(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101253144 B
(45)授权公告日 2011.11.23

(21)申请号 200680031834.2
(22)申请日 2006.08.28
(30)优先权数据
1416/05 2005.08.30 CH
(85)PCT申请进入国家阶段日
2008.02.29
(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2006/008398 2006.08.28
(87)PCT申请的公布数据
WO2007/025693 EN 2007.03.08
(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·沃尔特 C·科西
J·艾伦弗兰德 H·托布勒
(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
代理人 张敏
(51)Int.Cl.
C07C 209/62(2006.01)
C07C 209/10(2006.01)
C07C 211/45(2006.01)
C07C 211/48(2006.01)
(56)对比文件
CN 1639128 A,2005.07.13, 全文.
审查员 王博

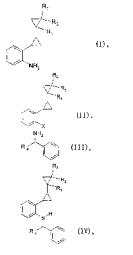
权利要求书 2 页 说明书 17 页

(54)发明名称

苯胺的制备方法

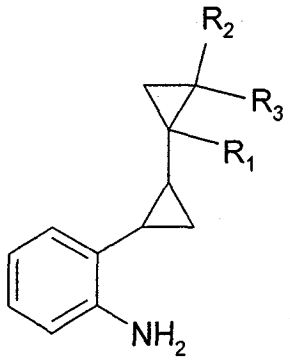
(57)摘要

本发明涉及制备下式化合物的方法，其中R_1、R_2和R_3各自独立的是氢或C_1-C_4烷基，该方法包括：a)在碱和催化数量的至少一种钯配合物的存在下，式(II)的化合物，其中R_1、R_2和R_3如式(I)所定义，X是溴或氯，与式(III)的化合物反应，其中R_4是氢或C_1-C_4烷基，形成式(IV)的化合物，其中R_1、R_2、R_3和R_4如式(I)所定义，和b)使用还原剂，将那些化合物转化为式(I)的化合物。



CN 101253144 B

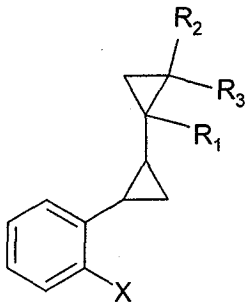
1. 制备式 I 化合物的方法



(I),

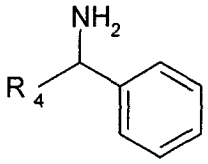
其中 R_1、R_2 和 R_3 各自独立的是氢或 C_1-C_4 烷基，该方法包括：

a) 使式 II 的化合物，



(II),

其中 R_1、R_2 和 R_3 如式 I 所定义以及 X 是氯，与式 III 的化合物，

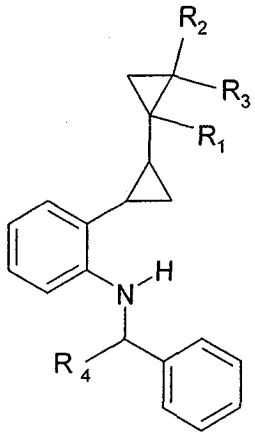


(III),

其中 R_4 是氢或 C_1-C_4 烷基，

在碱和催化量的至少一种钯配合物的存在下进行反应，其中钯配合物包括至少一个配体，所述配体选自三叔丁基－膦、四氟硼酸三叔丁基－鏻、2-二环己基膦基-(N,N-二甲基氨基)-1,1'-联苯和 1,3-二(2,6-二异丙基苯基)咪唑鎓盐氯化物，

形成式 IV 的化合物，



(IV),

其中 R_1、R_2 和 R_3 如式 I 所定义以及 R_4 如式 III 所定义；和

b) 使用还原剂，将该化合物转化为式 I 的化合物。

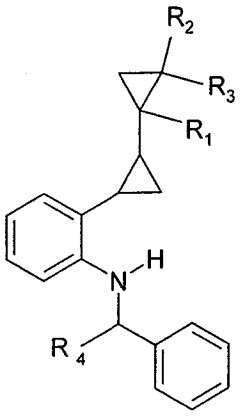
2. 按照权利要求 1 的方法，其中所述钯配合物包括至少一个配体，所述配体选自 2- 二环己基膦基 -(N,N- 二甲基氨基)-1,1'- 联苯和 1,3- 二 (2,6- 二异丙基苯基) 咪唑 **鎓**盐氯化物。

3. 按照权利要求 1 的方法，其中所述钯配合物是选自下列的化合物：萘醌 -1,3- 二 (2,6- 二异丙基苯基) 咪唑 -2- 亚基 - 钯、二乙烯基 - 四甲基硅氧烷 -1,3- 二 (2,6- 二异丙基苯基) 咪唑 -2- 亚基 - 钯、1,3- 二 (2,6- 二异丙基苯基) 咪唑 -2- 亚基 - 二氯化钯和 1,3- 二 (2,6- 二异丙基苯基) 咪唑 -2- 亚基 - 二乙酸钯。

4. 按照权利要求 3 的方法，其中钯配合物是萘醌 -1,3- 二 (2,6- 二异丙基苯基) 咪唑 -2- 亚基 - 钯。

5. 按照权利要求 5 的方法，其中以相对于式 II 化合物的 0.01mol％至 0.5mol％使用所述配体。

6. 式 IV 的化合物



(IV)，

其中 R_1、R_2、R_3 和 R_4 各自独立的是氢或 C_1-C_4 烷基。

7. 按照权利要求 6 的式 IV 的化合物，其中 R_4 是氢。

苯胺的制备方法

[0001] 本发明涉及邻位联环丙烷取代的卤代苯的胺化方法，以及该方法的中间体。

[0002] 邻位联环丙烷－取代的伯苯胺，例如 2-联环丙烷-2-基－苯胺，是制备例如描述在例如 WO 03/074491 中的那些杀菌剂的有价值的中间体。

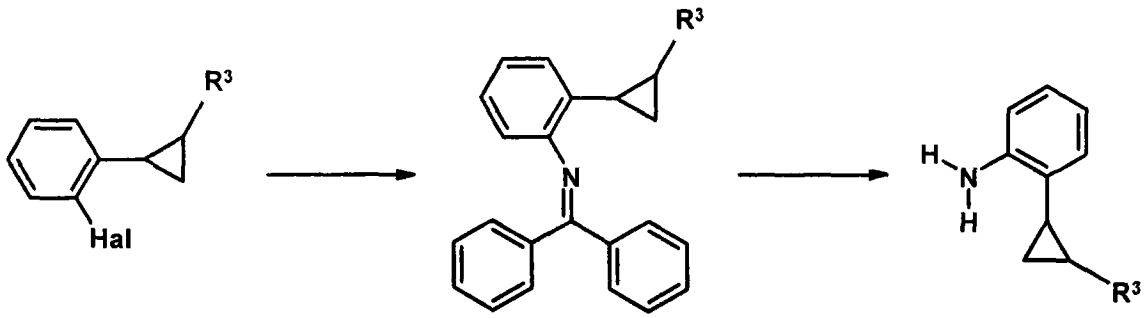
[0003] 一般地说，苯胺可以利用钯催化的交叉耦合反应由卤代苯制备。这种钯－催化的交叉耦合反应描述在下面的综述性的论文中：Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis,Vol.1,1051-1096,2002；Journal of Organometallic Chemistry,576,125-146,1999 and Journal of Organometallic Chemistry,653,69-82,2002。钯催化交叉耦合的基本缺陷是不可能直接制备伯苯胺。

[0004] 因此，当使用钯催化交叉耦合时，伯苯胺只好由相应的卤代苯在包括至少两步的合成方法中制备。

[0005] 使用亚胺作为亲核物质来制备邻位联环丙烷取代的伯苯胺的这种两步方法描述在 WO 03/074491 中（参见反应路线 1）。

[0006] 反应路线 1：

[0007]



[0008] 按照 WO 03/074491，式 (A) 的取代的 2-(2-卤代苯基）环丙烷，其中 Hal 是溴或碘，R^3 除了别的以外是未取代或取代的环丙基，在两步反应中被胺化形成相应的 2-(2-氨基苯基）环丙烷 (C)。为了此目的，首先加入二苯甲酮亚胺、叔丁醇钠、三（二亚苄基－丙酮）二钯 (Pd_2dba_3) 和消旋的 2,2'－二（二苯基膦）-1,1'－联萘（“BINAP”）。在第二反应步骤中，得到的亚胺 (B) 与例如羟胺和乙酸钠反应，形成相应的 2-(2-氨基苯基）二环丙烷 (C)。作为其它的钯配体，在 WO 03/074491 中推荐了 1,1'－二（二苯基膦基）二茂铁（“dppf”）。

[0009] 该反应过程描述在 WO 03/074491 中，只用于溴－或碘苯，不是氯苯。已经发现，描述在 WO 03/074491 中的反应方法不太适合于将较小反应性但更经济的 2-(2-氯苯基）环丙烷进行高产率的亚胺化。

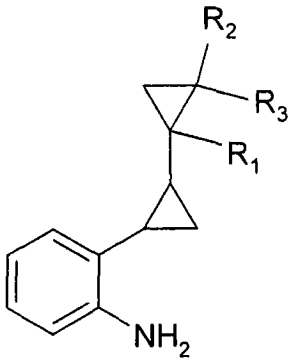
[0010] 描述在 WO 03/074491 中的用于制备伯苯胺的反应方法，不适于大规模制备邻位联环丙烷取代的伯苯胺，这是因为二苯甲酮亚胺的成本高。

[0011] 因此，本发明的问题是提供制备邻位联环丙烷取代的伯苯胺的新方法，其避免了以上所述已知方法的缺陷，并且使得可以以经济合理的成本和容易控制的方式、以高产率

和优质地制备这些化合物。

[0012] 本发明相应地涉及一种式 I 化合物的制备方法：

[0013]

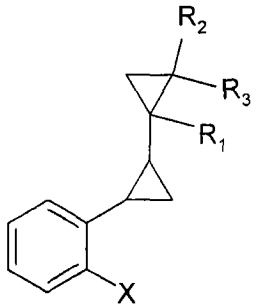


(I),

[0014] 其中 R_1、R_2 和 R_3 各自独立的是氢或 C_1-C_4 烷基，该方法包括：

[0015] a) 使式 II 的化合物，

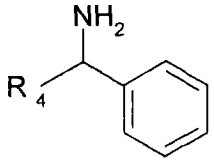
[0016]



(II),

[0017] 其中 R_1、R_2 和 R_3 如式 I 所定义，X 是溴或氯，与式 III 的化合物，

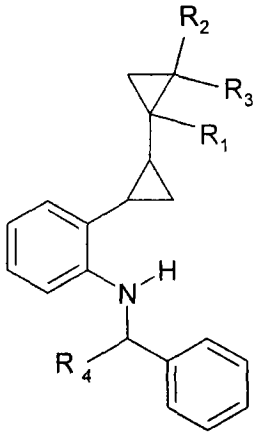
[0018]



(III),

[0019] 其中 R_4 是氢或 C_1-C_4 烷基，在碱和催化量的至少一种钯配合物的存在下进行反应，形成式 IV 的化合物，

[0020]



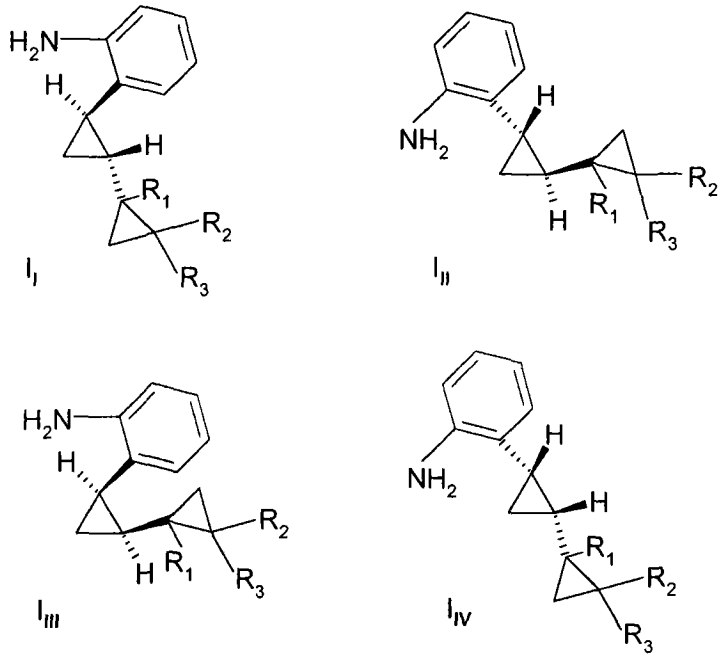
(IV),

[0021] 其中 R_1、R_2、R_3 和 R_4 各自独立的是氢或 C_1-C_4 烷基；和

[0022] b) 使用还原剂，将该化合物转化为式 I 的化合物。

[0023] 式 I 的化合物存在各种立体异构形式，其以式 I_I、I_{II}、I_{III} 和 I_{IV} 的形式描述：

[0024]



[0025] 按照本发明的方法包括制备式 I_I、I_{II}、I_{III} 和 I_{IV} 的那些立体异构形式，其中 R_1、R_2 和 R_3 如式 I 所定义，和制备任一比例的那些立体异构形式的混合物。

[0026] 按照本发明的方法更适合于式 I 化合物的制备，其中 R_1 是氢或 C_1-C_4 烷基，R_2 和 R_3 是氢。

[0027] 按照本发明的方法更适合式 I 化合物的制备，其中 R_1 是氢或甲基，R_2 和 R_3 是氢。

[0028] 按照本发明的方法特别适合式 I 化合物的制备，其中 R_1、R_2 和 R_3 是氢。

[0029] 式 II 的化合物，其中 X 是溴，优选用于按照本发明的方法。

[0030] 式 II 的化合物，其中 X 是氯，优选用于按照本发明的方法。

[0031] 方法步骤 a)：

[0032] 在方法步骤 (a) 中使用的钯配合物是由钯前体物和至少一个合适的配体形成的。在方法步骤 (a) 中，优选钯配合物复合物以溶解形式的钯配体复合物存在。

[0033] 在本发明的上下文中，应该特别地理解钯配合物包括由环状有机钯化合物（所谓的“环钯 (palladacycle)”）和仲膦组成的化合物。

[0034] 在方法步骤 (a) 中，钯配合物可以作为已经形成的配合物使用，或在方法步骤 (a) 中原位形成。

[0035] 为了形成钯配合物，使钯前体物与至少一个合适的配体反应。如果不完全反应，可能是较小量的钯前体物或配体不溶于反应混合物。

[0036] 合适的钯前体物是乙酸钯、二氯化钯、二氯化钯溶液、三（二亚苄基-丙酮）二钯或二（二亚苄基-丙酮）钯、四（三苯基膦）钯、钯碳、二氯双（苄腈）钯、二（三-叔丁基膦）钯或三（二亚苄基-丙酮）二钯和二（三-叔丁基膦）钯的混合物。

[0037] 合适的配体是叔膦配体、N- 杂环卡宾配体或次膦酸配体。

[0038] 在本发明的上下文中，叔膦配体被再分为单齿叔膦配体和二齿叔膦配体。应该将“单齿配位体”理解为能够占据钯核的一个配位点的配体。应该将“二齿配位体”理解为能

够占据钯核的两个配位点的配体，并因此能够螯合钯原子或钯离子。

[0039] 叔膦配体的例子是：

[0040] (A) 单齿叔膦配体：

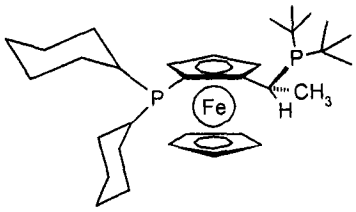
[0041] 三叔丁基-膦、三叔丁基-鏻四氟硼酸盐（“$P(tBu)_3HBF_4$”）、三-邻甲苯基-膦（“$P(oTol)_3$”）、三-环己基-膦（“$P(Cy)_3$”）、2-二-叔丁基-膦基-1,1’-联苯（“$P(tBu)_2BiPh$”）、2-二环己基-膦基-1,1’-联苯（“$P(Cy)_2BiPh$”）或2-二环己基膦基-2’,4’,6’-三异丙基-1,1’-联苯（“x-Phos”）、叔丁基-二-1-金刚烷基-膦（“$P(tBu)(Adam)_2$”）；或

[0042] (B) 二齿叔膦配体：

[0043] (B1) 二膦配体：

[0044] (B1.1)：二茂铁基二膦配体，例如R(-)-二-叔丁基-[1-[(S)-2-(二环己基氧膦基)二茂铁基]乙基]膦（“Josiphos 1”）

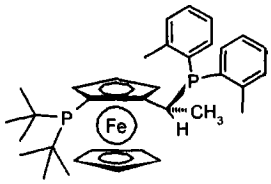
[0045]



[0046] (R)-1-[(S)-2-(二环己基-膦基)二茂铁基]乙基-二-叔丁基膦

[0047] 消旋的二-叔丁基-[1-[2-(二环己基氧膦基)二茂铁基]乙基]膦（“消旋的Josiphos 1”），(R)-1-((S)-2-(二-叔丁基膦基)二茂铁基)乙基-二-邻甲苯基膦（“Josiphos 2”）

[0048]



[0049] (R)-1-[(S)-2-(二-叔丁基-膦基)二茂铁基]乙基-二-邻甲苯基膦，

[0050] 消旋的1-(2-(二-叔丁基膦基)二茂铁基)乙基-二-邻甲苯基膦（“消旋的Josiphos 2”）、1,1’-二(二苯基膦基)二茂铁（“dppf”）、1,1’-二(二-叔丁基膦基)-二茂铁、R-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基-二环己基膦、消旋的1-[2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基-二环己基膦、R-1-[(S)-2-(2’-二苯基-膦基苯基]二茂铁基)乙基-二-叔丁基膦，或

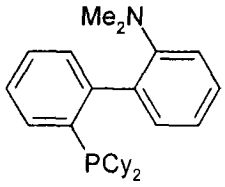
[0051] (B1.2)：联萘二膦配体例如，诸如2,2’-二(二苯基膦基)-1,1’-联萘（“BINAP”）、R-(+)-2,2’-二(二-对甲苯基膦基)-1,1’-联萘（“Tol-BINAP”）、消旋的2,2’-二(二-对甲苯基膦基)-1,1’-联萘（“消旋的Tol-BINAP”）；或

[0052] (B1.3)：9,9-二甲基-4,5-二(二苯基膦基)氧杂蒽（“Xantphos”）；或

[0053] (B2) 氨基膦配体：

[0054] (B2.1)：联苯配体，例如2-二环己基膦基-(N,N-二甲基氨基)-1,1’-联苯（“PCy_2NMe_2BiPh”）

[0055]



PCy_2-NMe_2-BiPh

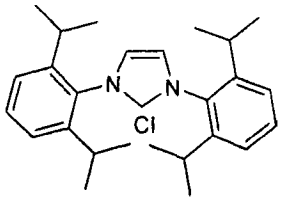
[0056] 2- 二环己基膦基 (N,N- 二甲基氨基)-1,1' - 联苯

[0057] 或 2- 二 - 叔丁基膦基 -(N,N- 二甲基氨基)-1,1' - 联苯 (“P(tBu)$_2$NMe$_2$BiPh”)。

[0058] N- 杂环卡宾配体的例子是 :

[0059] 1,3- 二 (2,6- 二异丙基苯基) 咪唑鎓盐氯化物 (“I-Pr”)

[0060]



I-Pr

[0061] 1,3- 二 (2,6- 二异丙基苯基) 咪唑鎓盐氯化物,

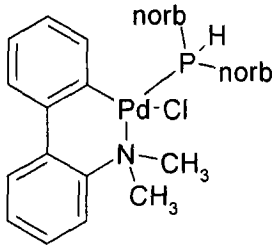
[0062] 1,2- 二 (1- 金刚烷基) 咪唑鎓盐氯化物 (“I-Ad”) 或 1,3- 二 (2,6- 甲基苯基) 咪唑鎓盐氯化物 (“I-Me”)。

[0063] 次膦酸配体的例子是 :

[0064] 二 - 叔丁基 - 氧化膦。

[0065] 基于“环钯”和仲膦的钯配合物的例子是式 A-1 的化合物 :

[0066]

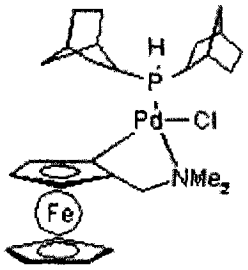


(A-1),

[0067] 其中“norb”是降冰片基。化合物 A-1 描述在 SYNLETT,2549-2552,2004 中,并在其中称为“SK-CC01-A”。

[0068] 基于“环钯”和仲膦的钯配合物的另一个例子是式 A-2 的化合物 :

[0069]



(A-2).

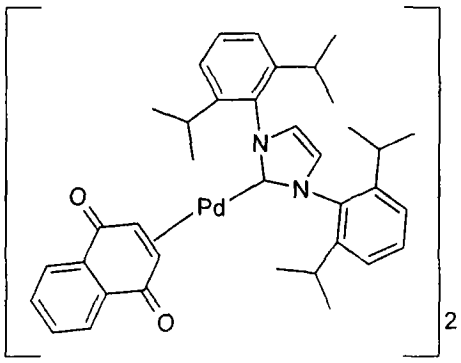
[0070] 化合物 A-2 描述在 SYNLETT,2549-2552,2004 中,并在其中称为“SK-CC02-A”。

[0071] 使用次膦酸配体的钯配合物的例子描述在 Journal of OrganicChemistry,66,8677-8681 中,并在其中称为“POPd”、“POPd2”和“POPD1”。

[0072] 使用 N- 杂环卡宾配体的钯配合物的例子是 :

[0073] 萘醌 -1,3- 二 (2,6- 二异丙基苯基) 咪唑 -2- 亚基 - 钯 (“[Pd-NQ-IPr]$_2$”)

[0074]

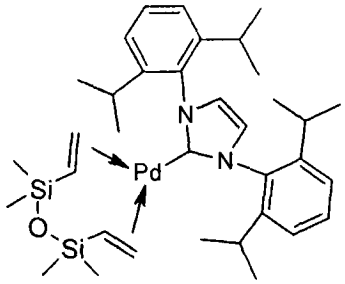


[Pd-NQ-IPr]$_2$

[0075] 萘醌 -1,3- 二 (2,6- 二异丙基苯基) 咪唑 -2- 亚基 - 钯,

[0076] 二乙烯基 - 四甲基硅氧烷 -1,3- 二 (2,6- 二异丙基苯基) 咪唑 -2- 亚基 - 钯 (“Pd-VTS-IPr”)

[0077]

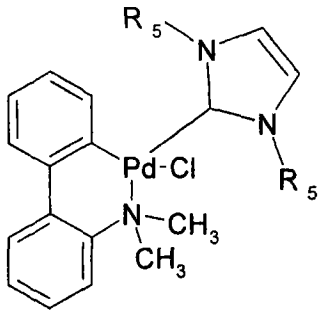


Pd-VTS-IPr

[0078] 二乙烯基 - 四甲基硅氧烷 -1,3- 二 (2,6- 二异丙基苯基) 咪唑 -2- 亚基 - 钯,

[0079] 1,3- 二 (2,6- 二异丙基苯基) 咪唑 -2- 亚基 - 二氯化钯 (“Pd-Cl-IPr”)、1,3- 二 (2,6- 二异丙基苯基) 咪唑 -2- 亚基 - 二乙酸钯 (“Pd-OAc-IPr”)、烯丙基 -1,3- 二 (2,6- 二异丙基苯基) 咪唑 -2- 亚基 - 氯化钯 (“Pd-Al-Cl-IPr”) 或式 A-3 的化合物 :

[0080]



(A-3),

[0081] 其中 R_5 是 2,6- 二异丙基苯基或 2,4,6- 三甲基苯基。$[Pd\text{-}NQ\text{-}IPr]_2$、Pd-VTS-IPr、Pd-Cl-IPr 和 Pd-Al-Cl-IPr 描述在 Organic Letters,4,2229-2231,2002 和 SYNLETT,275-278,2005 中。式 A-3 的化合物描述在 Organic Letters,5,1479-1482,2003 中。

[0082] 一种钯配合物或钯配合物的混合物可以在按照本发明的方法中使用。

[0083] 为了形成钯配合物,优选使用乙酸钯、三(二亚苄基-丙酮)二钯、二(二亚苄基-丙酮)钯、二氯化钯溶液或三(二亚苄基-丙酮)二钯和二(三-叔丁基膦)钯的混合物作为钯前体物。特别优选使用乙酸钯或二氯化钯。

[0084] 使用至少一个配体来形成钯配合物。

[0085] 优选使用包括至少一个配体的钯配合物,所述配体选自单齿叔膦配体、二齿叔膦配体和 N- 杂环卡宾配体。

[0086] 优选使用包括至少一个配体的钯配合物,所述配体选自 N- 杂环卡宾配体、单齿叔膦配体和二齿叔膦配体,其中所述二齿叔膦配体选自二茂铁基二膦配体、联萘二膦配体和氨基膦配体。

[0087] 优选使用包括至少一个配体的钯配合物,所述配体选自三叔丁基-膦、$P(tBu)_3HBF_4$、$P(oTol)_3$、$P(Cy)_3$、$P(tBu)_2BiPh$、$P(Cy)_2BiPh$、x-Phos、$P(tBu)(Adam)_2$、Josiphos 1、消旋的 Josiphos 1、Josiphos 2、消旋的 Josiphos 2、dppf、1,1'-二(二-叔丁基膦基)二茂铁、R-1-[(S)-2-(二苯基膦基)-二茂铁基]乙基-二环己基膦、消旋的 1-[2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基-二环己基膦、R-1-[(S)-2-(2'-二苯基膦基苯基]二茂铁基)乙基-二-叔丁基膦、BINAP、Tol-BINAP、消旋的 Tol-BINAP、Xantphos、PCy_2NMe_2BiPh、$P(tBu)_2NMe_2BiPh$、I-Pr、I-Ad 和 I-Me,或式 A-3 的钯配合物,其中 R_5 是 2,6- 二异丙基苯基或 2,4,6- 三甲基苯基。

[0088] 优选使用包括至少一个配体的钯配合物,所述配体选自三叔丁基-膦、$P(tBu)_3HBF_4$、$P(tBu)_2BiPh$、$P(Cy)_2BiPh$、x-Phos、Josiphos 1、消旋的 Josiphos 1、Josiphos 2、消旋的 Josiphos 2、PCy_2NMe_2BiPh 和 I-Pr。

[0089] 优选使用包括至少一个配体的钯配合物,所述配体选自三叔丁基-膦、$P(tBu)_3HBF_4$、$P(tBu)_2BiPh$、$P(Cy)_2BiPh$、x-Phos、PCy_2NMe_2BiPh 和 I-Pr。

[0090] 优选使用包括至少一个配体的钯配合物,所述配体选自三叔丁基-膦、$P(tBu)_3HBF_4$、PCy_2NMe_2BiPh 和 I-Pr。

[0091] 优选使用包括配体三叔丁基-膦或 $P(tBu)_3HBF_4$ 的钯配合物。

[0092] 优选使用包括配体 PCy_2NMe_2BiPh 的钯配合物。

[0093] 优选使用包括配体 I-Pr 的钯配合物。

[0094] 优选使用包括至少一个选自 Josiphos 1 和消旋 Josiphos 1 的配体的钯配合物。

[0095] 优选使用包括配体消旋 Josiphos 1 的钯配合物。

[0096] 在本发明方法中，以催化量使用钯配合物、钯前体物和 / 或配体。

[0097] 优选，相对于式 II 的化合物，以 1 ： 10 至 1 ： 10000 的比例使用钯配合物，特别是从 1 ： 100 至 1 ： 1000 的比例。

[0098] 优选，相对于式 II 的化合物，以 1 ： 10 至 1 ： 10000 的比例使用钯前体物，特别是从 1 ： 100 至 1 ： 1000 的比例。

[0099] 优选，相对于式 II 的化合物，以 1 ： 10 至 1 ： 10000 的比例使用配体，特别是从 1 ： 100 至 1 ： 1000 的比例。

[0100] 在本发明的反应中，优选使用其中 R_4 是氢的式 III 化合物（苄胺）作为式 III 的化合物。

[0101] 相对于式 II 的化合物，优选以等摩尔量或过量使用式 III 的化合物。该反应的式 III 化合物的合适量是例如 1 至 3 当量，特别是 1 至 2 当量。

[0102] 合适的碱是例如醇化物，例如叔丁醇钠、叔丁醇钾、甲醇钠或乙醇钠，或无机碱，例如碳酸盐，例如 K_2CO_3、Na_2CO_3 或 Cs_2CO_3，氢氧化物，例如 NaOH 或 KOH，或磷酸盐，例如 K_3PO_4 ；优选醇化物，特别优选叔丁醇钠。

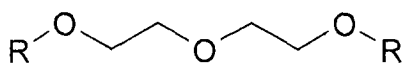
[0103] 当 NaOH 或 KOH 用作碱时，可以使用相转移催化剂，例如溴化十六烷基三甲基铵。

[0104] 用于该反应的碱的合适量是例如 1 至 3 当量，特别是 1 至 2 当量。

[0105] 本发明的反应可以在惰性溶剂中进行。

[0106] 在本发明的一个实施方案中，按照本发明的反应是在惰性溶剂中进行的。合适的溶剂是例如式 V 的化合物，

[0107]



(V)，

[0108] 其中 R 是 C_1-C_6 烷基，优选甲基 ；二甲氧基乙烷 ；叔丁基甲醚 ；戊烷 ；己烷 ；环己烷 ；四氢呋喃 ；二噁烷 ；甲苯 ；二甲苯或三甲苯，例如均三甲苯 ；以及其混合物。优选的溶剂是二甲氧基乙烷或二甲苯。

[0109] 在该实施方案中，优选所述惰性溶剂不含水。

[0110] 在本发明的进一步实施方案中，所述反应是在没有溶剂的情况下进行的。在该实施方案中，相对于式 II 的化合物，优选过量使用式 III 的化合物。

[0111] 按照本发明的反应是在室温或高温下进行的，优选温度范围从 50℃至 180℃，特别是温度范围从 50℃至 100℃。

[0112] 按照本发明的反应可以在常压、高压或减压下进行。在一个实施方案中，按照本发明的反应是在常压下进行的。

[0113] 按照本发明的反应的反应时间通常从 1 至 48 小时，优选从 4 至 30 小时，特别是从 4 至 18 小时。

[0114] 按照本发明的反应可以在惰性气氛中进行。例如，氮气或氩气用作惰性气体。

[0115] 在按照本发明反应的一个实施方案中，反应是在氮气氛中进行的。

[0116] 方法步骤 b) ：

[0117] 对于方法步骤 b)，在金属催化剂的存在下，合适的还原剂是例如氢气。

[0118] 适于该反应的还原剂的量是例如从 1 至 5 当量，特别是从 1 至 1.3 当量。

[0119] 合适的金属催化剂是，例如钯催化剂，例如碳载钯催化剂，或铑催化剂；特别优选钯催化剂。

[0120] 适于该反应的金属催化剂的量是催化量，例如从 0.001 至 0.5 当量，特别是从 0.01 至 0.1 当量。

[0121] 优选所述反应是在惰性溶剂的存在下进行的。合适的溶剂是，例如醇，例如甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇，或质子惰性溶剂，例如四氢呋喃、叔丁基甲醚、二噁烷、乙酸乙酯或二甲氧基乙烷，以及其混合物；特别优选四氢呋喃。

[0122] 温度通常从 0℃至 80℃；优选 0℃至 25℃的范围；特别优选在室温下进行该反应。

[0123] 这种反应的反应时间通常从 1 至 48 小时，优选从 1 至 6 小时。

[0124] 按照本发明的反应可以在常压、高压或减压下进行。在一个实施方案中，按照本发明的反应是在常压下进行的。

[0125] 如果选择合适的反应条件，在反应步骤 a) 中获得的式 IV 的化合物可以直接反应形成式 I 的化合物，而不用分离中间体。

[0126] 按照本发明的方法特别适于制备式 I 的化合物，其中 R_1、R_2 和 R_3 各自独立的是氢或 C_1-C_4 烷基，通过

[0127] a) 在叔丁醇钠和催化量的至少一种钯配合物的存在下，其中钯配合物包括至少一个配体，所述配体选自三叔丁基 - 膦、四氟硼酸三叔丁基鏻、2- 二环己基膦基 -(N, N- 二甲基氨基)-1,1' - 联苯和 1,3- 二 (2,6- 二异丙基苯基) 咪唑鎓盐氯化物，式 II 的化合物，其中 R_1、R_2 和 R_3 各自独立的是氢或 C_1-C_4 烷基且 X 是氯，与苄胺反应，形成式 IV 的化合物，其中 R_1、R_2、R_3 和 R_4 各自独立的是氢或 C_1-C_4 烷基，和

[0128] b) 在金属催化剂的存在下，使用氢气将后者化合物转化为式 I 的化合物。

[0129] 式 I 的化合物，其中 R_1 是氢或甲基以及 R_2 和 R_3 是氢，特别适于该实施方案。

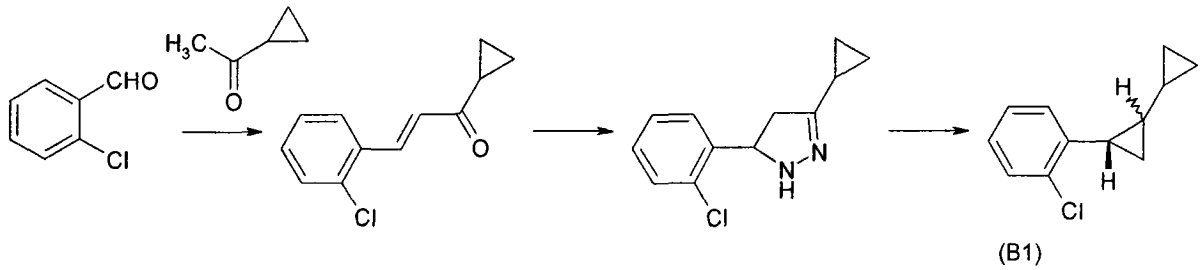
[0130] 式 I 的化合物，其中 R_1、R_2 和 R_3 是氢，特别适于该实施方案。

[0131] 式 II 的化合物，其中 X 是溴，通常是已知的并且可以按照 WO03/074491 描述的方法制备。

[0132] 式 II 的化合物，其中 X 是氯，可以按照类似于 WO 03/074491 中对于制备其中 X 是溴的相应式 II 化合物的所描述的方法来制备。例如，式 II 的化合物，其中 R_1、R_2 和 R_3 是氢且 X 是氯 (化合物 B1)，可以如反应路线 1 所示和下列实施例 A1-A3 所说明的方法来制备：

[0133] 反应路线 2：

[0134]



(B1)

[0135] 制备实施例 A1：3-(2- 氯苯基)-1- 环丙基 - 丙烯酮的制备：

[0136] 将 67 克 30％氢氧化钠溶液与 350 毫升水和 97.5 克 (1.1 摩尔) 环丙基甲基酮混

合，并加热到 90℃，同时搅拌。将 143.5 克（1 摩尔）2- 氯 - 苯甲醛滴加入到所得到的混合物中，并进行搅拌 5 小时。在搅拌期间，2 小时之后和进一步 3 小时之后，各加入 2 毫升环丙基甲基酮。总反应时间 6 小时之后，进行冷却到 50℃。过滤反应混合物，分离各相。浓缩有机相。获得 188.6 克黄色油形式的 3-(2- 氯苯基)-1- 环丙基 - 丙烯酮。

[0137] ^{1}H NMR($CDCl_3$) :0.95-1.04(m,2H) ;1.16-1.23(m,2H) ;2.29-2.37(m,1H) ;6.83(d, J = 15Hz) ;7.27-7.35(m,2H) ;7.40-7.47(m,1H) ;8.03(d, J = 15Hz)

[0138] 制备实施例 A2 :5-(2- 氯苯基)-3- 环丙基 -4,5- 二氢 -1H- 吡唑的制备 :

[0139] 将 250 克乙醇加入到 188.6 克按照 A1 制备的 3-(2- 氯苯基)-1- 环丙基 - 丙烯酮（1 摩尔）中。在 20℃，滴加入 53 克（1.05 摩尔）水合肼，同时搅拌。在 70℃搅拌反应混合物 2 小时。然后将反应混合物冷却到 50℃。加入 5.5 克草酸二水合物 (0.044 摩尔) 和 20 克乙醇的混合物，由此沉淀出固体。将反应混合物冷却至 25℃，通过多孔玻璃吸滤器过滤，用 50 克乙醇洗涤。获得黄色滤液，使用旋转蒸发器在 60℃和 20mbar 以下进行蒸发浓缩，形成黄色油。获得黄色油形式的主要成分为 5-(2- 氯苯基)-3- 环丙基 -4,5- 二氢 -1H- 吡唑的 201.5 克异构混合物。

[0140] 制备实施例 A3 :2-(2- 氯苯基) 联环丙烷的合成 :

[0141] 在 190℃，在 2 小时期间内，向 50 克 (0.36 摩尔) 碳酸钾的 600 克乙二醇溶液中加入 201.5 克按照 A2 所描述制备的 5-(2- 氯苯基)-3- 环丙基 -4,5- 二氢 -1H- 吡唑。然后在 190℃搅拌 2 小时。停止放出气体，显示反应结束。然后将反应混合物冷却至 100℃，由此出现相分离，分离出上部产物相。获得 158 克 2-(2- 氯苯基) 联环丙烷粗品，可以将其进一步纯化，例如蒸馏。

[0142] ^{1}H NMR($CDCl_3$) :0.0-1.13(m,8H) ;1.95-2.02(m,0.63H, 反式异构体) 和 2.14-2.22(m,0.37H, 顺式异构体) ;6.88-6.94(m) ;7.05-7.24(m) ;7.31-7.42(m)

[0143] 在方法步骤 (a) 中使用的钯配合物、钯前体物和配体通常是已知的，并且大部分可以商业购买。

[0144] 式 IV 的化合物是制备式 I 化合物的有价值的中间体，并且是为了本发明而特别开发的。本发明因此也与其有关。

[0145] 将使用下列实施例更详细地说明本发明 :

[0146] 实施例 P1 :苄基 (2- 联环丙烷 -2- 基 - 苯基) 胺的制备 :

[0147] 将 3 克 2-(2- 氯苯基) 联环丙烷 (15.6mmol, 反式 / 顺式的比例大约 2 ： 1)、2.5 克苄胺 (23.4mmol)、2.4 克叔丁醇钠 (25mmol)、35 毫克乙酸钯 (II)(0.16mmol) 和 60 毫克 R(-)- 二 - 叔丁基 -[1-[(S)-2-(二环己基膦烷基 (phosphanyl))- 二茂铁基] 乙基] 膦 (0.11mmol) 溶于 30 毫升二甲氧基乙烷中。将反应混合物加热至溶剂的回流温度，搅拌 24 小时。冷却后，加入乙酸乙酯，用水洗涤有机相。使用水喷真空来除去溶剂，干燥残余物。用硅胶柱色谱纯化产物 (洗脱液 :乙酸乙酯 / 己烷 1 ： 15)。获得棕色油形式的 3.58 克苄基 (2- 联环丙烷 -2- 基 - 苯基) 胺 (理论量的 87％)(反式 / 顺式的比例大约 2 ： 1)。

[0148] 实施例 P2 :苄基 (2- 联环丙烷 -2- 基 - 苯基) 胺的制备 :

[0149] 将 3.7 克 2-(2- 溴苯基) 联环丙烷 (15.6mmol, 反式 / 顺式的比例大约 3 ： 1)、2.0 克苄胺 (18.7mmol)、2.1 克叔丁醇钠 (21.8mmol)、3.5 毫克乙酸钯 (II)(0.016mmol) 和 8.6 毫克 R(-)- 二 - 叔丁基 -[1-[(S)-2-(二环己基膦烷基 (phosphanyl))- 二茂铁基] 乙

基]膦(0.016mmol)溶于30毫升二甲氧基乙烷中。将反应混合物加热至70℃,并搅拌24小时。冷却后,加入乙酸乙酯。用水洗涤有机相。使用水喷真空来除去溶剂,干燥残余物。用硅胶柱色谱纯化产物(洗脱液:乙酸乙酯/己烷1:15)。获得棕色油形式的3.47克苄基(2-联环丙烷-2-基-苯基)胺(理论量的84%)(反式/顺式的比例大约3:1)。

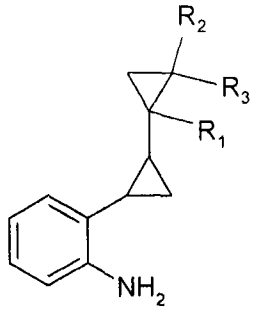
[0150] 实施例P3:2-联环丙烷-2-基-苯胺的制备:

[0151] 将1克苄基(2-联环丙烷-2-基-苯基)胺(3.8mmol,反式/顺式的比例大约3:1)溶于15毫升无水四氢呋喃中。然后加入50毫克钯(5%)/活性碳。然后在室温下进行氢化1小时,同时搅拌。反应完毕后,过滤掉催化剂,使用水喷真空除去溶剂。用硅胶色谱纯化产物(洗脱液:乙酸乙酯/己烷1/15)。获得呈浅褐色液体形式的0.61克2-联环丙烷-2-基苯胺(理论量的92%)(反式/顺式的比例大约3:1)。

[0152] 使用上述实施例,可以制备下列的式I化合物:

[0153] 表1:式I的化合物

[0154]



(I)

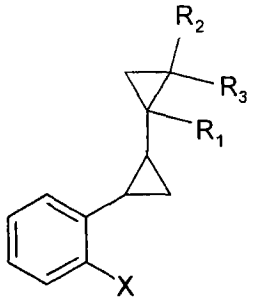
[0155]

化合物编号.	R_1	R_2	R_3
A1	H	H	H
A2	CH_3	H	H
A3	H	CH_3	H
A4	H	H	CH_3
A5	CH_3	CH_3	H
A6	CH_3	H	CH_3
A7	H	CH_3	CH_3
A8	CH_3	CH_3	CH_3

[0156] 下列式II的化合物适合于在本发明的方法中使用。

[0157] 表2:式II的化合物

[0158]



(II)

[0159]

化合物编号	X	R_1	R_2	R_3
B1	Cl	H	H	H
B2	Cl	CH_3	H	H
B3	Cl	H	CH_3	H
B4	Cl	H	H	CH_3
B5	Cl	CH_3	CH_3	H
B6	Cl	CH_3	H	CH_3
B7	Cl	H	CH_3	CH_3
B8	Cl	CH_3	CH_3	CH_3
B9	Br	H	H	H
B10	Br	CH_3	H	H

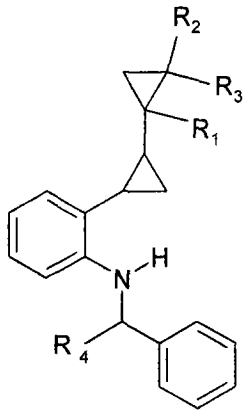
[0160]

化合物编号	X	R_1	R_2	R_3
B11	Br	H	CH_3	H
B12	Br	H	H	CH_3
B13	Br	CH_3	CH_3	H
B14	Br	CH_3	H	CH_3
B15	Br	H	CH_3	CH_3
B16	Br	CH_3	CH_3	CH_3

[0161] 制备式 I 化合物的合适的中间体描述在表 3 中：

[0162] 表 3：式 IV 的中间体

[0163]



(IV)

[0164]

化合物编号	R_1	R_2	R_3	R_4
C1	H	H	H	H
C2	CH_3	H	H	H
C3	H	CH_3	H	H
C4	H	H	CH_3	H
C5	CH_3	CH_3	H	H
C6	CH_3	H	CH_3	H
C7	H	CH_3	CH_3	H
C8	CH_3	CH_3	CH_3	H
C9	H	H	H	CH_3
C10	CH_3	H	H	CH_3
C11	H	CH_3	H	CH_3
C12	H	H	CH_3	CH_3

[0165] 作为本发明所提供内容的结果，可以以高产率和很少的费用将邻位联环丙烷取代的卤代苯胺化。

[0166] 本发明方法的原料化合物非常容易得到，并且容易操作，此外它们的价格也很经济。

[0167] 在按照本发明方法的优选实施方案中，用于所述方法中的钯可以再循环使用。该实施方案形成了本发明方法的变体，从经济观点来说，其特别使人感兴趣。

[0168] 在本发明的一个优选实施方案中，使用其中 X 是氯的式 II 化合物。本发明方法的

优选实施方案的原料化合物特别易得到，并且它们的价格特别经济。因此，该实施方案形成了本发明方法的变体，从经济观点来说，其特别使人感兴趣。

[0169] 然而，已知在钯催化的交叉耦合条件下，该类别的原料化合物（钝化的氯苯底物）特别难以胺化，这是因为，与钝化的溴苯底物相比，氯离去基团具有非常低的反应性。

[0170] 此外，当使用 β 位置具有氢原子的伯烷基胺亲核物质例如式 III 化合物时，产率通常进一步降低。这是由于，首先，在烷基胺亲核物质内可以发生 β 消除副反应，形成亚胺，由芳基卤底物形成未取代的芳基。其次，当使用伯胺亲核物质时，必须考虑进一步胺化为仲芳基胺的后继反应，其可以降低目标伯芳基胺的产率。

[0171] 因此认为，用 β 位置具有氢原子的伯烷基胺亲核物质将钝化的、富含电子的氯苯底物胺化是非常困难的，这是因为降低的反应性和因为副反应和后继反应。在例如上述综述性论文中指出了这些困难。

[0172] 已经意外地发现，具有至少一个配体（选自 N- 杂环卡宾配体、单齿叔膦配体和二齿叔膦配体，所述二齿叔膦配体选自二茂铁基二膦配体和氨基膦配体）的钯配合物特别适于其中 X 是氯的式 II 化合物的胺化。

[0173] 由于这个缘故，为了形成钯配合物，优选使用至少一个配体，所述配体选自 N- 杂环卡宾配体、单齿叔膦配体和二齿叔膦配体，所述二齿叔膦配体选自二茂铁基二膦配体和氨基膦配体。

[0174] 优选使用包括至少一个配体的钯配合物，所述配体选自三叔丁基 - 膦、$P(tBu)_3HBF_4$、$P(tBu)_2BiPh$、$P(Cy)_2BiPh$、x-Phos、Josiphos 1、消旋的 Josiphos 1、Josiphos 2、消旋的 Josiphos 2、PCy_2NMe_2BiPh 和 I-Pr。

[0175] 表 4 和 5 描述了氯苯的胺化反应的产率。

[0176] 表 4 :氯苯的胺化反应的产率。

[0177] 制备 100 毫克 2-(2- 氯苯基）联环丙烷 (0.5mmol)、0.085 毫升苄胺 (0.78mmol)、8 毫克叔丁醇钠 (0.83mmol)、1.2 毫克乙酸钯 (II)(0.005mmol，1 摩尔％）和 0.0035mmol(0.69 摩尔％）配体的混合物。加入 3 毫升二甲氧基乙烷，在 90℃搅拌 16 小时。冷却后，加入 2.5 毫升乙酸乙酯和 3 毫升水，提取有机相。利用气相色谱法来确定反应产物苄基 (2- 联环丙烷 -2- 基 - 苯基）胺的特性和它的产率。

[0178]

钯前体物	mol％	配体	mol％	产率
$Pd(OAc)_2$	1	$P(tBu)_3HBF_4$	0.69	86％
$Pd(OAc)_2$	1	$P(tBu)_2BiPh$	0.69	86％
$Pd(OAc)_2$	1	x-Phos	0.69	92％
$Pd(OAc)_2$	1	Josiphos 1	0.69	92％
$Pd(OAc)_2$	1	Josiphos 2	0.69	90％
$Pd(OAc)_2$	1	PCy_2NMe_2BiPh	0.69	98％

$Pd(OAc)_2$	1	I-Pr	0.69	96%

[0179] 表 5 :氯苯的胺化反应的产率。

[0180] 制备 100 毫克 2-(2- 氯苯基) 联环丙烷 (0.5mmol)、0.085 毫升苄胺 (0.78mmol)、8 毫克叔丁醇钠 (0.83mmol) 和目标钯配合物浓度的钯配合物的混合物。使用文献中已知的方法来制备钯配合物,并将已经形成的钯配合物直接加入到反应混合物中。加入 3 毫升二甲氧基乙烷,在 90℃搅拌 16 小时。冷却后,加入 2.5 毫升乙酸乙酯和 3 毫升水,提取有机相。利用气相色谱法来确定反应产物苄基 (2- 联环丙烷 -2- 基 - 苯基) 胺的特性和它的产率。

[0181]

钯配合物	mol%	产率
Pd-Al-Cl-(I-Pr)	1	96%
Pd-VTS-(I-Pr)	1	96%
$[Pd-NQ-I-Pr]_2$	2	97%
$[Pd-NQ-I-Pr]_2$	0.4	95%

[0182] 在本发明的特别优选实施方案中,使用具有至少一个配体的钯配合物,所述配体选自 N- 杂环卡宾配体、单齿叔膦配体和二齿氨基膦配体。

[0183] 在本发明的这个特别优选实施方案中,可以使其中 X 是氯的式 II 化合物与少量的钯配合物反应,同时保持高产率。结果,显著地降低了催化剂成本。因此该实施方案形成了本发明方法的变体,从经济观点来说,其特别使人感兴趣。

[0184] 本发明的这个特别优选实施方案使得可以以相对于式 II 化合物的 1 ： 10000 至 1 ： 200 的比例使用配体 (或相对于式 II 化合物的从 0.01 摩尔%到 0.5 摩尔%的比例),同时保持高产率。

[0185] 在 Angewandte Chemie International Edition,44,1371-1375,2005 中,描述 Josiphos 1 合适作为邻位甲基 - 取代的氯苯的反应的配体,相对于式 II 的化合物,配体使用范围从 1 ： 1000 至 1 ： 10000。其中描述,当以相对于式 II 化合物的 1 ： 1000 的比例使用 Josiphos 1 时,产率是 97%,当以 1 ： 10000 的比例使用 Josiphos 1 时,产率是 98%。所提及的反应是在氮气氛围下、在手套箱中进行的。手套箱中的反应针对高度敏感的反应物 / 催化剂。对于通常农业化学中所必需的大规模生产,手套箱方法不能形成经济上适宜的制备方法。

[0186] 此外,在手套箱方法中发现的配体 Josiphos 1 的这种性能不能容易地从邻位甲基 - 取代的氯苯复制到邻位联环丙烷取代的氯苯。反而发现,当使用 Josiphos 1 时,即使相对于式 II 化合物以 1 ： 700 的配体量使用,产率也减少到 39% (参见表 6)。当使用 Josiphos 2 时,也发现类似的产率。

[0187] 已经意外地发现,一些钯配合物特别适于本发明的这个实施方案 (参见表 6 和 7)。

[0188] 表 6 :配体量降低的胺化反应产率

[0189] 制备 100 毫克 2-(2- 氯苯基) 联环丙烷 (0.5mmol)、0.085 毫升苄胺 (0.78mmol)、8 毫克叔丁醇钠 (0.83mmol)、0.24 毫克乙酸钯 (II)(0.001mmol,0.2 摩尔 %) 和 0.0007mmol(0.14 摩尔 %) 配体的混合物。加入 3 毫升二甲氧基乙烷,在 90℃搅拌 16 小时。冷却后,加入 2.5 毫升乙酸乙酯和 3 毫升水,提取有机相。利用气相色谱法来确定反应产物苄基 (2- 联环丙烷 -2- 基 - 苯基) 胺的特性和它的产率。

[0190]

钯前体物	mol%	配体	mol%	产率
$Pd(OAc)_2$	0.2	PCy_2NMe_2BiPh	0.14	81%
$Pd(OAc)_2$	0.2	Josiphos 1	0.14	39%
$Pd(OAc)_2$	0.2	Josiphos 2	0.14	28%

[0191] 表 7 :配体量降低的胺化反应产率

[0192] 制备 100 毫克 2-(2- 氯苯基) 联环丙烷 (0.5mmol)、0.085 毫升苄胺 (0.78mmol)、8 毫克叔丁醇钠 (0.83mmol) 和目标钯配合物浓度的钯配合物的混合物。使用文献中已知的方法来制备钯配合物,并将已经形成的钯配合物直接加入到反应混合物中。加入 3 毫升二甲氧基乙烷,在 90℃搅拌 16 小时。冷却后,加入 2.5 毫升乙酸乙酯和 3 毫升水,提取有机相。利用气相色谱法来确定反应产物苄基 (2- 联环丙烷 -2- 基 - 苯基) 胺的特性和它的产率。

[0193]

钯配合物	mol%	产率
$[Pd\text{-}NQ\text{-}I\text{-}Pr]_2$	0.2	90%

[0194] 优选使用包括至少一个配体的钯配合物,所述配体选自三叔丁基 - 膦、$P(tBu)_3HBF_4$、PCy_2NMe_2BiPh 和 I-Pr。

[0195] 优选使用包括至少一个选自 PCy_2NMe_2BiPh 和 I-Pr 配体的钯配合物。

[0196] 优选使用包括配体三叔丁基 - 膦或 $P(tBu)_3HBF_4$ 的钯配合物。

[0197] 优选使用包括配体 PCy_2NMe_2BiPh 的钯配合物。

[0198] 优选使用包括配体 I-Pr 的钯配合物。

[0199] 优选使用选自 Pd-Al-Cl-I-Pr、Pd-VTS-I-Pr 和 $[Pd\text{-}NQ\text{-}I\text{-}Pr]_2$ 作为钯配合物的化合物。

[0200] 优选使用 $[Pd\text{-}NQ\text{-}I\text{-}Pr]_2$ 或 Pd-VTS-(I-Pr) 作为钯配合物。

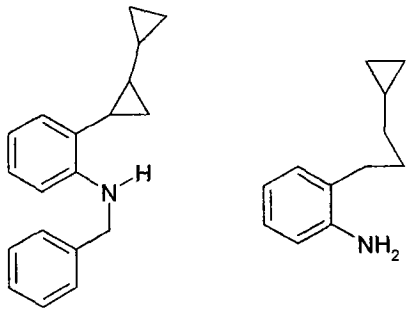
[0201] 优选使用 $[Pd\text{-}NQ\text{-}I\text{-}Pr]_2$ 作为钯配合物。

[0202] 在该特别优选实施方案中,优选以相对于式 II 化合物的 1 ： 10000 至 1 ： 200 的比例使用配体,特别是从 1 ： 1000 至 1 ： 200 的比例,尤其特别是从 1 ： 700 至 1 ： 500 的比例。

[0203] 按照本发明方法制备的邻位联环丙烷取代的苯胺,可以在例如 WO03/074491 中描述的杀菌剂的制备中使用。使用按照本发明的方法,在制备其中 R_1、R_2 和 R_3 是氢的式 I 的

苯胺（化合物 No.A1）过程中，可以形成式 IA（化合物 No.C1）和式 IB 的副产物，并因此也可能在目标最终产物中以杂质形式存在一定量：

[0204]

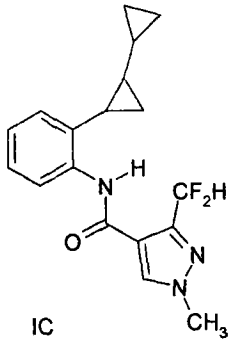


IA IB

[0205] 副产物 IA 是在进行反应步骤 a) 的过程中形成的；副产物 IB 可以在进行反应步骤 b) 的过程中形成。

[0206] 当按照本发明制备的苯胺 No.A1 用于制备杀菌剂 IC 时，例如通过如 WO 03/074491 中所描述方法加以制备时，

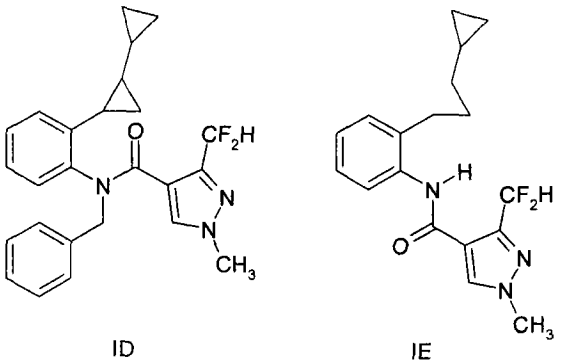
[0207]



IC

[0208] 杂质 ID 和 IE 可能因此存在于式 IC 的目标杀菌剂中：

[0209]



ID IE