求 1 中所给出的含义,

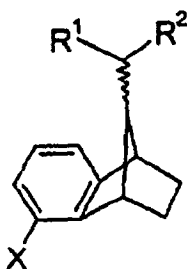
在惰性有机溶剂中进行反应, 从而形成通式 (VI) 的化合物:



(VI)

其中 R¹ 和 R² 具有权利要求 1 中所给出的含义并且 X 是氯或溴;

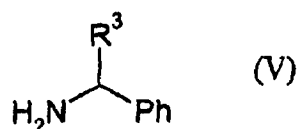
(c) 用还原剂处理所形成的通式 (VI) 化合物, 所述还原剂有效地将 2,3- 双键以及将 R¹R²C- 部分连接到苯并降冰片烯环 9- 位上的双键都还原成单键, 从而形成通式 (IV) 的化合物, 其中所述还原剂是金属氢化催化剂存在下的氢气:



(IV)

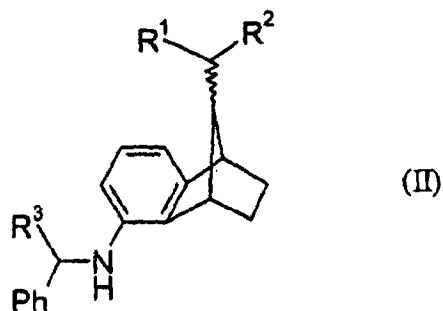
其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 中所给出的含义并且 X 具有以上所给出的含义；

(d) 将所形成的通式 (IV) 化合物与通式 (V) 的苯甲胺：



其中 R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基并且 Ph 是苯基，

在碱和催化量的至少一种钯配合物的存在下进行反应，从而形成通式 (II) 化合物：

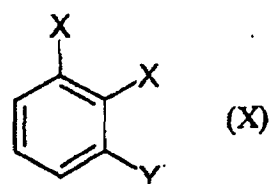
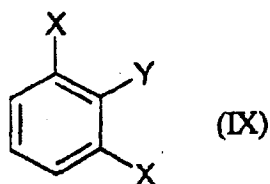


其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 中所给出的含义并且 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义；和

(e) 用还原剂处理所形成的通式 (II) 化合物，所述还原剂能够有效地使苯甲基部分 $Ph-CH(R^3)-$ 从苯甲基氨基部分 $PhCH(R^3)NH-$ 上裂解从而留下氨基，其中所述还原剂是金属氢化催化剂存在下的氢气。

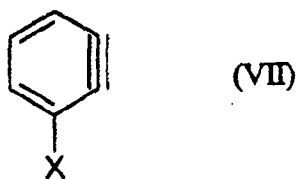
8. 根据权利要求 1 的通式 (I) 化合物的制备方法，所述方法包括如下步骤：

(a) 将式 (IX) 或 (X) 的 1,2,3-三卤代苯：



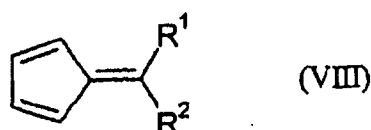
其中 X 是氯或溴并且 Y 是溴或碘，

与有机金属物质，其中所述有机金属物质是 C_{1-6} 烷基-或苯基锂或者 C_{1-6} 烷基或苯基卤化镁，在惰性气氛下进行反应，从而形成通式 (VII) 的卤代苯炔：



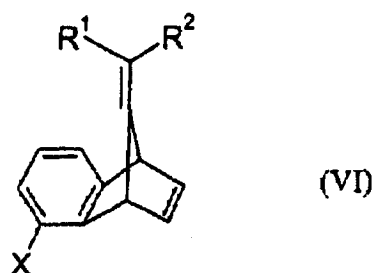
其中 X 是氯或溴；

(b) 将所形成的通式 (VII) 的卤代苯炔与通式 (VIII) 的富烯：



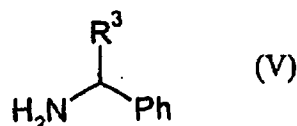
其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 中所给出的含义，

在惰性有机溶剂中进行反应，从而形成通式 (VI) 的化合物：



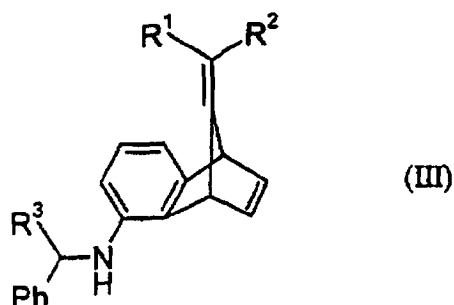
其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 中所给出的含义并且 X 是氯或溴；

(c) 将所形成的通式 (VI) 化合物与通式 (V) 的苯甲胺：



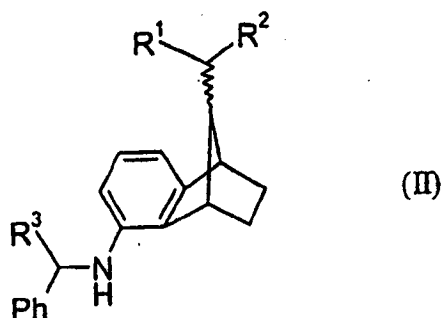
其中 R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基并且 Ph 是苯基，

在碱和催化量的至少一种钯配合物的存在下进行反应，从而形成通式 (III) 化合物：



其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 中所给出的含义并且 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义；

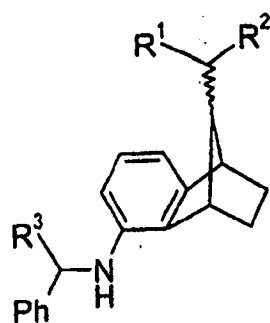
(d) 用还原剂处理所形成的通式 (III) 化合物，所述还原剂有效地将 2,3- 双键以及将 R^1R^2C- 部分连接到苯并降冰片烯环 9- 位上的双键都还原成单键，但是保持了 $PhCH(R^3)NH-$ 部分的完整，从而形成通式 (II) 化合物，其中所述还原剂是金属氢化催化剂存在下的氢气：



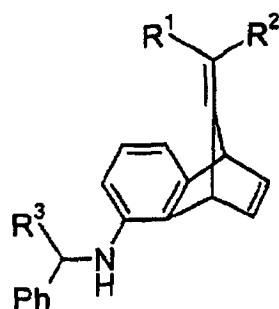
其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 中所给出的含义并且 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义；和

(e) 用还原剂处理所形成的通式 (II) 化合物，所述还原剂有效地使苯甲基部分 $Ph-CH(R^3)-$ 从苯甲基氨基部分 $PhCH(R^3)NH-$ 上裂解从而留下氨基，其中所述还原剂是金属氢化催化剂存在下的氢气。

9. 通式 (II) 或 (III) 的化合物：



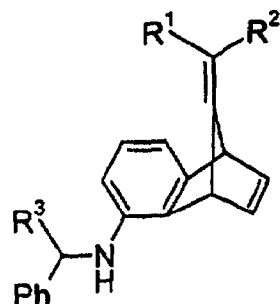
(II)



(III)

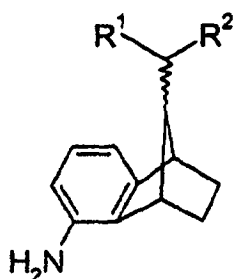
其中 R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基, R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基以及 Ph 是苯基。

10. 根据权利要求 1 的方法, 其中将通式 (III) 化合物:



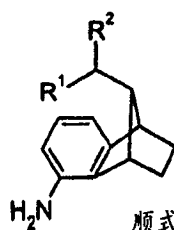
(III)

其中 R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基, R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基, 并且 Ph 是苯基, 与氢气在钨催化剂的存在下进行反应, 从而形成通式 (I) 化合物



(I)

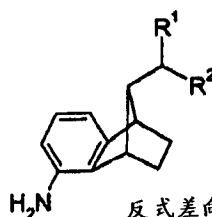
其中 R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基, 并且其中式 (Ia) 的顺式差向异构体



(Ia)

顺式差向异构体

其中 R^1 和 R^2 如式 (I) 中所定义, 与式 (Ib) 的反式差向异构体



(Ib)

反式差向异构体

其中 R^1 和 R^2 如式 (I) 中所定义, 的比例大于 55 : 45。

11. 根据权利要求 10 的方法,其中所述方法是在添加剂的存在下进行的。
12. 根据权利要求 10 的方法,其中所述方法是在 0℃到 80℃的温度下进行的。
13. 根据权利要求 10 的方法,其中所述方法是在至少 2 巴的压力下进行的。

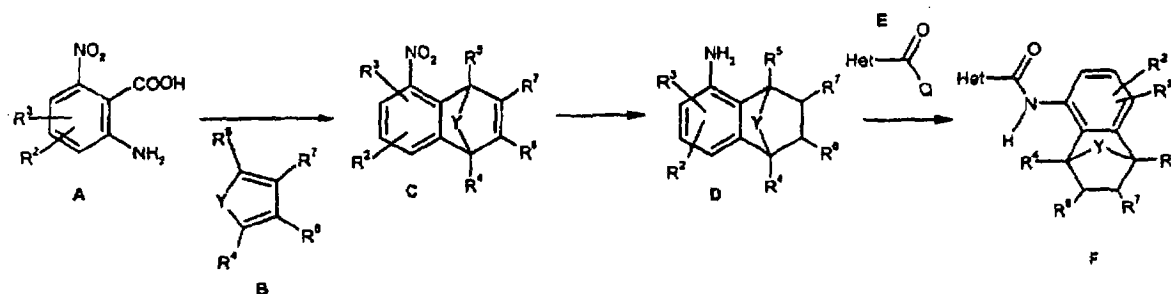
胺的制备方法

[0001] 本发明涉及一种用于制备某些 5-氨基-苯并降冰片烯的新方法,以及它们用于制备羧酸苯并降冰片烯基-酰胺的用途,所述羧酸苯并降冰片烯可用作杀微生物剂,尤其是作为杀真菌剂。

[0002] WO 04/035589 中描述了多种杂环基-羧酸苯并降冰片烯-5-基-酰胺,它们的制备方法以及它们作为杀微生物剂的用途。根据 04/035589,这些酰胺可以按照如下方案 1 中所述进行制备。

[0003] 方案 1:

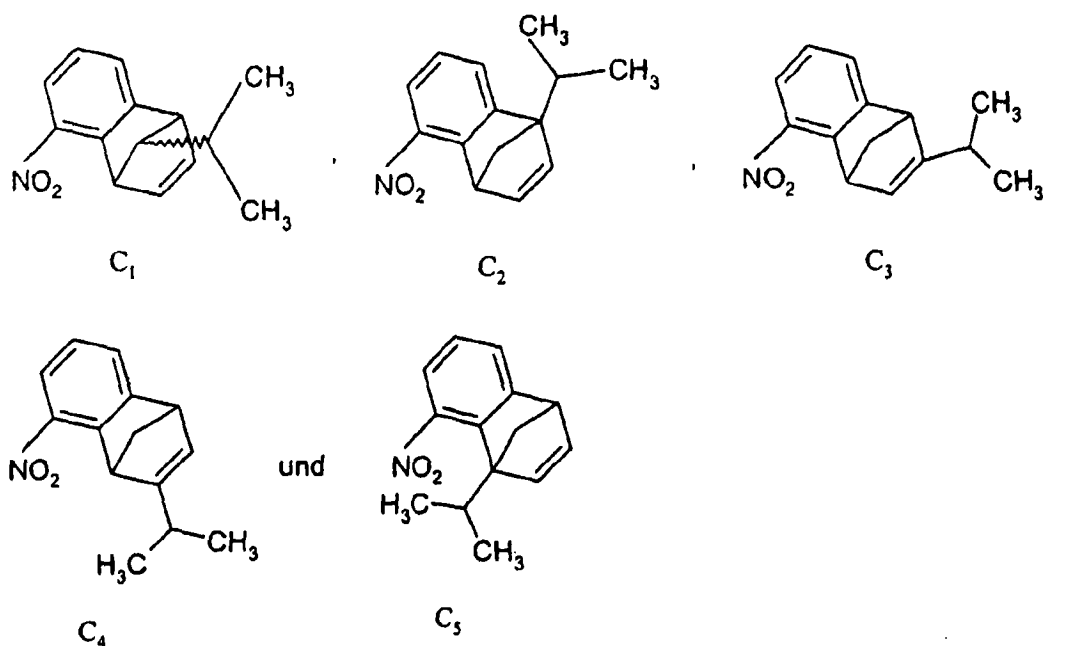
[0004]



[0005] 在方案 1 所示的合成中,由 6-硝基邻氨基苯甲酸 (A) 产生的 3-硝基-苯炔首先在 Diels-Alder 反应中与环 1,4-二烯 (B),例如 5-异丙基-环戊二烯反应,从而形成 5-硝基-苯并降冰片二烯 (C)。在标准的催化还原条件下(例如,使用溶剂例如甲醇中的拉尼镍或钨碳),5-硝基-苯并降冰片二烯 (C) 上的 5-硝基和 2,3-双键都被还原,从而形成了 5-氨基-苯并降冰片烯 (D)。5-氨基-苯并降冰片烯 (D) 与杂环基-羧酸或杂环基-羧酸衍生物 (E) 在溶剂例如二氯甲烷中反应得到杀真菌的杂环基-羧酸苯并降冰片烯-5-基酰胺 (F), (E) 中的 Q 可以是羟基、氟、氯或溴。(D) 的一个例子是 5-氨基-9-异丙基-苯并降冰片烯,其是酰胺的前体,所述酰胺例如是 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸。

[0006] 在方案 1 所述的合成中存在的问题是,形成了许多不期望的异构体杂质。例如,在通过 Diels-Alder 反应制备 5-硝基-苯并降冰片二烯 (C) 时,其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 全都是 H 并且 Y 是 -CH- 异丙基,形成了如下位置异构体:

[0007]

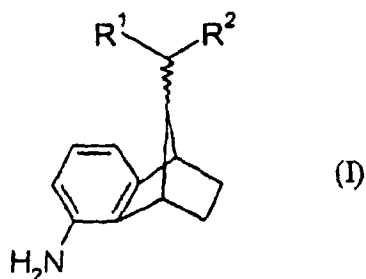


[0008] 不幸的是,期望的异构体 C₁ 是以相对低的产率形成的。虽然可以在 Diels-Alder 反应结束时或者在更晚的阶段中通过常规的工艺或者通过色谱方法将不希望的异构体除去,但是此合成路线不是很适合大规模的生产,所述的常规工艺例如是分步结晶或分馏。

[0009] 本发明的方法提供了一种对该问题的解决方案,其能够以经济上有利的方式以良好的产率和质量制备 5-氨基-苯并降冰片烯(D)。

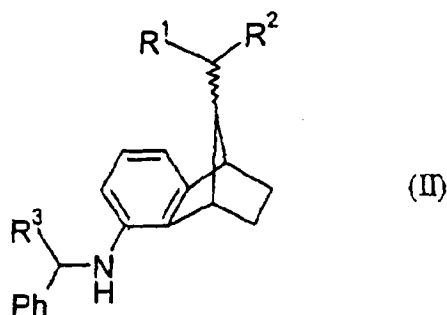
[0010] 因此,根据本发明,提供了一种通式 (I) 化合物的制备方法:

[0011]



[0012] 其中 R¹ 和 R² 独立地是 H 或 C₁₋₆ 烷基,所述方法包括用还原剂处理通式 (II) 化合物:

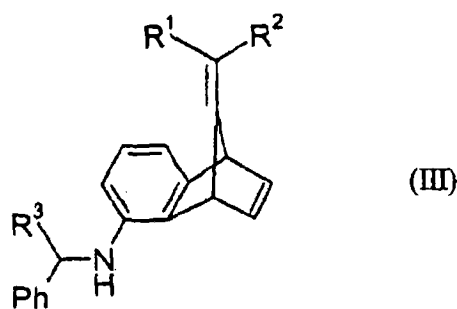
[0013]



[0014] 其中 R¹ 和 R² 具有式 (I) 化合物中所给出的含义,R³ 是 H 或 C₁₋₄ 烷基,并且 Ph 是苯基,或者

[0015] 处理通式 (III) 化合物：

[0016]



[0017] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 Ph 具有式 (II) 化合物中所给出的含义,所述还原剂有效地使苯甲基部分 $\text{Ph}-\text{CH}(\text{R}^3)-$ 从式 (II) 化合物或式 (III) 化合物中的苯甲基氨基部分 $\text{PhCH}(\text{R}^3)\text{NH}-$ 上裂解,从而留下氨基,另外,对于式 (III) 化合物来说,所述还原剂有效地将 2,3- 双键以及将 $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}-$ 部分连接到苯并降冰片烯环 9- 位上的双键都还原成单键。

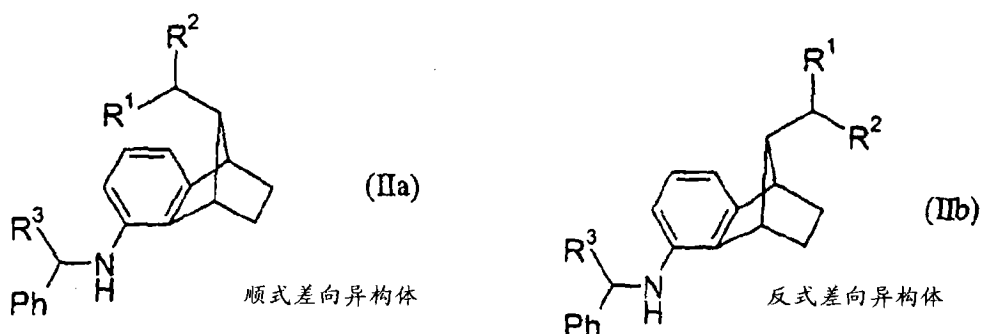
[0018] 烷基部分各自是直链或支链的,并且根据其含有 1 到 4 或 1 到 6 个碳原子,其例如是,甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、新戊基、正己基或 1,3- 二甲基丁基。

[0019] R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基。它们可以同时是 H 或者一个可以是 H 而另一个是 C_{1-6} 烷基,或者它们可以同时是相同或不同的烷基。特别感兴趣的是 R^1 和 R^2 选自 H、甲基和乙基的化合物,尤其是 R^1 和 R^2 都是甲基的那些化合物。

[0020] R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基。最常见地,它是 H。

[0021] 通式 (II) 化合物可以是两种立体异构体 (IIa) 或 (IIb) 其中之一的形式或者是二者任意比例的混合物,其中 (IIa) 是顺式差向异构体 (syn epimer) 而 (IIb) 是反式差向异构体 (anti epimer)：

[0022]

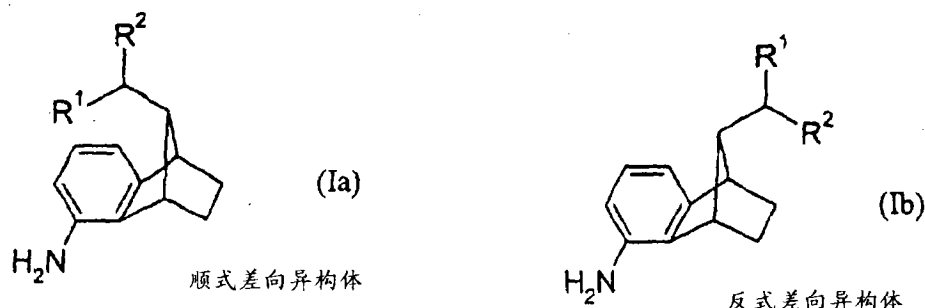


[0023] 顺式差向异构体 (IIa) 可以存在两种立体异构形式:顺式 (+) 形式和顺式 (-) 形式。本发明包括分别使用两种形式以及两种形式任意比例的混合物。反式差向异构体 (IIa) 可以存在两种立体异构形式:反式 (+) 形式和反式 (-) 形式。本发明包括分别使用两种形式以及两种形式任意比例的混合物。

[0024] 通式 (III) 化合物可以存在两种立体异构体形式:(+) 形式和 (-) 形式。本发明包括分别使用两种形式以及两种形式任意比例的混合物。

[0025] 通式 (I) 化合物可以是两种立体异构体 (Ia) 或 (Ib) 其中之一的形式或者是二者任意比例的混合物,其中 (Ia) 是顺式差向异构体而 (Ib) 是反式差向异构体：

[0026]



[0027] 顺式差向异构体 (Ia) 可以存在两种立体异构形式:顺式 (+) 形式和顺式 (-) 形式。本发明包括分别使用两种形式以及两种形式任意比例的混合物。反式差向异构体 (Ia) 可以存在两种立体异构形式:反式 (+) 形式和反式 (-) 形式。本发明包括分别使用两种形式以及两种形式任意比例的混合物。

[0028] 可以使用任意有效的还原剂进行式 (II) 化合物苯甲基部分的还原裂解。特别有效的是金属氢化催化剂存在下的氢气,所述催化剂例如是铈催化剂或者优选的钨催化剂,例如钨碳。

[0029] 还原剂的用量通常是式 (II) 化合物的 1 到 5,一般是 1 到 1.3 摩尔当量。当还原剂是氢气时,催化剂的用量通常是式 (II) 化合物的 0.001 到 0.5,一般是 0.01 到 0.1 摩尔当量。金属催化氢化通常会产生顺式和反式差向异构体 (IIa) 和 (IIb) 的混合物。

[0030] 还原方便地在惰性溶剂中进行,例如醇比如甲醇、乙醇、正丙醇或 2- 丙醇,或者质子溶剂比如四氢呋喃、叔丁基甲醚、二氧六环、乙酸乙酯或乙二醇二甲醚或者这些溶剂的混合物。一般地,所述溶剂是四氢呋喃或甲醇。

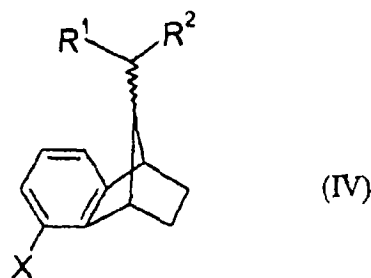
[0031] 进行还原的温度没有严格的限制。适宜地,其在 0°C 到 80°C 下进行,一般地在 0°C 到 25°C 下,并且方便地在环境温度下。类似地,压力也没有严格的限制,还原可以在升高或降低的压力下进行,但是方便地是在环境压力下进行。

[0032] 完成还原所需要的时间特别地取决于反应的条件和规模,但是通常需要 1 到 48 小时,一般为 1 到 6 小时。

[0033] 也可以使用任意有效的还原剂进行式 (III) 化合物苯甲基部分的还原裂解。在式 (II) 化合物的还原中所描述的还原剂的类型、催化剂、溶剂和反应条件对于式 (III) 化合物的还原同样是有用的,除了还原剂的用量通常为式 (III) 化合物的 3 到 6,一般为 3 到 3.3 摩尔当量,这是因为在裂解苯甲基部分之外还额外还原了两个双键的原因。催化剂的用量、还原的温度和压力以及还原所需的时间也是与式 (II) 化合物的还原非常相同的。

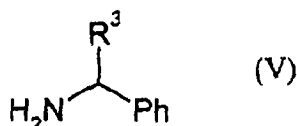
[0034] 通式 (II) 化合物可以通过形成本发明另一个方面的方法制备。该方法包括将通式 (IV) 化合物:

[0035]



[0036] 其中 R^1 和 R^2 具有以上所给出的含义并且 X 是氯或溴, 与通式 (V) 的苯甲胺:

[0037]



[0038] 其中 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义,

[0039] 在碱和催化量的至少一种钯配合物的存在下进行反应。

[0040] 用于进行上述方法的适宜的碱包括醇盐例如叔丁醇钠和钾以及甲醇和乙醇钠, 以及无机碱例如碳酸盐, 比如碳酸钾、钠和铯, 氢氧化物, 比如氢氧化钠和氢氧化钾, 和磷酸盐, 比如磷酸钾。特别有效的是醇盐, 尤其是叔丁醇钠。

[0041] 当使用氢氧化钠或钾作为碱时, 可以加入相转移催化剂例如溴化十六烷基三甲铵。

[0042] 碱的用量一般为化合物 (IV) 的 1 到 3 摩尔当量, 例如 1 到 2 摩尔当量。

[0043] 方法中所使用的钯配合物通常由钯前体和至少一种适宜的配体所形成。当反应在溶剂中进行时, 所述配合物通常被溶于溶剂中。在该方法的上下文中, 钯配合物明显地包括由环状有机钯化合物 (“钯环”) 和仲膦配体所组成的那些。

[0044] 所述钯配合物可以使用一种强力的预先形成的种类, 或者可以是原位形成的。一般地, 其是通过钯前体与至少一种适宜的配体进行反应而制备的。在不完全转换的情况下, 剩余量的钯前体或者配体可以在反应混合物中出现不溶解的情况。

[0045] 有效的钯前体可以选自醋酸钯, 氯化钯, 氯化钯溶液, Pd_2 -(二苯亚甲基丙酮)₃ 或钯-(二苯亚甲基丙酮)₂, 钯-四(三苯基膦), 钯/碳, 钯二氯-双(苯甲腈), 钯-(三-叔丁基膦)₂ 或者 Pd_2 -(二苯亚甲基丙酮)₃ 和钯-(三-叔丁基膦)₂ 的混合物。

[0046] 有效的配体例如是叔膦配体, N-杂环卡宾配体和次膦酸配体。叔膦配体通常是两种类型: 单齿配体和二齿配体。单齿配体可以占领一个钯配位点, 而二齿配体可以占领两个配位点, 因此其能够与钯元素螯合。

[0047] 以下是叔膦、N-杂环卡宾和次膦酸配体以及具有仲膦配体的钯环的例子。

[0048] (A) 单齿膦配体:

[0049] 三-叔丁基膦、四氟硼酸三叔丁基膦 (“ $\text{P}(\text{tBu})_3\text{HBF}_4$ ”)、三-邻甲苯基膦 (“ $\text{P}(\text{oTol})_3$ ”)、三-环己基膦 (“ $\text{P}(\text{Cy})_3$ ”)、2-二-叔丁基-膦基-1,1'-联苯 (“ $\text{P}(\text{tBu})_2\text{BiPh}$ ”)、2-二-环己基-膦基-1,1'-联苯 (“ $\text{P}(\text{Cy})_2\text{BiPh}$ ”)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯 (“x-Phos”) 和叔丁基-二-1-金刚烷基-膦 (“ $\text{P}(\text{tBu})(\text{Adam})_2$ ”)。

[0050] 更多关于单齿膦配体的信息可以从 US-2004-0171833 中获得。

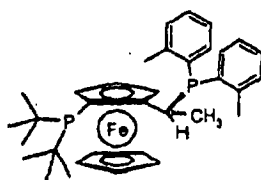
[0051] (B) 二齿叔膦配体：

[0052] (B1) 二膦配体：

[0053] (B1.1) 二茂铁基-二膦配体 (“Josiphos” 配体)：

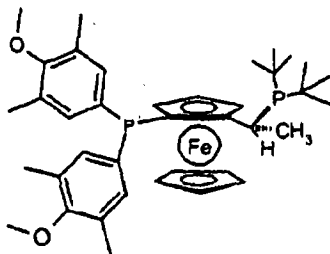
[0054] 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(dppf)、1,1'-双(二-叔丁基膦)-二茂铁、(R)-(-)-1-[(S)-2-(双(4-三氟甲基苯基)膦)二茂铁基]乙基-二-叔丁基膦、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二(3,5-双-三氟甲基苯基)膦)二茂铁基]乙基-二环己基膦、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二(3,5-双-三氟甲基苯基)膦)二茂铁基]乙基二(3,5-二甲基苯基)膦、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二环己基膦)二茂铁基]乙基二-叔丁基膦、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二环己基膦)二茂铁基]乙基二环己基膦、(S)-(+)-1-[(R)-2-(二环己基膦)二茂铁基]乙基二环己基膦、(S)-(+)-1-[(R)-2-(二环己基膦)二茂铁基]乙基二苯基膦、(R)-(-)-1-[(S)-2-(双(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)膦)二茂铁基]乙基二环己基膦、(S)-(+)-1-[(R)-2-(二-呋喃基膦)二茂铁基]乙基二-3,5-二甲苯基膦、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基膦)二茂铁基]乙基二-叔丁基膦、(S)-(+)-1-[(R)-2-(二苯基膦)二茂铁基]乙基二-叔丁基膦、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基膦)二茂铁基]乙基二环己基膦、(R)-(+)-1-[(R)-2-(二苯基膦)二茂铁基]乙基二环己基膦、(S)-(+)-1-[(R)-2-(二苯基膦)二茂铁基]乙基二环己基膦、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二环己基基膦)二茂铁基]乙基二苯基膦、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基膦)二茂铁基]乙基二(3,5-二甲基苯基)膦、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二-叔丁基-膦)二茂铁基]乙基-二-邻甲苯基膦

[0055]



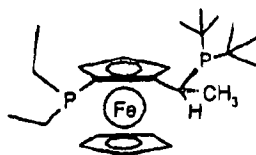
[0056] (R)-(-)-1-[(S)-2-(双(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)膦)二茂铁基]-乙基-二-叔丁基膦

[0057]

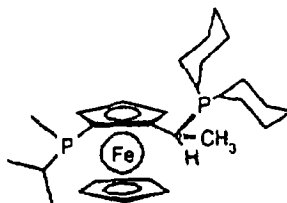


[0058] (R)-(-)-1-[(S)-2-(二乙基膦)二茂铁基]-乙基-二-叔丁基膦

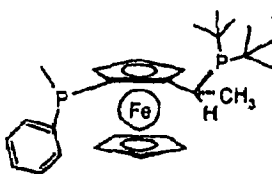
[0059]



[0060] (R)-(-)-1-[(S)-2-(P-甲基-P-异丁基-膦)二茂铁基]乙基二环己基膦
[0061]



[0062] (R)-(-)-1-[(S)-2-(P-甲基-P-苯基-膦)二茂铁基]乙基-二叔丁基膦
[0063]



[0064] 以及它们的外消旋混合物,尤其是 1-[2-(二-叔丁基膦)二茂铁]乙基-二-邻甲苯基膦、1-[2-(二环己基膦)二茂铁]乙基二-叔丁基膦和 1-[2-(二苯基膦)二茂铁]乙基二环己基膦的外消旋混合物。

[0065] (B1.2) 联萘-二膦配体:

[0066] 2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘(“BINAP”)、R-(+)-2,2'-双(二-对甲苯基膦)-1,1'-联萘(“Tol-BINAP”)、外消旋 2,2'-双(二-对甲苯基膦)-1,1'-联萘(“外消旋 Tol-BINAP”)。

[0067] (B1.3) 9,9-二甲基-4,5-双(二苯基-膦)-氧杂蒽(“Xantphos”)。

[0068] (B2) 氨基膦 2 配体:

[0069] (B2.1) 联苯配体:

[0070] 2-二环戊基膦-(N,N-二甲基氨基)-1,1'-联苯(“PCy₂NMe₂BiPh”)、2-二叔丁基膦-(N,N-二甲基氨基)-1,1'-联苯(“P(tBu)₂NMe₂BiPh”)。

[0071] (C) N-杂环卡宾配体:

[0072] 1,3-双-(2,6-二异丙基苯基)-氯化咪唑(“I-Pr”)、1,2-双(1-金刚烷基)-氯化咪唑(“I-Ad”)和 1,3-双-(2,6-甲基苯基)-氯化咪唑(“I-Me”)。

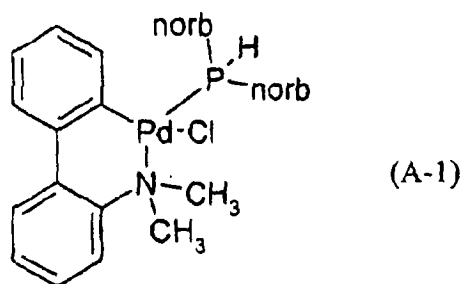
[0073] (D) 次膦酸配体:

[0074] 二-叔丁基-氧化膦。

[0075] (E) 含有仲膦配体的钯环:

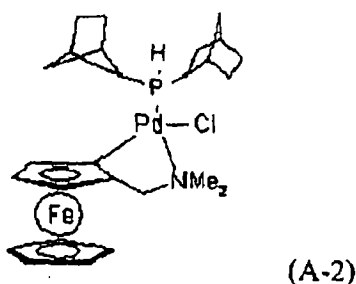
[0076] 式(A-1)的配合物

[0077]



[0078] 其中“norb”是降冰片基,和式 (A-2) 的配合物

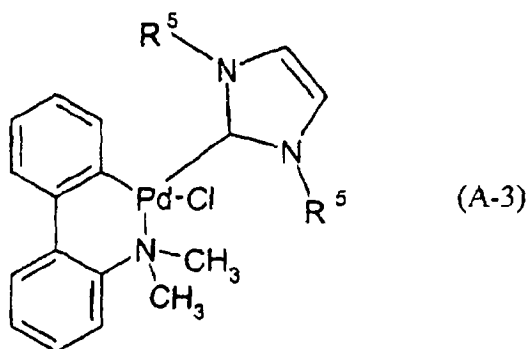
[0079]



[0080] 钯配合物 (A-1) 描述在 Synlett., 2549-2552 (2004) 中,其代号为“SK-CC01-A”。配合物 (A-2) 描述在 Synlett. (ibid) 中,其代号为“SK-CC02-A”。

[0081] 其它含有次膦酸配体的钯配合物的例子描述在 J. Org. Chem. 66, 8677-8681 中,它们的代号是“POPd”、“POPd2”和“POPD1”。其它含有 N-杂环卡宾配体的钯配合物的例子是萘醌-1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基-钯 (“[Pd-NQ-IPr]₂”)、二乙烯基-四甲基硅氧烷-1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基-钯 (“Pd-VTS-IPr”)、1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基-二氯化钯 (“Pd-Cl-IPr”)、1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基-二醋酸钯 (“Pd-OAc-IPr”)、烯丙基-1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基-氯化钯 (“Pd-Al-Cl-IPr”) 和式 (A-3) 化合物:

[0082]



[0083] 其中 R⁵ 是 2,6-二异丙基苯基或 2,4,6-三甲基苯基。可以在 Organic Letters, 4, 2229-2231 (2002) 和 Synlett., 275-278, (2005) 中发现更多关于 [Pd-NQ-IPr]₂、Pd-VTS-IPr、Pd-Cl-IPr、Pd-OAc-IPr 和 Pd-Al-Cl-IPr 的信息。在 Organic Letters, 5, 1479-1482 (2003) 中可以发现更多关于式 (A-3) 化合物的信息。

[0084] 在所述方法中可以使用单一的钯配合物或者不同钯配合物的混合物来制备通式 (II) 化合物。

[0085] 用于形成钯配合物的特别有效的前体是选自醋酸钯, 钯₂-(二苯亚甲基丙酮)₃, 钯-(二苯亚甲基丙酮)₂, 氯化钯溶液或者钯₂-(二苯亚甲基丙酮)₃和钯-(三-叔丁基膦)₂的混合物的那些。醋酸钯是特别有效的, 还有氯化钯。

[0086] 形成钯配合物至少要使用一种配体。通常钯配合物具有选自单齿叔膦配体, 二齿叔膦配体和 N-杂环卡宾配体中的至少一种配体, 一般地具有选自二茂铁-二膦配体, 联苯-双膦配体和氨基膦配体中的至少一种配体。

[0087] 特别适宜的是含有至少一种选自如下配体的钯配合物, 所述配体选自三-叔丁基膦、P(tBu)₃HBF₄、P(oTol)₃、P(Cy)₃、P(tBu)₂BiPh、P(Cy)₂BiPh、x-Phos、P(tBu)(Adam)₂、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二环己基膦)二茂铁]乙基二-叔丁基膦、外消旋 1-[2-(二环己基膦)二茂铁]乙基二-叔丁基膦、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二-叔丁基-膦)二茂铁]乙基二-邻甲苯基膦、外消旋 1-[2-(二-叔丁基-膦)二茂铁]乙基二-邻甲苯基膦, dppe, 1, 1'-bis(二-叔丁基膦)-二茂铁、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基膦)二茂铁]乙基二-叔丁基膦、外消旋 1-[2-(二苯基膦)二茂铁]乙基二-叔丁基膦、BINAP、ToI-BINAP、外消旋 ToI-BINAP、Xantphos、PCy₂NMe₂BiPh、P(tBu)₂NMe₂BiPh、I-Pr、I-Ad 和 I-Me、以及式 (A-3) 的钯配合物, 其中 R⁵ 是 2,6-二异丙基苯基或 2,4,6-三甲基苯基。

[0088] 优选的是具有至少一种选自如下配体的钯配合物, 所述配体选自三-叔丁基膦、P(tBu)₃HBF₄、P(tBu)₂BiPh、P(Cy)₂BiPh、x-Phos、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二环己基膦)二茂铁]乙基二-叔丁基膦、外消旋 1-[2-(二环己基膦)二茂铁]乙基二-叔丁基膦、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二-叔丁基-膦)二茂铁]乙基二-邻甲苯基膦、外消旋 1-[2-(二-叔丁基-膦)二茂铁]乙基二-邻甲苯基膦、dppe、PCy₂NMe₂BiPh 和 I-Pr。

[0089] 特别感兴趣的是含有至少一种选自如下组的配体的钯配合物:

[0090] (i) 三-叔丁基膦、P(tBu)₃HBF₄、P(tBu)₂BiPh、P(Cy)₂BiPh、x-Phos、PCy₂NMe₂BiPh 和 I-Pr;

[0091] (ii) 三-叔丁基膦、P(tBu)₃HBF₄、PCy₂NMe₂BiPh 和 I-Pr;

[0092] (iii) 三-叔丁基膦和 P(tBu)₃HBF₄; 以及

[0093] (iv) (R)-(-)-1-[(S)-2-(二环己基膦)二茂铁]乙基二-叔丁基膦和外消旋 1-[2-(二环己基膦)二茂铁]乙基二-叔丁基膦。

[0094] 最优选的是含有 PCy₂NMe₂BiPh, I-Pr, (R)-(-)-1-[(S)-2-(二环己基膦)二茂铁]乙基二-叔丁基膦或外消旋 1-[2-(二环己基膦)二茂铁]乙基二-叔丁基膦作为配体的钯配合物。

[0095] 特别优选的配合物是前体是氯化钯并且配体是 (R)-(-)-1-[(S)-2-(二环己基膦)二茂铁]乙基二-叔丁基膦的配合物。

[0096] 钯配合物是以催化量用在式 (II) 化合物的制备中的, 通常其与式 (IV) 化合物的摩尔比为 1:10 到 1:10000, 一般比例为 1:100 到 1:1000, 例如, 1:500 到 1:700 或者约 1:600。配合物可以通过将前体和配体混合在一起而预先形成或者原位形成, 所述前体和配体通常以等摩尔的量或大体上等摩尔的量使用。

[0097] 用于与式 (IV) 化合物进行反应的式 (V) 化合物方便地是苯甲胺本身, 其中 R₃ 是 H。

[0098] 方便地, 化合物 (IV) 和 (V) 是以等摩尔的量使用的, 或者化合物 (V) 过量。例如, 式 (V) 化合物的用量适宜地为式 (IV) 化合物的 1 到 3 摩尔当量, 一般为 1 到 2 摩尔当量, 例如, 约 1.5 摩尔当量。

[0099] 式 (II) 化合物的制备方便地在惰性有机溶剂中进行, 其优选是干燥的。适宜的溶剂包括 1,2- 乙二醇二甲醚、二 (乙二醇) 二甲醚 (二甘醇二甲醚)、叔丁基甲醚、戊烷、己烷、环己烷、四氢呋喃、二氧六环、甲苯或二甲苯, 以及它们的混合物。优选的溶剂是具有如下通式的二乙二醇二烷基醚:



[0101] 其中 R 是 C_{1-4} 烷基。最方便的溶剂是 1,2- 乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚。

[0102] 但是, 该方法也可以在没有溶剂的情况下进行。在这样的情况下, 式 (V) 化合物通常以相对于式 (IV) 化合物过量的量使用。

[0103] 无论是否使用溶剂, 所述方法都可以在环境或升高的温度下进行, 优选在 50°C 到 200°C 并且一般为 80°C 到 150°C 的范围内进行。其还可以在环境、升高或降低的压力下进行, 方便地在环境压力下进行。

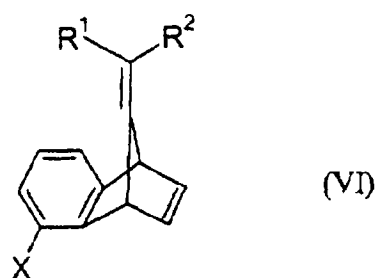
[0104] 反应所需的时间特别依赖于反应进行的规模, 所使用的试剂以及反应条件。但是, 通常其需要 1 到 48 小时, 一般为 4 到 30 小时, 例如, 4 到 18 小时。

[0105] 在惰性气氛下进行所述方法可能是有益的, 例如在氮气或氩气气氛下, 最方便地是氮气。

[0106] 对于进行制备式 (II) 化合物的制备方法来说, 熟练的化学家可以在由卤代苯通过与烷基胺进行钯催化交叉偶合反应制备苯胺的相关文献中获得关于一般条件的其它信息。关于这种偶合的综述出现在, 例如, Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Vol. 1, 1051-1096 (2002), the Journal of Organometallic Chemistry, 576, 125-146 (1999) 以及 Journal of Organometallic Chemistry, 653, 69-82 (2002) 中。

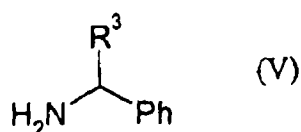
[0107] 通式 (III) 化合物可以通过形成本发明又一个方面的方法制备。该方法包括将通式 (VI) 化合物:

[0108]



[0109] 其中 R^1 和 R^2 具有以上所给出的含义并且 X 是氯或溴, 与通式 (V) 的苯胺:

[0110]



[0111] 其中 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义,

[0112] 在碱和催化量的至少一种钯配合物的存在下进行反应。

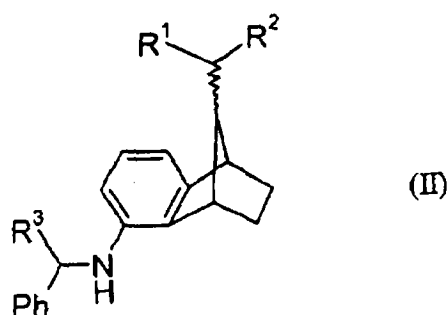
[0113] 碱、钯配合物、化合物 (V) 以及所述方法的条件与上述用于从 5- 氯 - 或 5- 溴 - 苯并降冰片烯 (IV) 制备化合物 (II) 的方法中所描述的内容相同。但是,在这样的情况下,特别优选的钯配合物是前体是氯化钯并且配体是卡宾配体 I-Pr 的配合物。此外,化合物 (II) 的方法中所描述的所有细节都可以同样用于化合物 (III) 的方法。

[0114] 当 R^1 和 R^2 不同时,通式 (III) 和 (IV) 化合物可以以 E- 或 Z- 异构体的形式存在,或者以二者任意比例混合物的形式存在。

[0115] 式 (III) 化合物可以用于制备式 (II) 化合物,其在制备式 (I) 化合物中也是有效的。

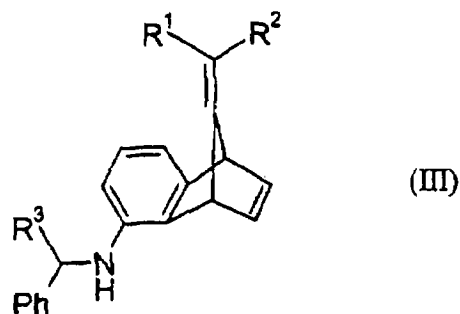
[0116] 因此,在本发明的又一个方面中,提供了一种通式 (II) 化合物的制备方法:

[0117]



[0118] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义,所述方法包括用还原剂处理通式 (III) 化合物:

[0119]



[0120] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义,所述还原剂能够有效地将 2,3- 双键以及将 R^1R^2C - 部分连接到苯并降冰片烯环 9- 位上的双键都还原成单键,但是保持了 $PhCH(R^3)NH$ - 部分的完整。

[0121] 该方法适宜的还原剂是金属氢化催化剂存在下的氢气,所述催化剂例如是铑催化剂,比如,铑碳。

[0122] 还原剂的用量通常为化合物 (III) 的 2 到 6 摩尔当量,一般为 2 到 2.3 摩尔当量。

[0123] 催化剂的用量通常为化合物 (III) 的 0.001 到 0.5 摩尔当量,一般为 0.01 到 0.1。

[0124] 还原方便地在惰性溶剂中进行,例如,醇比如甲醇、乙醇、正丙醇或 2- 丙醇,或者质子溶剂例如四氢呋喃、叔丁基甲醚、二氧六环、乙酸乙酯或乙二醇二甲醚或者这些溶剂的混合物。一般地,所述溶剂是四氢呋喃或甲醇。

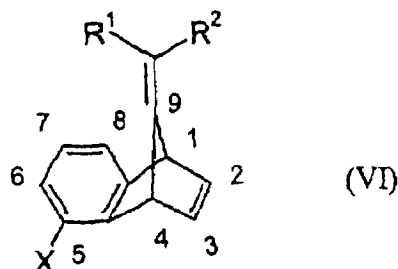
[0125] 进行还原的温度没有严格的限制。适宜地,其在 0°C 到 80°C 下进行,一般地在 0°C 到 25°C 下,并且方便地在环境温度下。类似地,压力也没有严格的限制,还原可以在升高或

降低的压力下进行,但是方便地是在环境压力到 4 巴的压力下进行。

[0126] 完成还原所需要的时间特别地取决于反应的条件和规模,但是通常需要 1 到 48 小时,一般为 1 到 6 小时。

[0127] 通式 (IV) 的 5-氯-或 5-溴-苯并降冰片烯可以通过如下方法制备,所述方法包括用还原剂处理通式 (VI) 化合物:

[0128]



[0129] 其中 R^1 和 R^2 具有以上所给出的含义并且 X 是氯或溴,所述还原剂能够有效地将 2, 3-双键以及将 R^1R^2C - 部分连接到苯并降冰片烯环 9-位上的双键都还原成单键。

[0130] 该方法适宜的还原剂是金属氢化催化剂存在下的氢气,所述催化剂例如是拉尼镍、铂碳、氧化铂 (IV)、钯碳、铑碳、氧化铑 (III) 或铑-氧化铝催化剂。理想的是铑碳,钯碳或铂碳。在本发明的一个实施方式中,使用的是铑碳或钯碳。

[0131] 还原剂的用量通常为化合物 (VI) 的 2 到 6 摩尔当量,一般为 2 到 2.3 摩尔当量。

[0132] 催化剂的用量通常为化合物 (VI) 的 0.01 到 50mol%,一般为 0.1 到 20mol%。

[0133] 还原方便地在惰性溶剂中进行,例如,醇比如甲醇、乙醇、正丙醇或 2-丙醇,或者例如四氢呋喃、乙酸乙酯、甲苯、叔丁基甲醚、二氧六环、乙二醇二甲醚或二氯甲烷的溶剂,或者这样的溶剂的混合物。一般地,所述溶剂是四氢呋喃、乙醇或甲醇,优选四氢呋喃或甲醇。

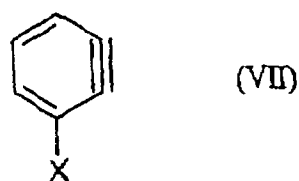
[0134] 进行还原的温度没有严格的限制。适宜地,其在 0°C 到 100°C 下进行,一般地在 0°C 到 25°C 下,并且方便地在 20°C 到 25°C 下进行。

[0135] 类似地,压力也没有严格的限制,还原可以在 1 到 150 巴,通常为 1 到 50 巴,一般为 1 到 25 巴,例如,1 到 10 巴的压力下进行。

[0136] 式 (IV) 化合物可以以顺式或反式差向异构体或者二者混合物的形式获得。通常,它是以两种差向异构体的混合物的形式获得的,它们之间的比例特别地取决于所选择的具体氢化催化剂。

[0137] 通式 (VI) 的 5-氯-或 5-溴苯并降冰片二烯可以通过如下方法制备,所述方法包括将式 (VII) 的卤代苯炔:

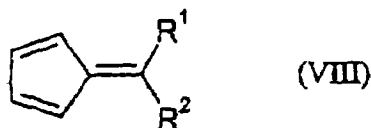
[0138]



[0139] 其中 X 是氯或溴,

[0140] 与通式 (VIII) 的富烯:

[0141]

[0142] 其中 R^1 和 R^2 具有以上所给出的含义,

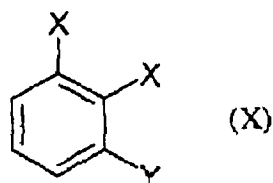
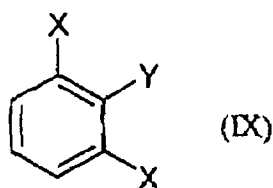
[0143] 在惰性有机溶剂中进行反应。

[0144] 根据产生卤代苯炔 (VII) 的方式,所述方法是在例如四氢呋喃、1,4- 二氧六环、乙二醇二甲醚、二乙醚、叔丁基甲醚、甲基乙基酮、乙酸乙酯、乙酸甲酯或者芳香族或脂肪族烃,例如,甲苯、二甲苯、苯、己烷、戊烷或石油醚的有机溶剂中,并且在 -20°C 到 $+10^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行的,所述温度可以被升高到环境温度或者更高的温度以完成反应。

[0145] 式 (VI) 的 5- 氯 - 或 5- 溴苯并降冰片二烯可以通过在水介质中例如在饱和氯化铵溶液中淬灭反应混合物,在溶剂例如乙酸乙酯中萃取产物,用例如盐水和水洗溶剂萃取物,将其干燥并且蒸除溶剂以获得卤代苯并降冰片二烯 (VI) 而得到分离,所述卤代苯并降冰片二烯可以通过从溶剂例如己烷中结晶而被进一步纯化。

[0146] 卤代苯炔 (VII) 可以通过如下方法获得,所述方法包括将式 (IX) 或 (X) 的 1,2,3- 三卤代苯:

[0147]



[0148] 其中 X 是氯或溴并且 Y 是溴或碘,

[0149] 与有机金属物质例如 C_{1-6} 烷基 - 或苯基锂或者 C_{1-6} 烷基 - 或苯基卤化镁在惰性气氛下进行反应。

[0150] 优选地, X 是氯。

[0151] C_{1-6} 烷基 - 或苯基卤化镁优选为氯化物或溴化物并且更优选为异丙基氯化或溴化镁。

[0152] 如果使用 C_{1-6} 烷基 - 或苯基锂,反应在富烯 (VIII) 的存在下进行,从而直接获得 5- 氯 - 或 5- 溴苯并降冰片二烯。在这样的情况下,反应是在例如甲苯、苯、己烷、戊烷或石油醚的溶剂中,在 -20°C 到 0°C 的温度下,一般在 -10°C 到 0°C 的温度下进行的。反应混合物可以在通过如上所述的水介质中进行淬灭之前被加热到环境温度。

[0153] 如果使用 C_{1-6} 烷基 - 或苯基卤化镁,5- 氯 - 或 5- 溴苯并降冰片二烯可以在分步的程序中形成,所述卤代苯炔 (VII) 在第一步中形成,5- 氯 - 或 5- 溴苯并降冰片二烯在第二步中通过接着加入富烯 (VIII) 或者通过接着加入到富烯 (VIII) 中而形成。卤代苯 (IX) 或 (X) 与 C_{1-6} 烷基 - 或苯基卤化镁之间的第一步反应是在 -78°C 到 0°C 的温度下进行的,一般在 -20°C 到 -10°C 下进行。在第一种情况下,接着在 -20°C 到 $+10^{\circ}\text{C}$ 下进行富烯的加入,一般在 -10°C 到 0°C 下进行。通过将混合物加热到环境温度或者优选加热到所使用溶剂的回流温度,来促进反应。在第二种情况下,接着向富烯中的加入是在 20°C 到 100°C 的温度下进

行的,一般在 70℃到 95℃下。反应继续搅拌一小时以完成转化。

[0154] 适宜的溶剂包括四氢呋喃、1,4- 二氧六环、乙二醇二甲醚、二乙醚、叔丁基甲醚、己烷、石油醚、戊烷、苯、甲苯和二甲苯,优选为甲苯、四氢呋喃或己烷。然后可以通过在如上所述的水介质中进行淬灭而分离 5- 氯 - 或 5- 溴苯并降冰片二烯。

[0155] 在其中进行反应的惰性气氛是,例如,氮气气氛。

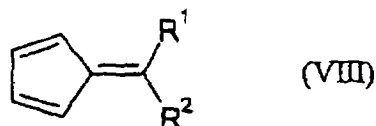
[0156] 这种转化由 J. Coe 描述在 *Organic Letters*, 6, 1589 (2004) 中或者由 P. Knochel 描述在 *Angew. Chem.* 116, 4464 (2004) 中。

[0157] 式 (IX) 或 (X) 的 1,2,3- 三卤代苯是已知的和 / 或可以通过已知方法制备的。例如,1- 溴 -2,3- 二氯 - 苯可以通过所谓的 Sandmeyer 反应由 2,3- 二氯 - 苯胺制备。这样的 Sandmeyer 反应可以通过使用有机亚硝酸酯,例如亚硝酸叔丁酯或亚硝酸异戊酯,在有机溶剂例如乙腈中,在作为溴化剂的溴化铜的存在下进行(如 *Journal of Organic Chemistry*, 1977, 42, 2426-31 中所描述),或者通过两步反应进行,所述两步反应包括在酸性含水反应介质中在 0℃到 15℃的温度下使用无机亚硝酸盐的重氮化和接着将反应混合物加入到溴化铜溶液中(如 *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique*, 1932, 51, 98-113 和 JP-6-2114-921 中所描述)。

[0158] 6- 烷基 - 或 6,6- 二烷基富烯可以按照 M. Neuenschwander 等人, *Helv. Chim. Acta*, 54, 1037 (1971), *ibid* 48, 955 (1965); R. D. Little 等 人, *J. Org. Chem.* 49, 1849 (1984); I. Erden 等人, *J. Org. Chem.* 60, 813 (1995) 和 S. Collins 等人, *J. Org. Chem.* 55, 3395 (1990) 中的描述而制备。

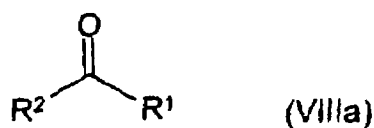
[0159] 通式 (VIII) 的富烯:

[0160]



[0161] 其中 R^1 和 R^2 具有以上所给出的含义,可以通过将环戊-1,3- 二烯与化合物 (VIIIa):

[0162]



[0163] 其中 R^1 和 R^2 具有以上所给出的含义,

[0164] 在碱的存在下进行反应而制备。作为碱,优选使用吡咯烷,吗啉或硫代吗啉,更优选的是吡咯烷。在这样的反应中,可以使用 0.01 到 1 当量的碱。优选地,使用 0.25 到 0.8 当量的碱。

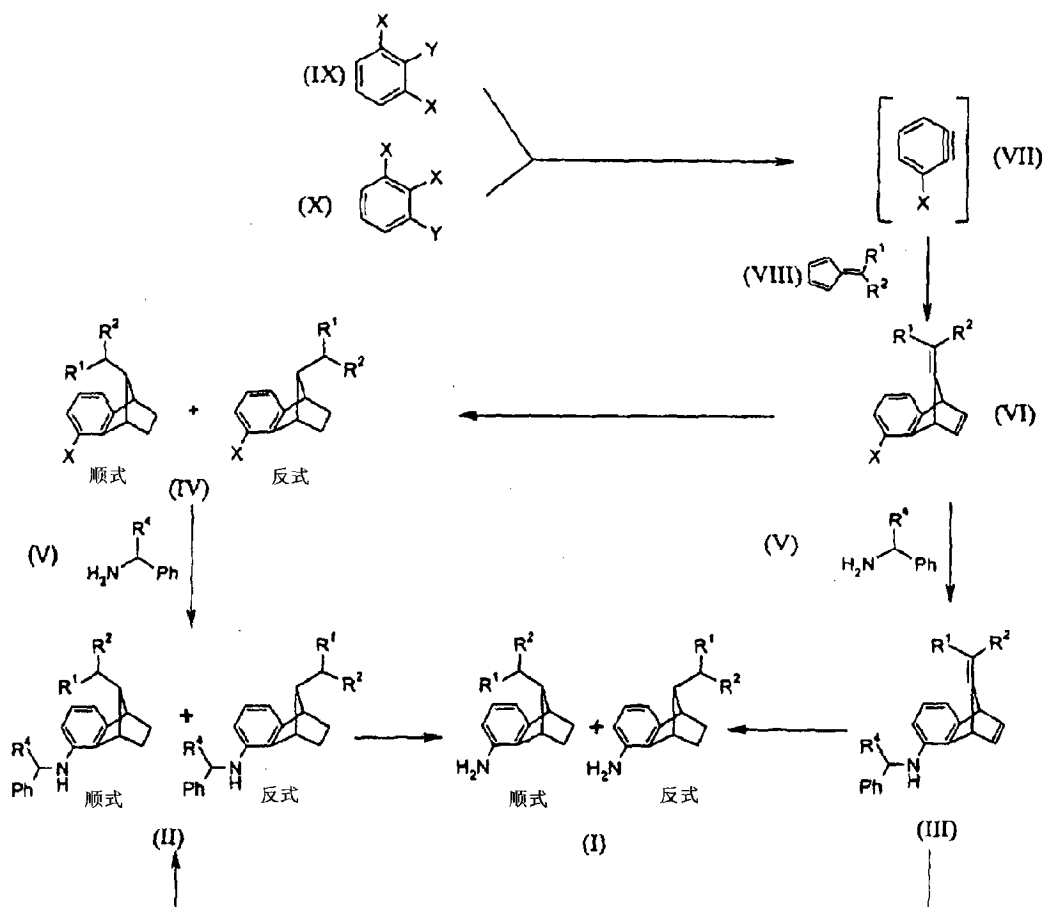
[0165] 6,6- 二甲基富烯的制备:

[0166] 将 950g (30mol) 甲醇, 543g (7.8mol) 丙酮和 397g (6mol) 环戊二烯混合,并且冷却到 -5℃。小心加入 107g (1.5mol) 吡咯烷。将反应混合物在 -5℃下搅拌 2 小时。通过加入乙酸和水终止反应。相分离之后,用盐水萃取有机相,蒸发溶剂。获得 535g 6,6- 二甲基富烯(纯度:93%;产率:理论值的 78%)。

[0167] 为了方便,上述反应概括在以下方案 2 中。

[0168] 方案 2

[0169]



[0170] 如以上所讨论,发明包括如下单独的方面:

[0171] (1) 由 (II) 或 (III) 形成 (I),

[0172] (2) 由 (IV) 形成 (II),

[0173] (3) 由 (VI) 形成 (III),

[0174] (4) 由 (III) 形成 (II),

[0175] (5) 由 (VI) 形成 (IV),

[0176] (6) 由 (VII) 形成 (VI), 和

[0177] (7) 由 (IX) 或 (X) 形成 (VII)。

[0178] 本发明进一步包括如下多步骤的方法,所述方法包括:

[0179] (8) 由 (IV) 通过 (II) 形成 (I),

[0180] (9) 由 (VI) 通过 (III) 形成 (I),

[0181] (10) 由 (VI) 通过 (IV) 和 (II) 形成 (I),

[0182] (11) 由 (VI) 通过 (III) 和 (II) 形成 (I),

[0183] (12) 由 (IX) 或 (X) 通过 (VII) 形成 (VI),

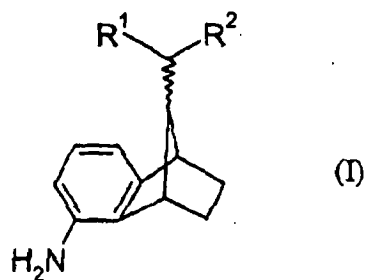
[0184] (13) 由 (IX) 或 (X) 通过 (VI) 和 (III) 形成 (I),

[0185] (14) 由 (IX) 或 (X) 通过 (VI)、(IV) 和 (II) 形成 (I), 和

[0186] (15) 由 (IX) 或 (X) 通过 (VI)、(III) 和 (II) 形成 (I)。

[0187] 因此,根据本发明的又一个方面,提供了一种通式 (I) 化合物的制备方法:

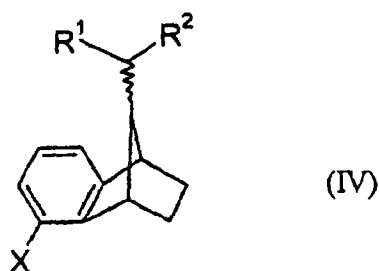
[0188]



[0189] 其中 R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基,所述方法包括如下步骤:

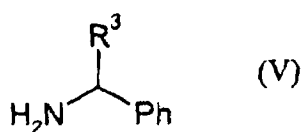
[0190] (a) 将通式 (IV) 化合物:

[0191]



[0192] 其中 R^1 和 R^2 具有以上所给出的含义并且 X 是氯或溴,与通式 (V) 的苯甲胺:

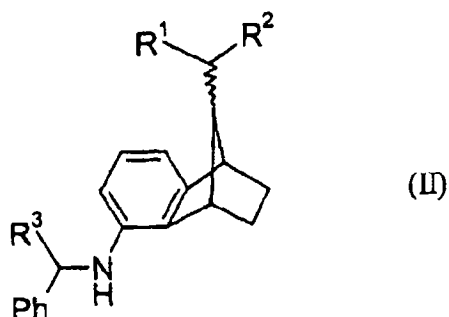
[0193]



[0194] 其中 R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基并且 Ph 是苯基,

[0195] 在碱和催化量的至少一种钯配合物的存在下进行反应,从而形成通式 (II) 化合物:

[0196]

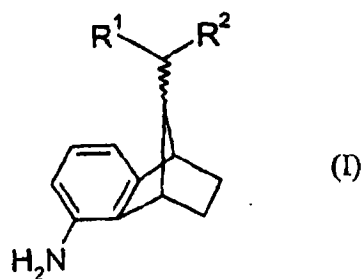


[0197] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义;和

[0198] (b) 用还原剂处理所形成的通式 (II) 化合物,所述还原剂有效地使苯甲基部分 $Ph-CH(R^3)-$ 从苯甲基氨基部分 $PhCH(R^3)NH-$ 上裂解从而留下一个氨基。

[0199] 在本发明的又一个方面中,提供了一种通式 (I) 化合物的制备方法:

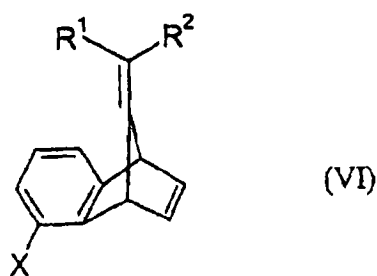
[0200]



[0201] 其中 R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基,所述方法包括如下步骤:

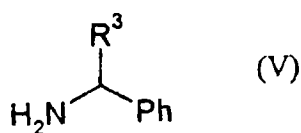
[0202] (a) 将通式 (VI) 化合物:

[0203]



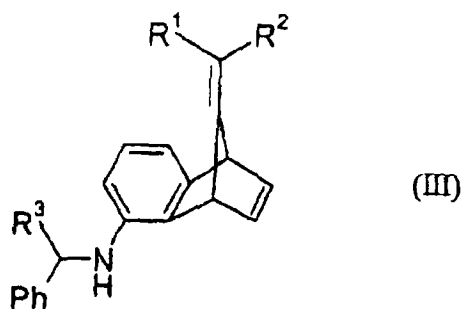
[0204] 其中 R^1 和 R^2 具有以上所给出的含义并且 X 是氯或溴,与通式 (V) 的苯甲胺:

[0205]



[0206] 其中 R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基并且 Ph 是苯基,在碱和催化量的至少一种钯配合物的存在下进行反应,从而形成通式 (III) 化合物:

[0207]

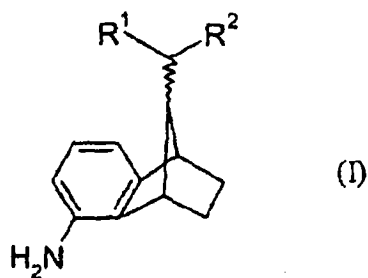


[0208] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义;和

[0209] (b) 用还原剂处理所形成的通式 (III) 化合物,所述还原剂有效地使苯甲基部分 $Ph-CH(R^3)-$ 从苯甲基氨基部分 $PhCH(R^3)NH-$ 上裂解从而留下氨基,并且有效地将 2,3- 双键以及将 R^1R^2C- 部分连接到苯并降冰片烯环 9- 位上的双键都还原成单键。

[0210] 在本发明的又一个方面中,提供了一种通式 (I) 化合物的制备方法:

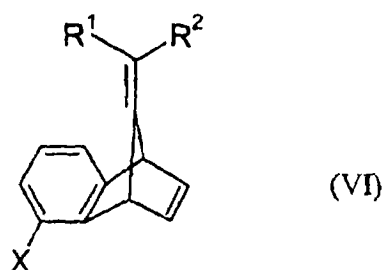
[0211]



[0212] 其中 R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基,所述方法包括如下步骤:

[0213] (a) 用还原剂处理通式 (VI) 化合物:

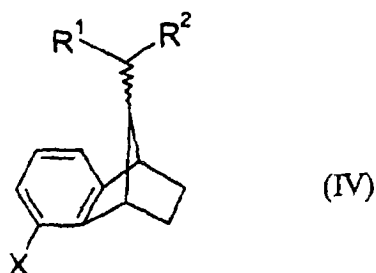
[0214]



[0215] 其中 R^1 和 R^2 具有以上所给出的含义并且 X 是氯或溴,

[0216] 所述还原剂有效地将 2,3- 双键以及将 R^1R^2C - 部分连接到苯并降冰片烯环 9- 位上的双键都还原成单键,从而形成通式 (IV) 化合物:

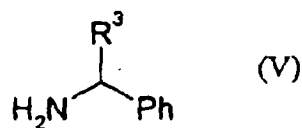
[0217]



[0218] 其中 R^1 和 R^2 和 X 具有以上所给出的含义;

[0219] (b) 将所形成的通式 (IV) 化合物与通式 (V) 的苯甲胺:

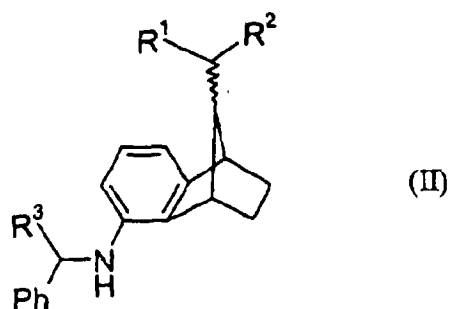
[0220]



[0221] 其中 R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基并且 Ph 是苯基,

[0222] 在碱和催化量的至少一种钯配合物的存在下进行反应,从而形成通式 (II) 化合物:

[0223]

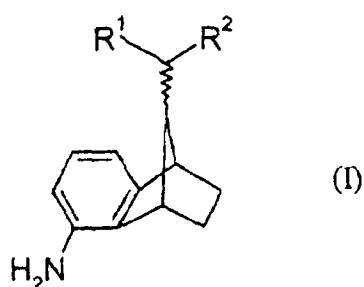


[0224] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义；和

[0225] (c) 用还原剂处理所形成的通式 (II) 化合物, 所述还原剂有效地使苯甲基部分 $\text{Ph}-\text{CH}(\text{R}^3)-$ 从苯甲基氨基部分 $\text{PhCH}(\text{R}^3)\text{NH}-$ 上裂解从而留下一个氨基。

[0226] 在本发明的又一个方面中, 提供了一种通式 (I) 化合物的制备方法:

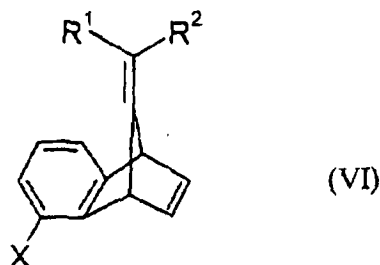
[0227]



[0228] 其中 R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基, 所述方法包括如下步骤:

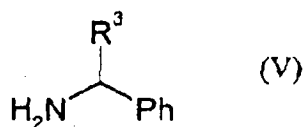
[0229] (a) 将通式 (VI) 化合物:

[0230]



[0231] 其中 R^1 和 R^2 具有以上所给出的含义并且 X 是氯或溴, 与通式 (V) 的苯甲胺:

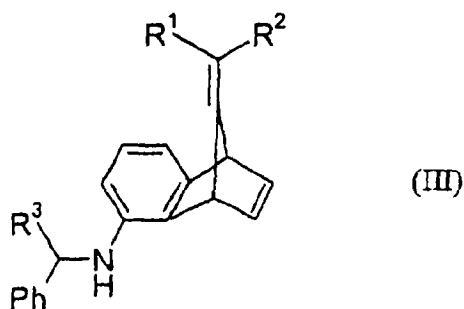
[0232]



[0233] 其中 R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基并且 Ph 是苯基,

[0234] 在碱和催化量的至少一种钯配合物的存在下进行反应, 从而形成通式 (III) 化合物:

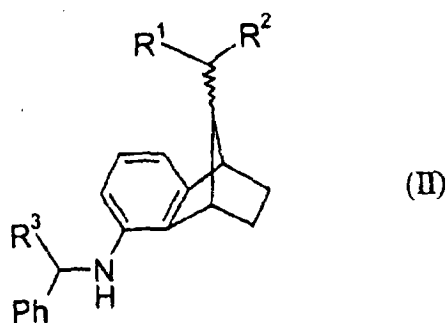
[0235]



[0236] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义；

[0237] (b) 用还原剂处理所形成的通式 (III) 化合物, 所述还原剂有效地将 2,3- 双键以及将 R^1R^2C - 部分连接到苯并降冰片烯环 9- 位上的双键都还原成单键, 但是保持了 $PhCH(R^3)NH$ - 部分的完整, 从而形成通式 (II) 化合物:

[0238]

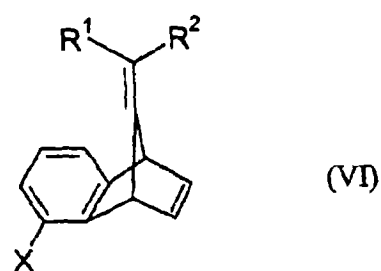


[0239] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义; 和

[0240] (c) 用还原剂处理所形成的通式 (II) 化合物, 所述还原剂有效地使苯甲基部分 $Ph-CH(R^3)-$ 从苯甲基氨基部分 $PhCH(R^3)NH$ - 上裂解从而留下一个氨基。

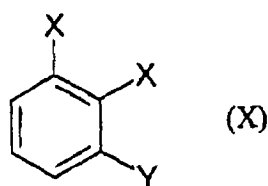
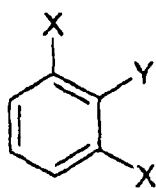
[0241] 在本发明的又一个方面中, 提供了一种通式 (VI) 化合物的制备方法:

[0242]



[0243] 其中 R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基并且 X 是氯或溴, 所述方法包括将式 (IX) 或 (X) 的 1,2,3- 三卤代苯:

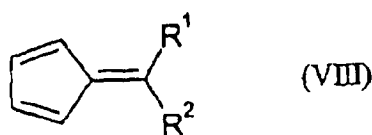
[0244]



[0245] 其中 X 是氯或溴并且 Y 是溴或碘，

[0246] 与有机金属物质例如 C_{1-6} 烷基 - 或苯基锂或者 C_{1-6} 烷基或苯基卤化镁在通式 (VIII) 的富烯的存在下：

[0247]

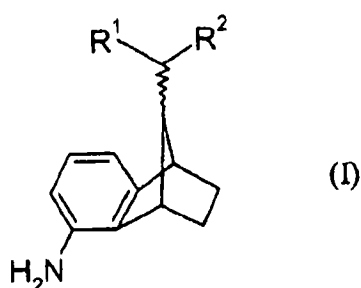


[0248] 其中 R^1 和 R^2 具有以上所给出的含义，

[0249] 在惰性有机溶剂和惰性气氛下进行反应。

[0250] 在本发明的又一个方面中，提供了一种通式 (I) 化合物的制备方法：

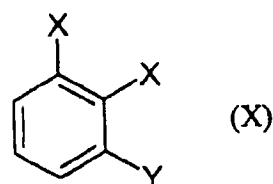
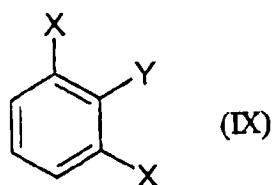
[0251]



[0252] 其中 R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基，所述方法包括如下步骤：

[0253] (a) 将式 (IX) 或 (X) 的 1,2,3-三卤代苯：

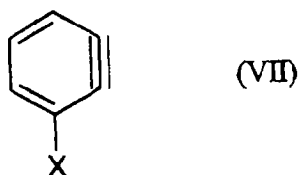
[0254]



[0255] 其中 X 是氯或溴并且 Y 是溴或碘，

[0256] 与有机金属物质例如 C_{1-6} 烷基 - 或苯基锂或者 C_{1-6} 烷基或苯基卤化镁在惰性气氛下进行反应，从而形成通式 (VII) 的卤代苯炔：

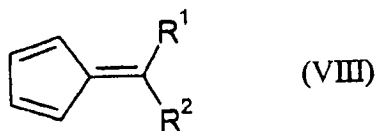
[0257]



[0258] 其中 X 是氯或溴；

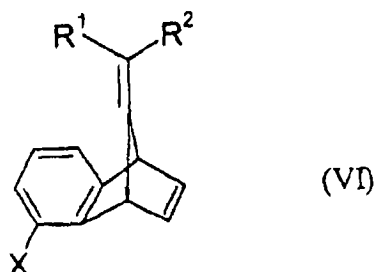
[0259] (b) 将所形成的通式 (VII) 的卤代苯炔与通式 (VIII) 的富烯：

[0260]



[0261] 其中 R^1 和 R^2 具有以上所给出的含义, 在惰性有机溶剂中进行反应, 从而形成通式 (VI) 化合物:

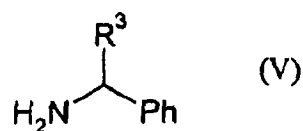
[0262]



[0263] 其中 R^1 和 R^2 具有以上所给出的含义并且 X 是氯或溴;

[0264] (c) 将所形成的通式 (VI) 化合物与通式 (V) 的苯甲胺:

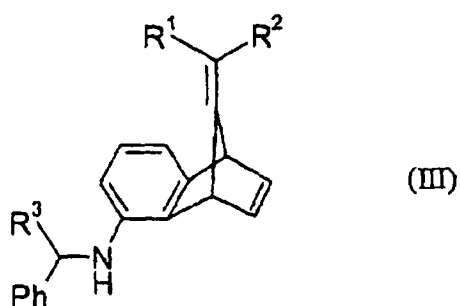
[0265]



[0266] 其中 R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基并且 Ph 是苯基,

[0267] 在碱和催化量的至少一种钯配合物的存在下进行反应, 从而形成通式 (III) 化合物:

[0268]

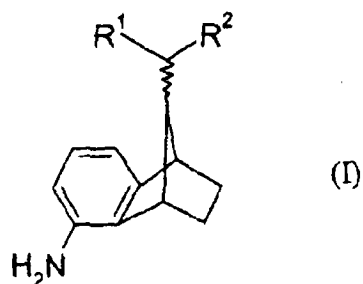


[0269] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义; 和

[0270] (d) 用还原剂处理所形成的通式 (III) 化合物, 所述还原剂有效地使苯甲基部分 $Ph-CH(R^3)-$ 从苯甲基氨基部分 $PhCH(R^3)NH-$ 上裂解从而留下一个氨基, 并且有效地将 2, 3- 双键以及将 R^1R^2C- 部分连接到苯并降冰片烯环 9- 位上的双键都还原成单键。

[0271] 在本发明的又一个方面中, 提供了一种通式 (I) 化合物的制备方法:

[0272]



[0273] 其中 R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基,所述方法包括如下步骤:

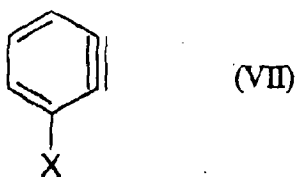
[0274] (a) 将式 (IX) 或 (X) 的 1,2,3-三卤代苯:

[0275]



[0276] 其中 X 是氯或溴并且 Y 是溴或碘,与有机金属物质例如 C_{1-6} 烷基-或苯基锂或者 C_{1-6} 烷基或苯基卤化镁在惰性气氛下进行反应,从而形成通式 (VII) 的卤代苯炔:

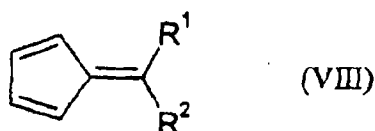
[0277]



[0278] 其中 X 是氯或溴;

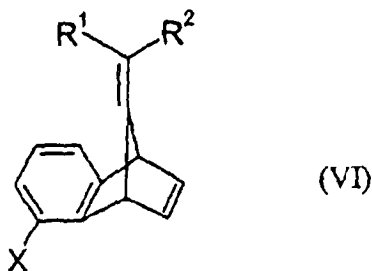
[0279] (b) 将所形成的通式 (VII) 的卤代苯炔与通式 (VIII) 的富烯:

[0280]



[0281] 其中 R^1 和 R^2 具有以上所给出的含义,在惰性有机溶剂中进行反应,从而形成通式 (VI) 的化合物:

[0282]

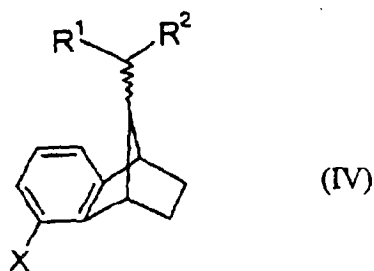


[0283] 其中 R^1 和 R^2 具有以上所给出的含义并且 X 是氯或溴;

[0284] (c) 用还原剂处理所形成的通式 (VI) 化合物,所述还原剂有效地将 2,3-双键以及将 R^1R^2C - 部分连接到苯并降冰片烯环 9-位上的双键都还原成单键,从而形成通式 (IV) 的

化合物：

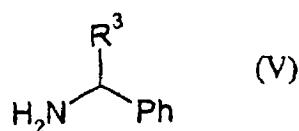
[0285]



[0286] 其中 R^1 、 R^2 和 X 具有以上所给出的含义；

[0287] (d) 将所形成的通式 (IV) 化合物与通式 (V) 的苯甲胺：

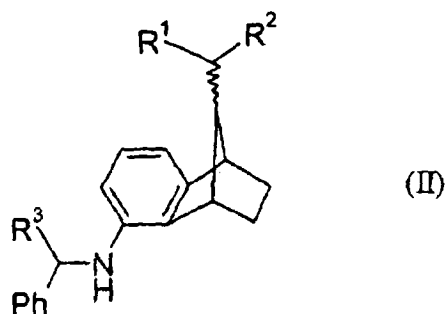
[0288]



[0289] 其中 R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基并且 Ph 是苯基，

[0290] 在碱和催化量的至少一种钯配合物的存在下进行反应，从而形成通式 (II) 化合物：

[0291]

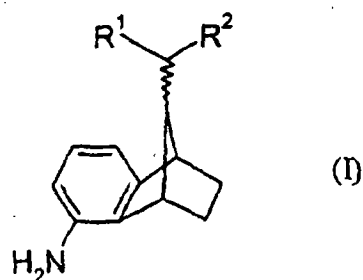


[0292] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义；和

[0293] (e) 用还原剂处理所形成的通式 (II) 化合物，所述还原剂有效地使苯甲基部分 $Ph-CH(R^3)-$ 从苯甲基氨基部分 $PhCH(R^3)NH-$ 上裂解从而留下一个氨基。

[0294] 在本发明的又一个方面中，提供了一种通式 (I) 化合物的制备方法：

[0295]



[0296] 其中 R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基，所述方法包括如下步骤：

[0297] (a) 将式 (IX) 或 (X) 的 1,2,3-三卤代苯：

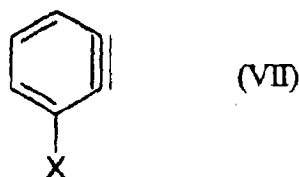
[0298]



[0299] 其中 X 是氯或溴并且 Y 是溴或碘，

[0300] 与有机金属物质例如 C_{1-6} 烷基 - 或苯基锂或者 C_{1-6} 烷基或苯基卤化镁在惰性气氛下进行反应，从而形成通式 (VII) 的卤代苯炔：

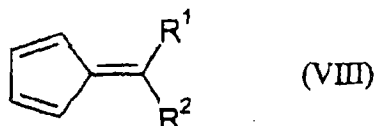
[0301]



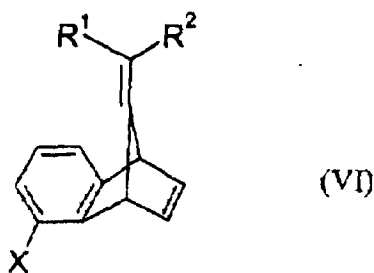
[0302] 其中 X 是氯或溴；

[0303] (b) 将所形成的通式 (VII) 的卤代苯炔与通式 (VIII) 的富烯：

[0304]

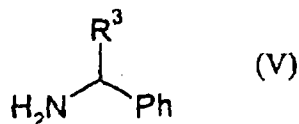
[0305] 其中 R^1 和 R^2 具有以上所给出的含义，在惰性有机溶剂中进行反应，从而形成通式 (VI) 的化合物：

[0306]

[0307] 其中 R^1 和 R^2 具有以上所给出的含义并且 X 是氯或溴；

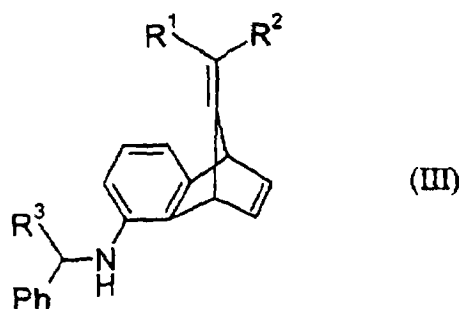
[0308] (c) 将所形成的通式 (VI) 化合物与通式 (V) 的苯甲胺：

[0309]

[0310] 其中 R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基并且 Ph 是苯基，

[0311] 在碱和催化量的至少一种钯配合物的存在下进行反应，从而形成通式 (III) 化合物：

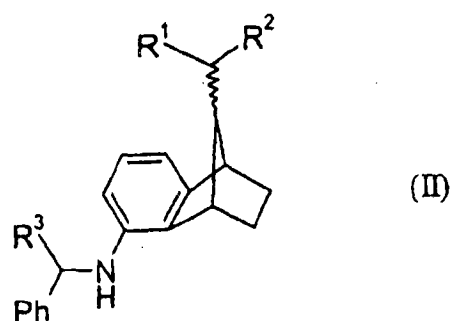
[0312]



[0313] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义；

[0314] (d) 用还原剂处理所形成的通式 (III) 化合物, 所述还原剂有效地将 2,3- 双键以及将 R^1R^2C- 部分连接到苯并降冰片烯 9- 位上的双键都还原成单键, 但是保持了 $PhCH(R^3)NH-$ 部分的完整, 从而形成通式 (II) 化合物:

[0315]

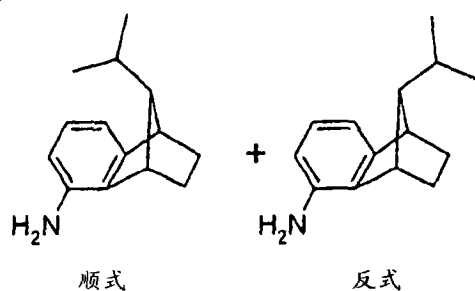


[0316] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 Ph 具有以上所给出的含义; 和

[0317] (e) 用还原剂处理所形成的通式 (II) 化合物, 所述还原剂有效地使苯甲基部分 $Ph-CH(R^3)-$ 从苯甲基氨基部分 $PhCH(R^3)NH-$ 上裂解从而留下一个氨基。

[0318] 可以通过本发明方法制备的示例性通式 (I) 化合物是如下表 1 中所列出的化合物。

[0319]



[0320] 在表 1 中, 一起给出了 R^1 和 R^2 的取值以及表征数据。

[0321] 表 1

[0322]

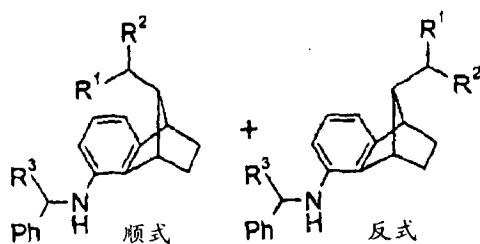
化合物 No.	R ¹	R ²	熔点 (°C) & 顺 / 反比例 (by glc)	¹ H-NMR 质子位移 δ (ppm) (CDCl ₃)
1. 01	H	H		
1. 02	H	CH ₃		
1. 03	H	C ₂ H ₅		
1. 04	H	n-C ₃ H ₇		
1. 05	H	i-C ₃ H ₇		
1. 06	H	n-C ₄ H ₉		
1. 07	H	t-C ₄ H ₉		
化合物 No.	R ¹	R ²	熔点 (°C) & 顺 / 反比例 (by glc)	¹ H-NMR 质子位移 δ (ppm) (CDCl ₃)
1. 08	H	i-C ₄ H ₉		
1. 09	H	sec-C ₄ H ₉		
1. 10	H	n-C ₅ H ₁₁		
1. 11	H	n-C ₆ H ₁₃		

1. 12	CH ₃	CH ₃	m. p. 54-56 ; 顺 / 反比例 98 : 02	¹ H (顺式组分) : 6. 91 (t, 1H), 6. 64 (d, 1H), 6. 48 (d, 1H), 3. 54 (brd, 与 D ₂ O 互换, 2H), 3. 20 (m, 1H), 3. 15 (m, 1H), 1. 91 (m, 2H), 1. 53 (d, 1H), 1. 18 (m, 2H), 1. 02 (m, 1H), 0. 81 (d, 6H)。 ¹³ C (顺式组分) : 147. 73, 140. 03, 130. 15, 126. 41, 113. 35, 112. 68, 69. 00, 46. 62, 42. 06, 27. 74, 26. 83, 25. 45, 22. 32, 22. 04。 ¹ H (反式组分) : 6. 89 (t, 1H), 6. 63 (d, 1H), 6. 46 (d, 1H), 3. 55 (brd, 与 D ₂ O 互换, 2H), 3. 16 (m, 1H), 3. 13 (m, 1H), 1. 87 (m, 2H), 1. 48 (d, 1H), 1. 42 (m, 1H), 1. 12 (m, 2H), 0. 90 (d, 6H)。 ¹³ C (反式组分) : 150. 72, 138. 74, 133. 63, 126. 15, 112. 94, 111. 53, 68. 05, 45. 21, 40. 61, 26. 25, 24. 47, 23. 55, 20. 91 (2x)。
1. 12	CH ₃	CH ₃	粘性油 顺 / 反比例 75 : 25	
1. 13	CH ₃	C ₂ H ₅		
1. 14	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		

[0323] 通式 (II)、(III)、(IV) 和 (VI) 的中间体化学品是新的化合物, 它们组成了本发明的其它方面。

[0324] 因此, 本发明还提供了通式 (II) 的化合物 :

[0325]



(II)

[0326] 其中 R¹ 和 R² 独立地是 H 或 C₁₋₆ 烷基, R³ 是 H 或 C₁₋₄ 烷基, 并且 Ph 是苯基。特别感兴趣的是 R¹ 和 R² 是选自 H、甲基和乙基的化合物 (II), 尤其是 R¹ 和 R² 都是甲基的那些。优选 R³ 是 H。

[0327] 示例性的式 (II) 化合物是如下表 2 中所列出的化合物。在表 2 中, R³ 是 H, Ph 是

苯基并且 R^1 和 R^2 的取值与表征数据一起给出。

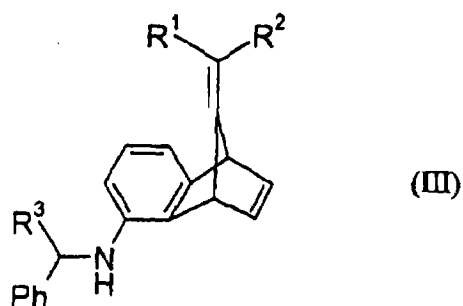
[0328] 表 2

[0329]

化合物 No.	R^1	R^2	熔点 (°C) & 顺 / 反比例 (by glc)	$^1\text{H-NMR}$ 质子位移 δ (ppm) (CDCl_3)
2.01	H	H		
2.02	H	CH_3		
2.03	H	C_2H_5		
2.04	H	$n\text{-C}_3\text{H}_7$		
2.05	H	$i\text{-C}_3\text{H}_7$		
2.06	H	$n\text{-C}_4\text{H}_9$		
2.07	H	$t\text{-C}_4\text{H}_9$		
2.08	H	$i\text{-C}_4\text{H}_9$		
2.09	H	$\text{sec-C}_4\text{H}_9$		
2.10	H	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$		
2.11	H	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$		
2.12	CH_3	CH_3	m. p. 87-90 ; 顺 / 反比例 91 : 9	^1H : 7.39-7.28(m, 5H, 顺 + 反), 6.97(t, 1H, 顺 + 反), 6.63(d, 1H, 顺 + 反), 6.48(d, 1H, 顺 + 反), 4.38(dd, 2H, 顺 + 反), 3.84(brd, 与 D_2O 互换, 1H, 顺 + 反), 3.19-3.14(m, 2H, 顺 + 反), 1.94-1.90(m, 2H, 顺 + 反), 1.53(dt, $J_d = 10\text{Hz}$, 1H, 顺), ca. 1.43(m, 1H, 反), 1.20-1.16(m, 2H, 顺 + 反), 1.06(m, 1H, 顺), 0.92-0.90(2d, 6H, 反), 0.82和 0.81(2d, 6H, 顺)。
2.13	CH_3	C_2H_5		
2.14	C_2H_5	C_2H_5		

[0330] 本发明进一步提供了通式 (III) 化合物：

[0331]



[0332] 其中 R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基, R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基, 并且 Ph 是苯基。特别感兴趣的是 R^1 和 R^2 是选自 H、甲基和乙基的化合物 (III), 尤其是 R^1 和 R^2 都是甲基的那些。优选 R^3 是 H。当 R^1 和 R^2 不同时, 化合物 (III) 可以以 E- 或 Z- 对映异构体或者二者任意比例的混合物形式存在。本发明包括单独的对映异构体以及它们的任意混合物。

[0333] 示例性的式 (III) 化合物是如下表 3 中所列出的化合物。在表 3 中, R^3 是 H, Ph 是苯基并且 R^1 和 R^2 的取值与表征数据一起给出。

[0334] 表 3

[0335]

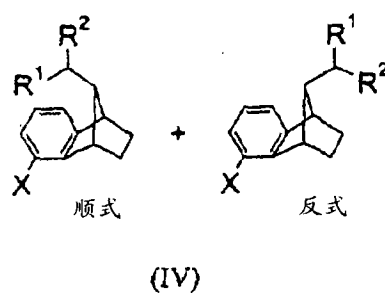
化合物 No.	R^1	R^2	熔点 ($^{\circ}\text{C}$)	$^1\text{H-NMR}$ 质子位移 δ (ppm) (CDCl_3)
3.01	H	H		
3.02*	H	CH_3		
3.03*	H	C_2H_5		
3.04*	H	$n\text{-C}_3\text{H}_7$		
3.05*	H	$i\text{-C}_3\text{H}_7$		
3.06*	H	$n\text{-C}_4\text{H}_9$		
3.07*	H	$t\text{-C}_4\text{H}_9$		
3.08*	H	$i\text{-C}_4\text{H}_9$		
3.09*	H	$\text{sec-C}_4\text{H}_9$		
3.10*	H	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$		
3.11*	H	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$		

3. 12	CH ₃	CH ₃	m. p. 98-100	¹ H : 7. 42-7. 24 (m, 5H), 6. 93 (m, 2H), 6. 86 (t, 1H), 6. 77 (d, 1H), 6. 38 (d, 1H), 4. 39 (m, 1H), 4. 36 (m, 1H), 4. 38 (s, 2H), 3. 8 (brd, 与 D ₂ O 互换, 1H), 1. 55 (s, 3H), 1. 54 (s, 3 > H)。
3. 13*	CH ₃	C ₂ H ₅		
3. 14	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		

[0336] * 表示 E/Z- 混合物

[0337] 本发明进一步提供了通式 (IV) 化合物：

[0338]



[0339] 其中 R¹ 和 R² 独立地是 H 或 C₁₋₆ 烷基并且 X 是氯或溴。特别感兴趣的是 R¹ 和 R² 是选自 H、甲基和乙基的化合物 (IV)，尤其是 R¹ 和 R² 都是甲基的那些。优选 X 是氯。

[0340] 示例性的式 (IV) 化合物是如下表 4 中所列出的化合物。在表 4 中，一起给出了 R¹、R² 和 X 的取值以及表征数据。

[0341] 表 4

[0342]

化合 No.	X	R ¹	R ²	熔点 (°C) & 顺 / 反比例 (by glc)	¹ H-NMR 质子位移 δ (ppm) (CDCl ₃)
4. 01	Br	H	H		
4. 02	Br	H	CH ₃		
4. 03	Br	H	C ₂ H ₅		
4. 04	Br	H	n-C ₃ H ₇		
4. 05	Br	H	i-C ₃ H ₇		
4. 06	Br	H	n-C ₄ H ₉		

4. 07	Br	H	t-C ₄ H ₉		
4. 08	Br	H	i-C ₄ H ₉		
4. 09	Br	H	sec-C ₄ H ₉		
4. 10	Br	H	n-C ₅ H ₁₁		
4. 11	Br	H	n-C ₆ H ₁₃		
4. 12	Br	CH ₃	CH ₃		
4. 13	Br	CH ₃	C ₂ H ₅		
4. 14	Br	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		
4. 15	Cl	H	H		
4. 16	Cl	H	CH ₃		

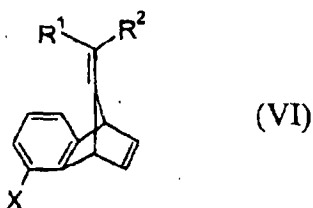
[0343]

化合物 No.	X	R ¹	R ²	熔点 (°C)& 顺 / 反比例 (by glc)	¹ H-NMR 质子位移 δ (ppm) (CDCl ₃)
4. 17	Cl	H	C ₂ H ₅		
4. 18	Cl	H	n-C ₃ H ₇		
4. 19	Cl	H	i-C ₃ H ₇		
4. 20	Cl	H	n-C ₄ H ₉		
4. 21	Cl	H	t-C ₄ H ₉		
4. 22	Cl	H	i-C ₄ H ₉		
4. 23	Cl	H	sec-C ₄ H ₉		
4. 24	Cl	H	n-C ₅ H ₁₁		
4. 25	Cl	H	n-C ₆ H ₁₃		

4.26	Cl	CH ₃	CH ₃	m. p. 61-62 ; 顺 / 反比例 91 : 9	¹ H (顺式组分) : 7.06 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 1.96-1.97 (m, 2H), 1.57 (dt, J _d = 10Hz, J _t = 1.2 Hz, 1H), 1.16-1.22 (m, 2H), 0.93 (m, 1H), 0.83 (d, 3H), 0.81 (d, 3H)。 ¹³ C (顺式组分) : 148.6, 143.8, 128.1, 127.0, 125.8, 119.8, 69.0, 47.1, 44.8, 27.4, 26.4, 25.5, 22.1, 22.0。 ¹ H (反式组分) : 7.03 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.51 (br. d, J = 10.8Hz, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.16-1.10 (m, 2H), 0.92 (d, 3H), 0.90 (d, 3H)。 ¹³ C (反式组分) : 151.4, 146.7, 126.8, 126.6, 125.5, 118.7, 67.9, 45.6, 43.4, 26.1, 24.2, 23.2, 20.9, 20.8。
4.27	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅		
4.28	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		

[0344] 本发明进一步提供了通式 (VI) 化合物：

[0345]



[0346] 其中 R¹ 和 R² 独立地是 H 或 C₁₋₆ 烷基并且 X 是氯或溴。特别感兴趣的是 R¹ 和 R² 是选自 H、甲基和乙基的化合物 (VI)，尤其是 R¹ 和 R² 都是甲基的那些。优选 X 是氯。当 R¹ 和 R² 不同时，化合物 (VI) 可以以 E- 或 Z- 异构体或者二者任意比例的混合物形式存在。本发明包括单独的对映异构体以及它们的任意混合物。

[0347] 示例性的式 (VI) 化合物是如下表 5 中所列出的化合物。在表 5 中，R¹、R² 和 X 的取值与表征数据一起给出。

[0348] 表 5

[0349]

化合物 No.	X	R ¹	R ²	熔点 (°C)	¹ H-NMR 质子位移 δ (ppm) (CDCl ₃)
5.01	Br	H	H		
5.02*	Br	H	CH ₃		
5.03*	Br	H	C ₂ H ₅		
5.04*	Br	H	n-C ₃ H ₇		
5.05*	Br	H	i-C ₃ H ₇		
5.06*	Br	H	n-C ₄ H ₉		
5.07*	Br	H	t-C ₄ H ₉		
5.08*	Br	H	i-C ₄ H ₉		
5.09*	Br	H	sec-C ₄ H ₉		
5.10*	Br	H	n-C ₅ H ₁₁		
5.11*	Br	H	n-C ₆ H ₁₃		

[0350]

5.12	Br	CH ₃	CH ₃	90-91	¹ H : 7.13 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.81 (t, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)。 ¹³ C : 160.46, 152.91, 150.81, 143.26, 142.24, 127.68, 126.10, 119.44, 115.67, 103.73, 51.69, 51.16, 19.04, 18.90。
5.13*	Br	CH ₃	C ₂ H ₅		
5.14	Br	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		

化合物 No.	X	R ¹	R ²	熔点 (°C)	¹ H-NMR 质子位移 δ (ppm) (CDCl ₃)
5.15	Cl	H	H		
5.16*	Cl	H	CH ₃		
5.17*	Cl	H	C ₂ H ₅		
5.18*	Cl	H	n-C ₃ H ₇		
5.19*	Cl	H	i-C ₃ H ₇		
5.20*	Cl	H	n-C ₄ H ₉		
5.21*	Cl	H	t-C ₄ H ₉		
5.22*	Cl	H	i-C ₄ H ₉		
5.23.*	Cl	H	sec-C ₄ H ₉		
5.24*	Cl	H	n-C ₅ H ₁₁		
5.25*	Cl	H	n-C ₆ H ₁₃		

5. 26	Cl	CH ₃	CH ₃	83-85	¹ H : 7. 10 (d, 1H) , 6. 94 (m, 2H) , 6. 93 6. 85 (m, 2H) , 4. 63 (m, 1H) , 4. 41 (m, 1H) , 1. 57 (s, 3H) , 1. 55 (s, 3H) . ¹³ C : 160. 55, 152. 84, 148. 35, 143. 23, 142. 21, 126. 90, 125. 77, 124. 90, 118. 92, 103. 57, 51. 35, 49. 11, 19. 00, 18. 89。
5. 27*	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅		
5. 28	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		

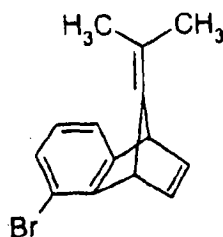
[0351] * 表示 E/Z- 混合物

[0352] 以下非限定性实施例更加详细地阐述了本发明。

[0353] 实施例 1

[0354] 5- 溴 -9- 异亚丙基 - 苯并降冰片二烯 (化合物 No. 5. 12) 的制备

[0355]



[0356] a) 正丁基锂变体, 从 1,3-二溴-2-碘-苯

[0357] 在 0℃ 和氮气气氛下, 在 10 分钟之内, 向搅拌的 1,3-二溴-2-碘-苯 (5.00g, 13.8mmol) 和 6,6-二甲基富烯 (7.57g, 化验为 97%, 69mmol) 的干燥甲苯 (60ml) 溶液中滴加 5.5ml 2.5M 的正丁基锂 (14.5mmol) 甲苯溶液。在 0℃ 下继续经过 10 分钟并且在环境温度下经过 1 小时以后, 将反应混合物倾入氯化铵的饱和水溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水和洗涤, 通过硫酸钠干燥并且蒸发。将粗材料用己烷作流动相在硅胶上进行纯化, 从而得到 2.55g 黄色油状期望产物 (通过 g. l. c. 检验为 99%, 产率为 70%)。从冷己烷中获得 m. p. 90-91℃ 的黄色晶体。

[0358] b) 正丁基锂变体, 从 1,2,3-三溴-苯

[0359] 在 -5 到 0℃ 和氮气气氛下, 在 10 分钟之内, 向搅拌的 1,2,3-三溴-苯 (4.34g, 13.8mmol) 和 6,6-二甲基富烯 (2.38g, 化验为 92.6%, 20.7mmol) 的干燥甲苯 (60ml) 溶液中滴加 5.5ml 2.5M 的正丁基锂 (14.5mmol) 甲苯溶液。在 0℃ 下继续经过 10 分钟并且在环境温度下经过 2 小时以后, 将反应混合物倾入氯化铵的饱和水溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水和洗涤, 通过硫酸钠干燥并且蒸发。将粗材料用己烷作流动相在硅胶上进行纯化, 从而得到 2.38g 黄色油状期望产物 (通过 g. l. c. 检验为 84%, 产率为 55%)。

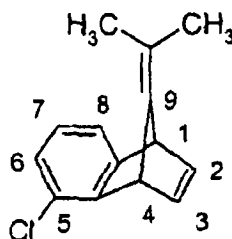
[0360] c) 异丙基氯化镁变体, 从 1,3-二溴-2-碘-苯

[0361] 在氮气气氛下, 将 1,3-二溴-2-碘-苯 (45.95g, 0.124mol) 的干燥甲苯 (200ml) 溶液在 -8 到 -15℃ 下与四氢呋喃 (63.5ml, 0.124mol) 中的 2M 异丙基氯化镁反应 1 小时。接着在 0℃ 下加入 6,6-二甲基富烯 (16.54g, 化验为 97.8%, 0.15mmol), 然后在回流温度下加热 19 小时。将反应混合物倾入氯化铵的饱和水溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水和洗涤, 通过硫酸钠干燥并且蒸发。将粗材料用己烷作流动相在硅胶上进行色谱分离, 从而得到期望的黄色固体产物 (27.84g, 通过 g. l. c. 检验为 79%, 产率为 66%)。

[0362] 实施例 2

[0363] 5-氯-9-异亚丙基-苯并降冰片二烯 (化合物 No. 5.26) 的制备

[0364]



[0365] a) 正丁基锂变体, 从 1,3-二氯-2-碘-苯

[0366] 在 0℃ 和氮气气氛下, 在 16 分钟之内, 向搅拌的 1,3-二氯-2-碘-苯 (38.21g,

140mmol) 和 6,6-二甲基富烯 (46.35g, 检验为 96.2%, 420mmol) 的干燥甲苯 (600ml) 溶液中滴加 58.8ml 2.5M 的正丁基锂 (147mmol) 甲苯溶液。在 0℃ 下继续经过 10 分钟以后, 将反应混合物在环境温度下静置过夜。在用饱和氯化铵水溶液进行水处理和用乙酸乙酯萃取之后, 用盐水和水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 从而得到粗材料, 将所述粗材料用己烷作流动相在硅胶上通过色谱进行纯化, 从而得到 19.79g 黄色油状期望产物 (通过 g. l. c. 检验为 94.7%, 产率为 62%)。从冷己烷中获得 m. p. 83-85℃ 的黄色晶体。

[0367] b) 异丙基氯化镁变体, 从 2-溴-1,3-二氯-苯

[0368] 在氮气气氛下, 将 2-溴-1,3-二氯苯 (22.59g, 0.1mol) 的干燥甲苯 (100ml) 溶液在 -8 到 -15℃ 下与四氢呋喃 (50ml, 0.1mol) 中的 2M 异丙基氯化镁反应 1 小时。接着在 0℃ 下加入 6,6-二甲基富烯 (13.03g, 检验为 97.8%, 0.12mol), 然后在回流温度下加热 10 小时。在用饱和氯化铵水溶液进行水处理并且用乙酸乙酯萃取之后, 用盐水和水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 从而得到粗材料, 将所述粗材料用己烷作流动相在硅胶上通过色谱进行纯化, 从而得到黄色固体的期望产物 (19.03g, 通过 g. l. c. 检验为 95.2%, 产率为 83.6%)。

[0369] c) 异丙基氯化镁变体, 从 1,3-二氯-2-碘-苯

[0370] 在氮气气氛下, 将 1,3-二氯-2-碘-苯 (2.39g, 8.76mmol) 的干燥甲苯 (10ml) 溶液在 -8 到 -15℃ 下与四氢呋喃 (4.4ml, 8.76mmol) 中的 2M 异丙基氯化镁反应 1 小时。接着在 0℃ 下加入 6,6-二甲基富烯 (1.45g, 化验为 96.2%, 13.15mmol), 然后在回流温度下加热 22 小时。在用饱和氯化铵水溶液进行水处理并且用乙酸乙酯萃取之后, 用盐水和水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 从而得到粗材料, 将所述粗材料用己烷作流动相在硅胶上通过色谱进行纯化, 从而得到黄色固体的期望产物 (1.75g, 通过 g. l. c. 化验为 86.4%, 产率为 79.5%)。

[0371] d) 异丙基氯化镁变体, 从 1-溴-2,3-二氯-苯

[0372] 在氮气气氛下, 将 1-溴-2,3-二氯-苯 (22.59g, 0.1mol) 的干燥甲苯 (100ml) 溶液在 -8 到 -15℃ 下与四氢呋喃 (50ml, 0.1mol) 中的 2M 异丙基氯化镁反应 1 小时。接着在 0℃ 下加入 6,6-二甲基富烯 (16.56g, 检验为 96.2%, 0.15mol), 然后在回流温度下加热 10 小时。在用饱和氯化铵水溶液进行水处理并且用乙酸乙酯萃取之后, 用盐水和水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 从而得到粗材料, 将所述粗材料用己烷作流动相在硅胶上通过色谱进行纯化, 从而得到黄色固体的期望产物 (19.57g, 通过 g. l. c. 化验为 84.4%, 产率为 76.2%)。

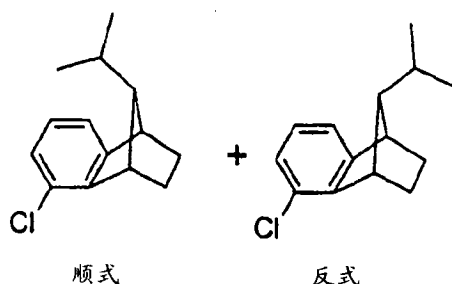
[0373] e) 异丙基氯化镁变体, 从 1-溴-2,3-二氯-苯

[0374] 在氮气气氛下, 将 1-溴-2,3-二氯-苯 (37.6g, 0.165mol) 的 THF (170ml) 溶液在 -10℃ 下加入到四氢呋喃 (100g, 0.206mol) 中的 2M 异丙基氯化镁中, 并且将反应混合物搅拌超过 1 小时。在 4 小时内将此格氏中间体加入到 85℃ 下的 6,6-二甲基富烯 (19.9g, 0.173mol) 甲苯溶液中。将反应混合物搅拌超过一小时以完成反应转化。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应并且分相。蒸发 THF/ 甲苯从而获得黄色固体的期望化合物 No. 5.26 (39.2g, 产率为 80.5%)。

[0375] 实施例 3

[0376] 5-溴-9-异丙基-苯并降冰片烯 (顺/反混合物, 顺式富集的) (化合物 No. 4.26) 的制备

[0377]

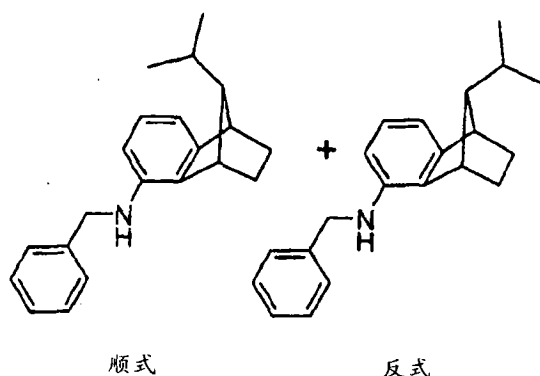


[0378] 在 20 到 25℃ 下将 5-氯-9-异丙基-苯并降冰片二烯 (30.0g, 0.1384mol, 按照实施例 2 中的描述制备的) 在环境压力下在甲醇 (300ml) 中在 5% Rh/C (6g) 的存在下进行氢化。氢气吸收率在 2 小时后为 97%。进行过滤和蒸发, 然后用己烷作流动相在硅胶上进行纯化, 从而得到无色固体的期望产物 (29.05g, 产率为 95%), m. p. 61–62℃。通过 g. l. c. 测定顺 / 反比例为 91 : 9。

[0379] 实施例 4

[0380] N-苯甲基-5-氨基-5-异丙基-苯并降冰片烯 (顺 / 反混合物, 顺式富集的; 化合物 No. 2.12) 的制备

[0381]



[0382] a) 从 5-氯-9-异丙基-苯并降冰片烯 (顺式富集 91 : 9; 化合物 No. 4.26)

[0383] aa) 使用 R(-)-二-叔丁基-[1-[(S)-2-(二环己基膦)-二茂铁基]乙基]膦作为配体

[0384] i) (S/C 100, 1mol%)

[0385] 向氩气下 Schlenk 管中的 5-氯-9-异丙基-苯并降冰片烯 [顺式富集 91 : 9; 化合物 No. 4.26, 按照实施例 3 中的描述制备的] (1.0g, 4.53mmol), 叔丁醇钠 (719mg, 化验为 97%, 7.25mmol), 醋酸钯 (10.2mg, 0.045mmol) 和 R(-)-二-叔丁基-[1-[(S)-2-(二环己基膦)-二茂铁基]乙基]膦 (25.1mg, 0.045mmol) 的混合物中, 加入乙二醇二甲醚 (30ml) 和苯甲胺 (0.728g, 6.8mmol)。将混合物在充分搅拌下加热到 105℃, 持续 21 小时。在 Hyflo® 上过滤之后, 将反应混合物倾入水 (30ml) 中, 用醚萃取, 用盐水和洗涤, 通过硫酸钠干燥, 从而得到粗材料。将所述粗材料在乙酸乙酯 / 己烷 (1 : 9) 中的硅胶上进行纯化, 从而得到橙色油状的期望产物 (1.33g, 检验为 92%, 产率的 92%)。顺 / 反比例为 91 : 9 (根据 g. l. c.)。从己烷中获得无色晶体, m. p. 87–90℃。

[0386] ii) (S/C 200, 0.5mol%)

[0387] 使用 0.005 当量的醋酸钯和 0.005 当量的相同膦配体重复以上 (i) 中所描述的反

应,从而以 79%的产率得到期望的产物。

[0388] ab) 使用 1,3-双-(2,6-二异丙基苯基)-氯化咪唑作为配体 i) S/C 200, 0.5mol% 的催化剂

[0389] 向氩气下 Schlenk 管中的 5-氯-9-异丙基-苯并降冰片烯 [顺式富集 91 : 9; 化合物 No. 4. 26, 按照实施例 3 中的描述制备的] (5. 0g, 22. 65mmol)、叔丁醇钠 (3. 591g, 化验为 97%, 36. 2mmol)、醋酸钯 (25. 4mg, 0. 113mmol) 和 1,3-双-(2,6-二异丙基苯基)-氯化咪唑 (48. 1mg, 0. 113mmol) 的混合物中, 加入乙二醇二甲醚 (150ml) 和苯甲胺 (3. 641g, 34mmol)。将混合物在充分搅拌下加热到 105℃, 持续 19 小时。在 Hyflo® 上过滤之后, 将反应混合物倾入水中, 用醚萃取, 用盐水和水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 从而得到粗材料 (8. 53g)。将所述粗材料在乙酸乙酯/己烷 (1 : 9) 中的硅胶上进行纯化, 从而得到橙色油状的期望产物 (6. 28g, 检验为 91%, 产率为 86%)。顺/反比例为 89 : 11 (根据 g. l. c.)。从己烷中进行结晶以进一步进行顺式富集, 获得 3. 04g 无色晶体, m. p. 98-100℃ (顺/反比例为 98. 5 : 1. 5)。

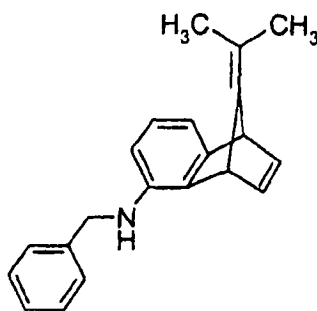
[0390] b) 从 N-苯甲基-5-氨基-9-异亚丙基-苯并降冰片二烯 (化合物 No. 3. 12)

[0391] 将 N-苯甲基-5-氨基-9-异亚丙基-苯并降冰片二烯 (化合物 No. 3. 12, 按照实施例 5 中的描述制备的) (1. 00g, 3. 479mmol) 溶于四氢呋喃 (15ml) 和甲醇 (15ml) 的混合物中, 在 5% Rh/C (400mg) 的存在下在环境温度和 4 巴下, 在 24. 5 小时期间对该混合物进行氢化, 用乙酸乙酯-己烷 (1 : 9) 作流动相在硅胶上进行纯化之后, 除了 5-氨基-5-异丙基-苯并降冰片烯 (11%, 顺/反比例为 87 : 13 (根据 g. l. c.)) 以外, 还得到了晶态固体形式的期望产物 (0. 39g (38%); 顺/反比例为 98 : 2 (根据 g. l. c.))。

[0392] 实施例 5

[0393] N-苯甲基-5-氨基-5-异亚丙基-苯并降冰片二烯 (化合物 No. 3. 12) 的制备

[0394]



[0395] a) (S/C 100, 1mol%的催化剂)

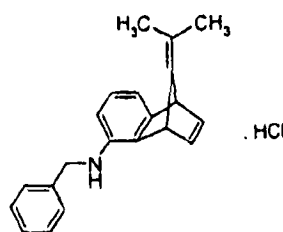
[0396] 向氩气下 Schlenk 管中的 5-氯-9-异亚丙基-苯并降冰片二烯 [化合物 No. 5. 26, 按照实施例 2 中的描述制备的] (1. 0g, 4. 61mmol), 叔丁醇钠 (0. 731g, 检验为 97%, 7. 38mmol)、醋酸钯 (10. 3mg, 0. 046mmol) 和 1,3-双-(2,6-二异丙基苯基)-氯化咪唑 (19. 6mg, 0. 046mmol) 的混合物中, 加入二乙二醇二甲醚 (二甘醇二甲醚) (30ml) 和苯甲胺 (0. 741g, 6. 91mmol)。将混合物在充分搅拌下加热到 140-145℃, 持续 21 小时。在 Hyflo® 上过滤之后, 将反应混合物倾入水中, 用醚萃取, 用盐水和水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 从而得到粗材料 (9. 54g)。将所述粗材料用乙酸乙酯/己烷 (1 : 9) 作流动相在硅胶上通过色谱进行纯化, 从而得到黄色粘性油状的期望产物 (1. 54g, 检验为 84%, 产率为 98%)。

[0397] b) S/C 400 (0.25mol%的催化剂)

[0398] 向氩气下 Schlenk 管中的 5-氯-9-异亚丙基-苯并降冰片二烯 [化合物 No. 5.26, 按照实施例 2 中的描述制备的] (5.0g, 23.07mmol), 叔丁醇钠 (3.548g, 检验为 97%, 36.9mmol)、醋酸钯 (12.9mg, 0.0576mmol) 和 1,3-双-(2,6-二异丙基苯基)-氯化咪唑 (24.5mg, 0.0576mmol) 的混合物中, 加入二乙二醇二甲醚 (二甘醇二甲醚) (150ml) 和苯甲胺 (3.71g, 34.6mmol)。将混合物在充分搅拌下加热到 140-145°C, 持续 24 小时。在 Hyflo® 上过滤之后, 将反应混合物倾入水中, 用醚萃取, 用盐水和水洗涤, 通过硫酸钠干燥。在 2 毫巴和 75°C 下蒸发 2 小时, 从而得到粗材料 (6.75g)。将所述粗材料用乙酸乙酯/己烷 (1:9) 作流动相在硅胶上进行纯化, 从而得到黄色粘性油状的期望产物 (6.27g, 检验为 94%, 产率为 89%)。

[0399] c) N-苯甲基-5-氨基-9-异亚丙基-苯并降冰片二烯盐酸盐的制备

[0400]

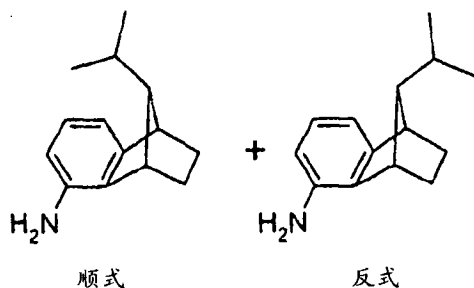


[0401] 在惰性反应器中, 将 5-氯-9-异亚丙基-苯并降冰片二烯 [化合物 No. 5.26, 按照实施例 2 中的描述制备的] (27g, 0.125mol) 溶于二甲苯 (125g) 中, 并且加入叔丁醇钠 (15g, 0.156mol)、醋酸钯 (0.22g, 0.0012mol)、1,3-双-(2,6-二异丙基苯基)-氯化咪唑 (0.53g, 0.0012mol) 和苯甲胺 (20.1g, 0.187mol)。将反应混合物加热到 125°C, 持续 3 小时, 直到反应完成。向反应混合物中加入水并且用 HCl 将 pH 值调节到 6。加入活性炭, 悬浮液澄清并且相分离。蒸除二甲苯, 用己烷替代并且进行漂白土处理。以 HCl 盐的形式分离产物 (18.5g, 通过 HPLC 检验为 94%, 产率为 43%)。

[0402] 实施例 6

[0403] 5-氨基-5-异丙基-苯并降冰片烯 (顺/反混合物, 顺式富集的) (化合物 No. 1.12) 的制备

[0404]



[0405] a) 从 N-苯甲基-5-氨基-5-异丙基-苯并降冰片烯 (顺/反比例 97:3; 化合物 No. 2.12)

[0406] 将 N-苯甲基-5-氨基-5-异丙基-苯并降冰片烯 [顺/反比例 97:3; 化合物 No. 2.12, 按照实施例 4 中的描述制备的] (3.00g, 化验为 97%, 9.98mmol) 溶于甲醇 (30ml) 和四氢呋喃 (20ml) 的混合物中, 在 5% Pd/C (300mg) 的存在下在环境温度下对其进行氢

化超过 20 小时。过滤并蒸发溶剂,从而得到油状的期望苯胺 (2.03g, 通过 g. l. c. 检验为 98%, m. p. 54–56°C, 产率为 98%), 顺 / 反比例为 98 : 2 (根据 g. l. c.)。

[0407] b) 从 N- 苯甲基 -5- 氨基 -9- 异亚丙基 - 苯并降冰片二烯 (化合物 No. 3. 12)

[0408] 将 N- 苯甲基 -5- 氨基 -9- 异亚丙基 - 苯并降冰片二烯 [化合物 No. 3. 12, 按照实施例 5 中的描述制备的] (1.00g, 3.479mmol) 溶于四氢呋喃 (15ml) 和甲醇 (15ml) 的混合物中, 在 5% Pd/C (400mg) 的存在下在环境温度和 4 巴下在 24 小时期间对其进行彻底氢化。用乙酸乙酯 - 己烷 (1 : 9) 作流动相在硅胶上进行纯化后, 得到粘性油状的期望苯胺 (0.61g, 85%); 顺 / 反比例为 74 : 24 (根据 g. l. c.)。

[0409] 在环境温度和 40 巴下进行氢化, 其它条件相同, 以 75 : 25 的顺 / 反比例得到期望的苯胺 (0.67g, 96%)。

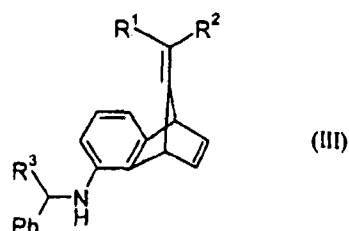
[0410] 在大气压力下进行氢化, 其它条件相同, 以 65% 的产率和 61 : 39 (根据 g. l. c.) 的顺 / 反比例获得化合物 No. 3. 12。

[0411] 在本发明的一个优选实施方式中, 在用于从通式 (III) 化合物制备通式 (I) 化合物的方法中, 所使用的还原剂是钯催化剂存在下的氢气。

[0412] 该优选实施方式能够以简单的方式制备式 (I) 化合物, 其中式 (Ia) 的顺式差向异构体与式 (Ib) 的反式差向异构体的比例被明显地提高了; 通常, 能够获得超过 55 : 45 的顺 / 反比例; 一般能够获得 60 : 40 到 99 : 1 的顺 / 反比例。因此, 该优选实施方式的一个特别的优点是, 能够以简单的方式制备式 I 化合物的混合物, 所述混合物具有顺式差向异构体占优的顺 / 反比例。

[0413] 在该根据本发明方法的优选实施方式中, 将通式 (III) 化合物:

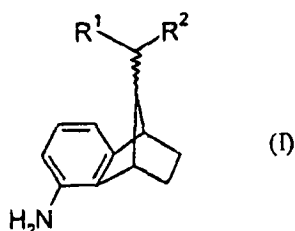
[0414]



[0415] 其中 R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基, R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基, 并且 Ph 是苯基,

[0416] 与氢气在钯催化剂的存在下进行反应, 从而形成通式 (I) 化合物

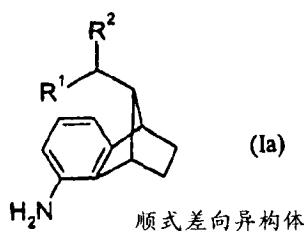
[0417]



[0418] 其中 R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基,

[0419] 并且其中式 (Ia) 的顺式差向异构体

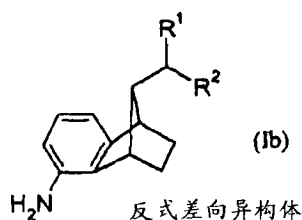
[0420]



[0421] 其中 R^1 和 R^2 如式 (I) 中所定义,

[0422] 与式 (Ib) 的反式差向异构体

[0423]



[0424] 其中 R^1 和 R^2 如式 (I) 中所定义,

[0425] 之间的比例大于 55 : 45。

[0426] 在具体的实施方式中,式 (I) 的化合物是这样制备的,其中式 (Ia) 的顺式差向异构体与式 (Ib) 的反式差向异构体的比例为 75 : 25 到 95 : 5 ;优选为 80 : 20 到 95 : 5 ;更优选为 80 : 20 到 90 : 10。

[0427] 适宜的钨催化剂是,例如,多相钨催化剂,比如钨碳、钨氧化铝、钨二氧化硅、钨碳酸钡、钨硫酸钡、钨碳酸钙、或者均相钨催化剂,比如醋酸钨、氯化钨、氢氧化钨或氧化钨,或者它们的混合物。特别优选的是钨碳。适宜的多相钨催化剂具有不同的含水量,适宜的钨催化剂可以具有最多 80% (w/w) 的含水量。

[0428] 钨催化剂的适宜量是 0.01 到 10mol%,在式 (III) 化合物的基础上计算;优选为 0.1 到 1mol%。

[0429] 反应优选在惰性溶剂中进行。适宜的溶剂是,例如,醇,比如甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇,或者质子惰性溶剂,比如四氢呋喃、叔丁基甲醚、乙酸乙酯、二氧六环或甲苯,以及它们的混合物;特别优选的是乙醇或甲醇。

[0430] 反应温度通常为 0°C 到 80°C,优选范围是 0°C 到 45°C,更优选在 20°C 到 45°C 的范围内,甚至更优选 20°C 到 30°C 的范围内。

[0431] 反应时间通常为 1 到 100 小时,优选为 1 到 24 小时。

[0432] 反应优选在至少 2 巴的压力下进行,更优选的是 2 到 50 巴的压力,甚至更优选 5 到 50 巴的压力。在本发明的一个实施方式中,使用 7 到 20 巴的压力,优选 7 到 15 巴,更优选 8 到 12 巴。

[0433] 在该发明优选实施方式的特定实施方式中,反应是在 0.01 到 10 当量添加剂的存在下进行的,优选为 0.2 到 3 当量。所述当量是以式 (III) 化合物为基础计算的。适宜的添加剂是酸或碱。适宜的酸是无机强酸,例如盐酸或硫酸,或者有机强酸,例如乙酸、甲磺酸或三氟乙酸,或者它们的混合物;优选的是甲磺酸。适宜的碱是有机碱,例如有机氮碱。适宜的有机氮碱是三烷基胺,例如三乙胺、三甲胺、许尼希 (Hünigs) 碱、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉或 N-甲基哌啶。

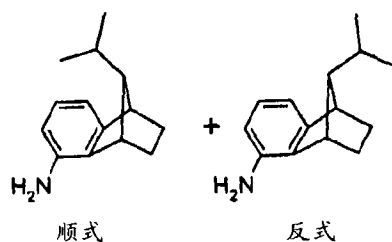
[0434] 在该优选实施方式的一个实施方式中,使用酸作为添加剂。在该优选实方式的另一个实施方式中,使用碱作为添加剂。

[0435] 通过如下实施例的方式,更加详细地解释了根据本发明方法的上述优选实施方式。

[0436] 实施例 7

[0437] 5-氨基-9-异丙基-苯并降冰片烯(顺/反混合物,顺式富集的)(混合物 No. 1. 12) 的制备

[0438]



[0439] a) 在 10 巴下不同添加剂的测试

[0440] 将 500mg (1.7mmol) N-苯甲基-5-氨基-9-异亚丙基-苯并降冰片二烯[化合物 No. 3. 12, 按照实施例 5 中的描述制备的]溶于 5ml 甲醇中,在 5% Pd/C(50mg) 的存在下在环境温度和 10 巴下在 19 小时期间对其进行彻底氢化。由此获得了顺/反-5-氨基-9-异丙基-苯并降冰片烯的混合物。通过气相色谱评价反应产物的成分,差向异构纯度(以%顺式表示)和产率(以%表示)。

[0441]

酸添加剂	%顺式	%产率
0.3 当量的盐酸	81	85
0.75 当量的盐酸	78	89
2 当量的乙酸	78	86
5 当量的乙酸	77	83
2 当量的三氟乙酸	81	91
5 当量的三氟乙酸	82	92
2 当量的甲磺酸	88	97
5 当量的甲磺酸	88	97

[0442] b) 在不同压力下以甲磺酸作为添加剂的测试

[0443] 将 58.8g (200mmol) N-苯甲基-5-氨基-9-异亚丙基-苯并降冰片二烯[化合物 No. 3. 12, 按照实施例 5 中的描述制备的]溶于甲醇中,在 5% Pd/C(1mol%) 的存在下在环境温度下在 3-18 小时期间对其进行彻底氢化。由此获得了顺/反-5-氨基-9-异丙基-苯

并降冰片烯的混合物。分离产物,并且评价差向异构纯度(以%顺式表示),产率(以%表示)以及纯度。

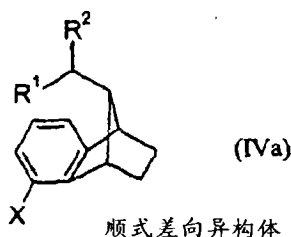
[0444]

压力	%顺式	%产率	%纯度
3 巴	82	94	95
6 巴	83	95	97
12 巴	81	92	92

[0445] 在本发明的又一个优选实施方式中,在用于从通式(VI)化合物制备通式(IV)化合物的方法中,所使用的还原剂是金属催化剂存在下的氢气,所述金属催化剂选自铈、钨和铂。

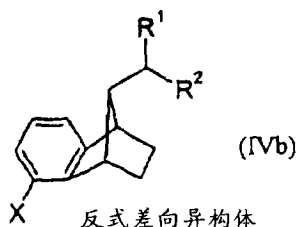
[0446] 该优选实施方式能够以简单的方式制备式(IV)化合物,其中式(IVa)的顺式差向异构体

[0447]



[0448] 与式(IVb)的反式差向异构体

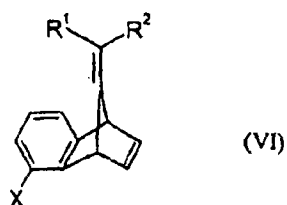
[0449]



[0450] 之间的比例被明显地提高了;通常,能够获得超过 55 : 45 的顺 / 反比例;一般能够获得 60 : 40 到 99 : 1 的顺 / 反比例。因此,该优选实施方式的一个特别的优点是,能够以简单的方式制备式 IV 化合物的混合物,所述混合物具有顺式差向异构体占优的顺 / 反比例。

[0451] 在该根据本发明方法的优选实施方式中,将通式(IV)化合物:

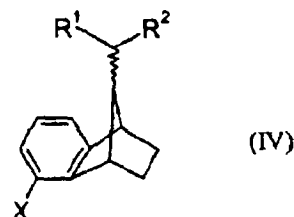
[0452]



[0453] 其中 R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基并且 X 是氯或溴，

[0454] 与氢气在选自铑、钯和铂的催化剂的存在下进行反应，从而形成通式 (IV) 化合物

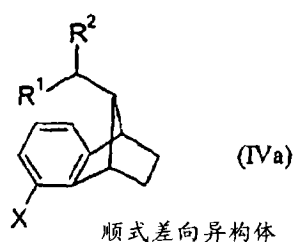
[0455]



[0456] 其中 R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基并且 X 是氯或溴，

[0457] 并且其中式 (IVa) 的顺式差向异构体

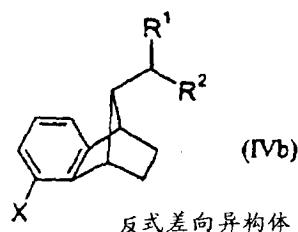
[0458]



[0459] 其中 R^1 、 R^2 和 X 如式 (VI) 中所定义，

[0460] 与式 (IVb) 的反式差向异构体

[0461]



[0462] 其中 R^1 、 R^2 和 X 如式 (VI) 中所定义，

[0463] 之间的比例大于 55 : 45。

[0464] 在具体的实施方式中，式 (I) 的化合物是这样制备的，其中式 (Ia) 的顺式差向异构体与式 (Ib) 的反式差向异构体的比例为 75 : 25 到 98 : 2；优选为 80 : 20 到 95 : 5；更优选为 90 : 10 到 95 : 5。

[0465] 在一个优选实施方式中，X 是氯。

[0466] 适宜的铑催化剂是，例如，铑碳，铑氧化铝或氧化铑 (III)。优选的是铑碳。适宜的钯催化剂是，例如，多相钯催化剂，比如钯碳、钯氧化铝、钯二氧化硅、钯碳酸钡、钯硫酸钡、钯碳酸钙，或者均相钯催化剂，比如醋酸钯、氯化钯、氢氧化钯或氧化钯，或者它们的混合物。特别优选的是钯碳。适宜的铂催化剂是，例如，铂碳或氧化铂 (IV)。特别优选的是铂碳。

[0467] 在该发明优选实施方式的一个实施方式中，催化剂是铑碳。

[0468] 在该发明优选实施方式的另一个实施方式中，催化剂是钯碳。

[0469] 在该发明优选实施方式的一个实施方式中，催化剂是铂碳。

[0470] 催化剂适宜的量是 0.01 到 10mol%，以式 (III) 化合物为基础计算，优选为 0.1 到 1mol%。

[0471] 反应优选在惰性溶剂中进行。适宜的溶剂是，例如，醇，比如甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇，或者质子惰性溶剂，比如四氢呋喃、叔丁基甲醚、乙酸乙酯、二氧六环或甲苯，以及它们的混合物；特别优选的是乙醇或甲醇。

[0472] 反应温度通常为 0℃ 到 80℃，优选范围是 0℃ 到 45℃，更优选在 20℃ 到 45℃ 的范围内，甚至更优选 20℃ 到 30℃ 的范围内。

[0473] 反应时间通常为 1 到 100 小时，优选为 1 到 24 小时。

[0474] 反应优选在至少 2 巴的压力下进行，更优选的是 2 到 50 巴的压力，甚至更优选 5 到 50 巴的压力。在本发明的一个实施方式中，使用 7 到 20 巴的压力，优选 7 到 15 巴，更优选 8 到 12 巴。

[0475] 在该发明优选实施方式的特定实施方式中，反应是在 0.01 到 10 当量添加剂的存在下进行的，优选为 0.2 到 3 当量。所述当量是以式 (III) 化合物为基础计算的。适宜的添加剂是酸或碱。适宜的酸是无机强酸，例如盐酸或硫酸，或者有机强酸，例如乙酸、甲磺酸或三氟乙酸，或者它们的混合物；优选的酸是盐酸、乙酸、甲磺酸或三氟乙酸。适宜的碱是有机碱，例如有机氮碱。适宜的有机氮碱是三烷基胺、例如三乙胺、三甲胺、许尼希 (Hünig) 碱、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉或 N-甲基哌啶。

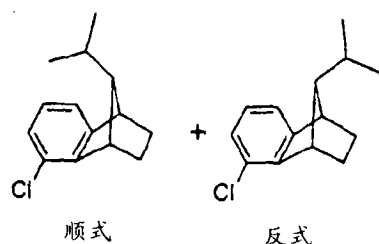
[0476] 在该优选实施方式的一个实施方式中，使用酸作为添加剂。在该优选实施方式的另一个实施方式中，使用碱作为添加剂。

[0477] 通过如下实施例的方式，更加详细地解释了根据本发明方法的上述优选实施方式。

[0478] 实施例 8

[0479] 5-氯-9-异丙基-苯并降冰片烯（顺/反混合物，顺式富集的）（化合物 No. 4.26）的制备

[0480]



[0481] a) 使用 Pd/C 作为催化剂，不使用添加剂

[0482] 将 300mg (1.4mmol) 5-氯-9-异丙基-苯并降冰片二烯（按照实施例 2 中的描述制备的）溶于 3ml 甲醇中，在 5% Pd/C (9mg) 的存在下在环境温度和 10 巴下在 16 小时期间对其进行彻底氢化。由此获得了顺/反-5-氯-9-异丙基-苯并降冰片烯的混合物（差向异构纯度：93% 顺式；产率 85%）。通过气相色谱评价反应产物的成分，差向异构纯度（以 % 顺式表示）和产率（以 % 表示）。

[0483] b) 使用不同添加剂测试 Pd/C

[0484] 将 300mg (1.4mmol) 5-氯-9-异丙基-苯并降冰片二烯（按照实施例 2 中的描述制备的）溶于 3ml 甲醇中，在 5% Pd/C (9mg) 的存在下在环境温度和 10 巴下在 16 小时期

间对其行彻底氢化。由此获得了顺 / 反 -5- 氯 -9- 异丙基 - 苯并降冰片烯的混合物。通过气相色谱评价反应产物的成分,差向异构纯度 (以 % 顺式表示) 和产率 (以 % 表示)。

[0485]

酸添加剂	% 顺式	% 产率
0.5 当量的盐酸	92	89
2 当量的甲磺酸	92	89
2 当量的乙酸	94	80

[0486] c) 使用不同添加剂测试 Pt/C

[0487] 将 300mg (1.4mmol) 5- 氯 -9- 异亚丙基 - 苯并降冰片二烯 (按照实施例 2 中的描述制备的) 溶于 3ml 甲醇中,在 5% Pt/C (15mg) 的存在下在环境温度和 10 巴下在 16 小时期间对其进行彻底氢化。由此获得了顺 / 反 -5- 氯 -9- 异丙基 - 苯并降冰片烯的混合物。通过气相色谱评价反应产物的成分,差向异构纯度 (以 % 顺式表示) 和产率 (以 % 表示)。

[0488]

酸添加剂	% 顺式	% 产率
0.5 当量的盐酸	94	95
酸添加剂	% 顺式	% 产率
2 当量的甲磺酸	94	94
2 当量的乙酸	94	94
2 当量的三氟乙酸	94	94