

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges

Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum

6. August 2015 (06.08.2015)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2015/113903 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 307/93 (2006.01) **C07D 209/48** (2006.01)

C07C 209/58 (2006.01) **C07F 7/18** (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2015/051344

(22) Internationales Anmeldedatum:

23. Januar 2015 (23.01.2015)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

14152790.3 28. Januar 2014 (28.01.2014) EP

(71) Anmelder: **BAYER CROPSCIENCE AG** [DE/DE];
Alfred-Nobel-Str. 50, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder: **FORD, Mark James**; Feldbergstr. 96b, 61389
Schmitten (DE). **VORS, Jean-Pierre**; Allee Adanson 6, F-
69110 Saint Foy Les Lyon (FR). **BAUDOIN, Olivier**; 12,
rue Jean Duplessis, F-69622 Villeurbanne (FR).
JANODY, Simon; 452 chemin du Creuzet, F-69730
Genay (FR).

(74) Anwalt: **BIP PATENTS**; c/o Bayer Intellectual Property
GmbH, Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim am Rhein
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG,
KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 1-INDANOLIS AND 1-INDANAMINES

(54) Bezeichnung : VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1-INDANOLEN UND 1-INDANAMINEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing 1-indanols and 1-indanamines by palladium-catalyzed arylation and to the use thereof as intermediate products for the synthesis of fine chemicals and of agrochemical active substances.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren zur Herstellung von 1-Indanolen und 1-Indanaminen durch Palladium katalysierte Arylierung sowie deren Verwendung als Zwischen-produkte für die Synthese von Feinchemikalien und von agrochemischen Wirkstoffen beschrieben.



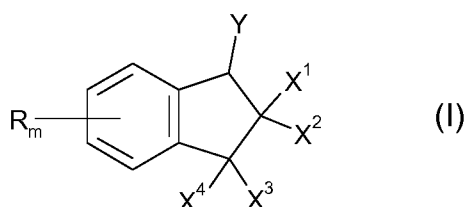
WO 2015/113903 A1

Verfahren zur Herstellung von 1-Indanolen und 1-Indanaminen

5 Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-Indanolen und 1-Indanaminen durch Palladium katalysierte Arylierung sowie deren Verwendung als Zwischenprodukte für die Synthese von Feinchemikalien und von agrochemischen Wirkstoffen.

1-Indanole und 1-Indanamine der Formel (I), worin Y für eine substituierte Hydroxy- oder Aminogruppe steht, stellen ein wichtiges Strukturelement bei einer Vielzahl von agronomisch wirksamen Substanzen dar, wie sie z.B in WO 2004/069814 A1 und WO 2007/112834 A1 offenbart werden.

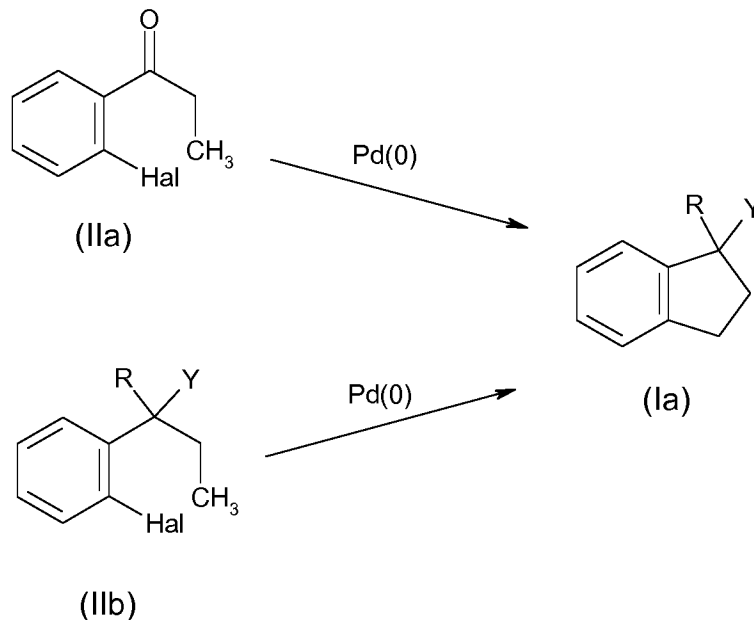


J. A. Pincock et al.: "The Photochemistry of Conformationally Rigid Benzylic Esters: 2,2-Dimethyl-1-indanyl Acetates and Pivalates", *The Journal of Organic Chemistry* **1995**, 13, 4067, beschreiben die Herstellung von 1-Indanolen durch Reduktion der korrespondierenden 1-Indanone.

Hui Fang et al.: "Rapid Catalyst Screening by a Continuous-Flow Microreactor Interfaced with Ultra-High-Pressure Liquid Chromatography", *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, 16, 5619, beschreiben die Synthese eines Indanamines ausgehend vom entsprechenden 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,2-dimethylpropanenitril oder von einer Acylaminalvorstufe.

Von C. Pierre, O. Baudoin, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1816 und N. Martin, C. Pierre, M. Davi, R. Jazzar, O. Baudoin, *O. Chem.–Eur. J.* **2012**, 18, 4480, sind Palladium(0)-katalysierte Arylierungen von 2-Halogenketonen (IIa) oder 2-Halogenverbindungen (IIb) bekannt. Bei den Ausgangsverbindungen (IIa) und (IIb) handelt es sich in beiden Fällen um solche, bei denen ein Kohlenstoffatom in 2-Position zum Halogenatom am

Phenylring vorliegt, das kein Wasserstoffatom trägt (C=O in Formel IIa bzw. CRY mit R, Y jeweils ungleich Wasserstoff in Formel IIb):



5

Die in diesen Schriften genannten Verfahren zur Herstellung von 1-Indanolen und 1-Indanaminen sind jedoch auf eine Durchführung im Labormaßstab beschränkt, da sie eine Reihe von Nachteilen aufweisen und somit nicht für eine industrielle Produktion anwendbar sind. Ein weiterer ganz gravierender Nachteil der aus dem Stand der Technik via Palladium katalysierter Arylierung von 2-Halogenverbindungen bekannten Verfahren ist die Tatsache, dass diese bislang ausschliesslich für solche Ausgangsverbindungen (IIa) und (IIb) beschrieben sind, bei denen ein Kohlenstoffatom in 2-Position zum Halogenatom am Phenylring vorliegt, das kein Wasserstoffatom trägt, und somit zur Bildung von 1-Indanolen und 1-Indanaminen (Ia) führen, worin R nicht Wasserstoff bedeutet.

15

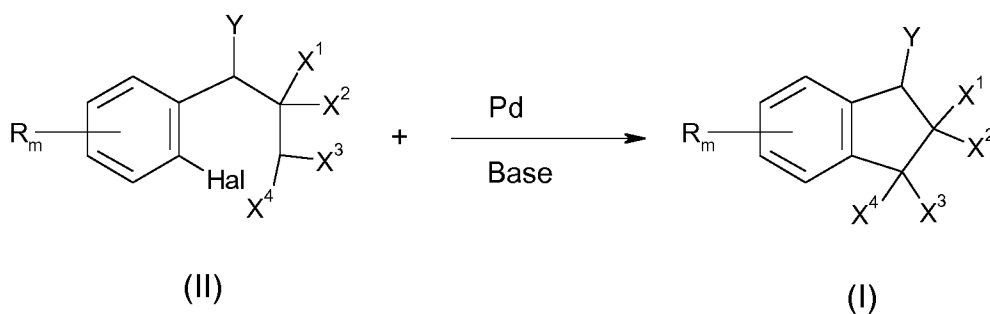
Für die Herstellung der oben genannten agronomisch wirksamen Substanzen sind jedoch 1-Indanole und 1-Indanamine der Formel (I) als Zwischenprodukte von Interesse, d.h. solche, in denen das durch den Rest Y substituierte Kohlenstoffatom auch noch ein Wasserstoffatom trägt.

20

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung von 1-Indanolen und 1-Indanaminen, welches die Nachteile der aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren überwindet.

- 5 Es wurde nun gefunden, dass sich 1-Indanole und 1-Indanamine in hohen Ausbeuten herstellen lassen durch Palladium katalysierte Arylierung von 1-(2-Halogen-phenyl)alkan-1-olen oder 1-(2-Halogenphenyl)alkan-1-aminen.

- Ein Gegenstand vorliegender Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von 1-Indanole und 1-Indanamine der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass
 10 1-(2-Halogen-phenyl)alkan-1-ole oder 1-(2-Halogenphenyl)alkan-1-amine (II) Palladium katalysiert in Gegenwart von Phosphin-Liganden, einer Base und eines Lösungsmittels bei erhöhter Temperatur umgesetzt werden,



15

und worin die Reste, Symbole und Indices wie nachfolgend definiert sind:

- Y bedeutet NR^1R^2 oder OR^3 ,
 R^1 bedeutet Wasserstoff oder COR^4 ,
 R^2 bedeutet COR^4 ,
 20 oder R^1 und R^2 bilden gemeinsam die Gruppe $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ oder CO-Phenylen-CO,
 R^3 bedeutet $\text{Si}(\text{R}^5)_3$ oder Pivaloyl (2,2-dimethylpropanoyl),
 R^4 bedeutet $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl oder Phenyl,
 R^5 bedeutet $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl oder Phenyl,
 Hal bedeutet Chlor, Brom oder Iod,
 25 R bedeutet Fluor, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -Alkyl oder $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -Alkoxy,
 X^1 bedeutet Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl,
 X^2 bedeutet Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl,
 X^3 bedeutet Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl,

X⁴ bedeutet Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl,
oder

X¹ und X², oder

X³ und X⁴, oder

- 5 X¹ und X³ bilden gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind,
jeweils einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Ring,
oder

Y und X¹ bilden gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind,
einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Ring,

10

m bedeutet 0, 1, 2 oder 3.

Geeignete Palladiumkatalysatoren sind beispielsweise Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃

- 15 (Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)), PdCl₂ und PdBr₂, wobei Pd(OAc)₂
bevorzugt ist. Der Palladiumkatalysator wird üblicherweise in einer Menge von 0,1 bis
10mol%, vorzugsweise 1 bis 10 mol%, besonders bevorzugt 1 bis 5 mol%, bezogen
auf die Verbindung (II) eingesetzt.

- 20 Geeignete Phosphin-Liganden sind beispielsweise Trialkylphosphine,
Tricycloalkylphosphine wie Tricyclohexylphosphin, Triarylphosphine wie
Triphenylphosphin, Tri-ortho-tolylphosphin, Tri-(4-dimethylaminophenyl)-phosphine,
Alkyldiarylphosphine wie Butyldiphenylphosphin, wobei Triphenylphosphin besonders
bevorzugt ist. Die Phosphine können auch in Form von Salzen z.B. mit HBF₄
25 verwendet werden. Die Phosphin-Liganden werden üblicherweise in einer Menge von
0,1 bis 10mol%, vorzugsweise 1 bis 10 mol%, besonders bevorzugt 1 bis 5 mol%,
bezogen auf die Verbindung (II) eingesetzt.

- Palladiumkatalysatoren und Phosphin-Liganden können als separate Verbindungen
30 oder zweckmäßigerweise in Form eines vorgebildeten Komplexes verwendet werden,
z.B. als Tetrakis(triphenylphosphinyl)palladium, das besonders bevorzugt ist.

Geeignete Basen sind beispielsweise Carbonate, Hydrogencarbonate, Phosphate,
Alkoxide und Carboxylate von Alkalimetallen, wie Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃,

KHCO_3 , K_3PO_4 , K_2HPO_4 , NaOMe , NaOEt , NaOiPr , NaOtBu , KOME , KOEt , KOiPr , KOtBu , NaOAc , KOAc , NaOPiv (Natriumpivalat), KOPiv , NaOCOPh und KOCOPh oder Mischungen von solchen Basen. Bevorzugt sind Mischungen von Carbonaten und Carboxylaten. Besonders bevorzugt ist die Mischung von K_2CO_3 und KOPiv .

- 5 Die Base wird üblicherweise in einem 1- bis 5-molaren Verhältnis bezogen auf die Verbindung (II) eingesetzt.

Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Aromaten wie Toluol, Xylol, Chlorbenzol und Anisol; Ether wie Dibutylether, Diphenylether und Polyglycolether; Ester wie

10 Butylacetat und Isopropylacetat; Amide wie Dimethylacetamid, Dimethylformamid, und Dibutylformamid oder Mischungen davon.

Besonders bevorzugt sind aromatische Lösungsmittel wie Xylol.

- Das erfindungsgemäße Herstellverfahren wird üblicherweise bei erhöhter Temperatur
- 15 von über 100 °C bis zum Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels durchgeführt. Bevorzugt ist ein Bereich von 120 bis 150 °C. Sofern der Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels darunter liegen sollte, wird zweckmäßigerweise unter Druck gearbeitet.

- Bevorzugt wird das Verfahren durchgeführt für solche Verbindungen der oben
- 20 genannten Formeln, in denen die Reste, Symbole und Indices wie nachfolgend definiert sind:

Y bedeutet NR^1R^2 oder OR^3 ,

R^1 bedeutet Wasserstoff oder COR^4 ,

R^2 bedeutet COR^4 ,

- 25 R^3 bedeutet $\text{Si}(\text{R}^5)_3$ oder 2,2-dimethylpropanoyl,

R^4 bedeutet tertiär-Butyl,

R^5 bedeutet iso-Propyl,

Hal bedeutet Brom oder Iod,

R bedeutet Fluor, Methyl oder Methoxy,

- 30 X^1 bedeutet Wasserstoff oder Methyl,

X^2 bedeutet Wasserstoff oder Methyl,

X^3 bedeutet Wasserstoff oder Methyl,

X^4 bedeutet Wasserstoff oder Methyl,

oder

X¹ und X², oder

X³ und X⁴, oder

X¹ und X³ bilden gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, jeweils einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Ring,

5 oder

Y und X¹ bilden gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Ring,

m bedeutet 0, 1, 2 oder 3.

10

In der Formel (I) und allen nachfolgenden Formeln können Alkylreste mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein. Alkylreste bedeuten z.B. Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, t- oder 2-Butyl, Pentyle, Hexyle, wie n-Hexyl, i-Hexyl und 1,3-Dimethylbutyl.

15

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

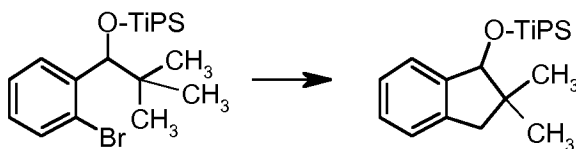
Die hier verwendeten Abkürzungen bedeuten:

| | | | | | |
|-------|-------------------|----|------------|-----|-------------|
| Ac | Acetat | Cy | Cyclohexyl | Cyp | Cyclopentyl |
| 20 Me | Methyl | Ph | Phenyl | Piv | Pivalat |
| TiPs | Triisopropylsilyl | | | | |

Allgemeine Vorschrift:

Unter Schutzgas werden der Palladium-Katalysator (0,015 mmol, 5 mol%),
 25 gegebenfalls der Phosphin-Ligand (0,03 mmol, 10 mol%) und die Base z.B. Kalium-Pivalat (0,030 mmol, 10 mol %) und K₂CO₃ (0,3 mmol, 1,0 Äq.) vorgelegt und das Lösungsmittel (3 ml Xylol) und eine Verbindung der Formel (II) (0,3 mmol, 1,0 Äq.) zugegeben. Die Mischung wird dann für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 140 °C erhitzt und 16 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach
 30 Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur wird filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand chromatografisch gereinigt.

Beispiel 1: Herstellung von 2,2-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl(oxy)triisopropylsilan aus [1-(2-Bromphenyl)-2,2-dimethylpropoxy](triisopropyl)silan

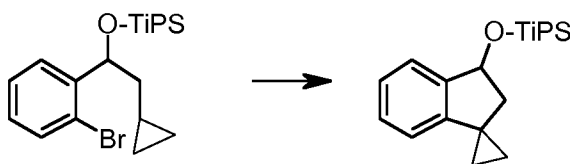


Die Reaktion erfolgte analog zur allgemeinen Vorschrift mit 5mol% Pd(PPh₃)₄ und führte zu einer Ausbeute von 89%.

- 5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293 K) δ 1.01 (s, 3H), 1.06-1.25 (m, 24H), 2.60 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 7.11-7.22 (m, 3H), 7.29-7.38 (m, 1H).

Beispiel 2: Herstellung von ((2',3'-Dihydrospiro[cyclopropane-1,1'-inden]-3'-yl)oxy)triisopropylsilan aus [1-(2-Bromphenyl)-cyclopropylethoxy](triisopropyl)silan

10

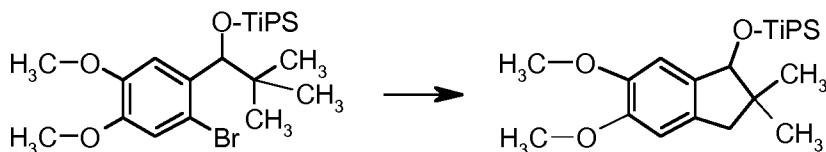


Die Reaktion erfolgte analog zur allgemeinen Vorschrift mit 5mol% Pd(PPh₃)₄ und führte zu einer Ausbeute von 69%.

15

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293 K) δ 0.70-0.82 (m, 1H), 0.85-0.96 (m, 1H), 1.00-1.27 (m, 23H), 2.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.67-6.76 (m, 1H), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 1H).

- 20 Beispiel 3: Herstellung von ((5,6-Dimethoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)triisopropylsilan aus [1-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-2,2-dimethylpropoxy](tert-butyl)silan

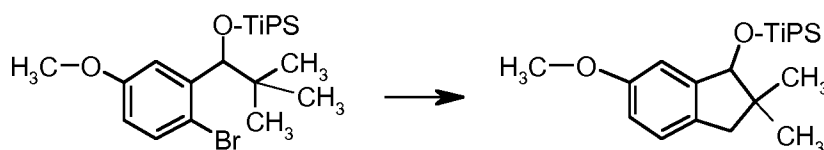


Die Reaktion erfolgte analog zur allgemeinen Vorschrift mit 5mol% Pd(PPh₃)₄ und führte zu einer Ausbeute von 84%.

25

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293 K) δ 1.02 (s, 3H), 1.06-1.25 (m, 24H), 2.53 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 6H), 4.86 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.89 (s, 1H).

Beispiel 4: Herstellung von ((6-Methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)triisopropylsilan aus [1-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-2,2-dimethylpropoxy](tri-tert-butyl)silan



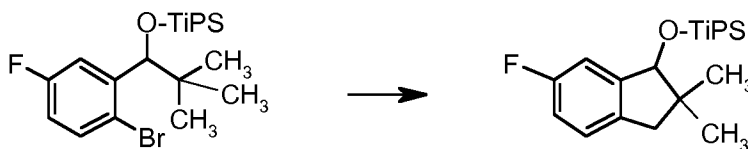
5

Die Reaktion erfolgte analog zur allgemeinen Vorschrift mit 5mol% Pd(PPh₃)₄ und führte zu einer Ausbeute von 81%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293 K) δ 0.98 (s, 3H), 1.05-1.28 (m, 24H), 2.54 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.90 (s, 1H), 6.73 (dd, *J* = 2.5, 8.1 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H).

10

Beispiel 5: Herstellung von ((6-Fluor-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)triisopropylsilan aus [1-(2-Brom-5-fluorphenyl)-2,2-dimethylpropoxy](tri-tert-butyl)silan



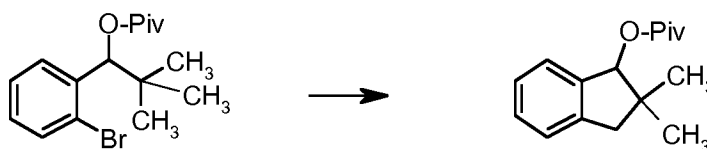
15

Die Reaktion erfolgte analog zur allgemeinen Vorschrift mit 5mol% Pd(PPh₃)₄ und führte zu einer Ausbeute von 84%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293 K) δ 1.00 (s, 3H), 1.06-1.26 (m, 24H), 2.55 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 2.5, 8.1, 9.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 2.5, 8.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 5.2, 8.1 Hz, 1H).

20

Beispiel 6: Herstellung von 2,2-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl-2,2-dimethylpropanoat aus 1-(2-Bromphenyl)-2,2-dimethylpropyl-2,2-dimethylpropanoat

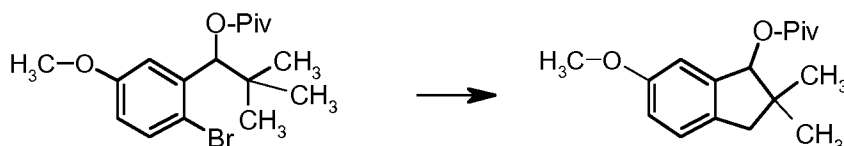


25

Die Reaktion erfolgte analog zur allgemeinen Vorschrift mit 5mol% Pd(PPh₃)₄ und führte zu einer Ausbeute von 95%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 293 K) δ 1.09 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.21 (s, 9H), 2.69 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.09-7.29 (m, 4H).

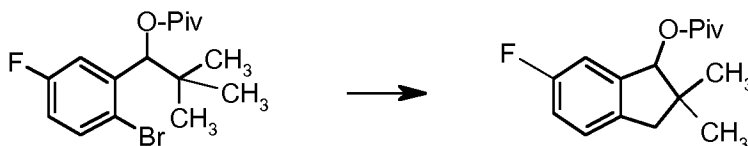
Beispiel 7: Herstellung von 6-Methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl-2,2-dimethylpropanoat aus 1-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-2,2-dimethylpropyl-2,2-dimethylpropanoat



Die Reaktion erfolgte analog zur allgemeinen Vorschrift mit 5mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und führte zu einer Ausbeute von 88%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 293 K) δ 1.09 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.22 (s, 9H), 2.63 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.79 (s, 1H), 6.77-6.84 (m, 2H), 7.05-7.12 (m, 1H).

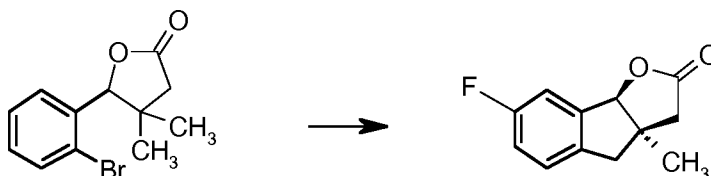
Beispiel 8: Herstellung von 6-Fluor-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl-2,2-dimethylpropanoat aus 1-(2-Brom-5-fluorphenyl)-2,2-dimethylpropyl-2,2-dimethylpropanoat



Die Reaktion erfolgte analog zur allgemeinen Vorschrift mit 5mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und führte zu einer Ausbeute von 76%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 293 K) δ 1.08 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.22 (s, 9H), 2.65 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.87-6.99 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 1H).

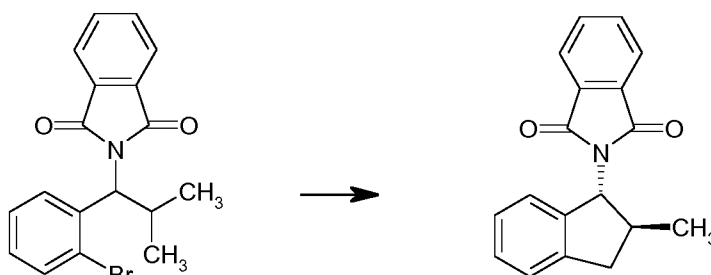
Beispiel 9: Herstellung von (3aR*,8bS*)-3a-methyl-3,3a,4,8b-tetrahydro-2H-indeno[1,2-b]furan-2-on aus 5-(2-Bromphenyl)-4,4-dimethyldihydrofuran-2(3H)-on



Die Reaktion erfolgte analog zur allgemeinen Vorschrift mit 5mol% Pd(PPh₃)₄ und führte zu einer Ausbeute von 88%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293 K) δ 1.34 (s, 3H), 2.45 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 7.13-7.29 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H).

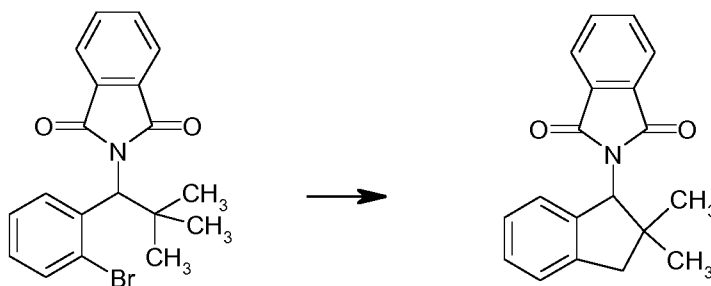
Beispiel 10: Herstellung von 2-(2-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)isoindoline-1,3-dion aus 2-[1-(2-Bromphenyl)-2-methylpropyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion



Die Reaktion erfolgte analog zur allgemeinen Vorschrift mit 5mol% Pd(PPh₃)₄ und führte zu einer Ausbeute von 54% des trans-Isomeren.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293 K) δ 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.65 (dd, *J* = 8.6, 15.6 Hz, 1H), 3.00-3.18 (m, 1H), 3.37 (dd, *J* = 8.2, 15.6 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.19 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.70-7.79 (m, 2H), 7.82-7.91 (m, 2H).

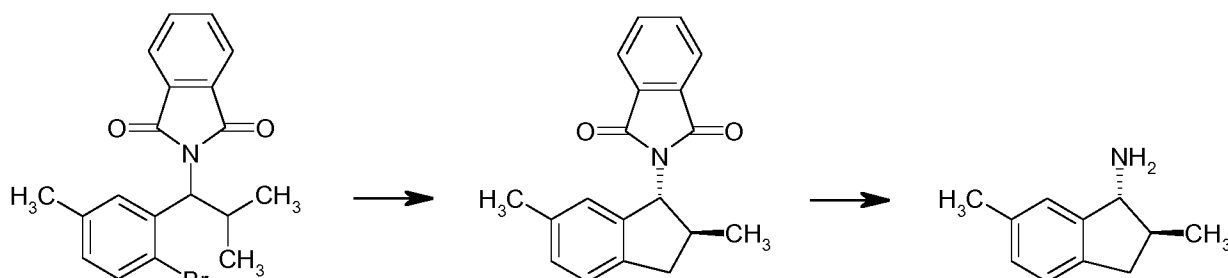
Beispiel 11: Herstellung von 2-(2,2-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)isoindoline-1,3-dion aus 2-[1-(2-Bromphenyl)-2,2-dimethylpropyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion



Die Reaktion erfolgte analog zur allgemeinen Vorschrift mit 5mol% Pd(PPh₃)₄ und führte zu einer Ausbeute von 86%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293 K) δ 0.64 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 2.34 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.9 (s, 1H), 6.66-6.77 (m, 2H), 6.80-6.89 (m, 2H), 7.16-7.33 (m, 3H), 7.42-7.49 (m, 1H).

Beispiel 12: Herstellung von (1R,2S)-2,6-Dimethylindan-1-amin aus 2-[1-(2-Brom-5-methylphenyl)-2-methylpropyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion via 2-[(1R,2S)-2,6-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion



5

Die Reaktion erfolgte zunächst analog zur allgemeinen Vorschrift mit 5mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und führte zu einer Ausbeute von 55% des Primärprodukts.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 293 K) δ 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.58 (dd, $J = 8.0, 15.7$ Hz, 1H), 2.97-3.15 (m, 1H), 3.32 (dd, $J = 8.2, 15.7$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.70-7.78 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H).

10

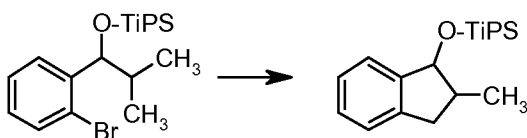
Dann wurden zu einer Lösung von 0,17 mmol 2-(2,6-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)isoindolin-1,3-dion in 1 ml Methanol und 1 ml THF bei 0 °C 1,7 mmol Hydrazinhydrat gegeben. Die Mischung wurde dann bei Raumtemperatur 12 Stunden gerührt. Die Mischung wurde filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen DCM und Wasser partitioniert, die organische Phase abgetrennt und mit gesättigter NaHCO_3 gewaschen. Nach Trocknung über MgSO_4 und Einengung wurde das Produkt als Feststoff mit 98% Ausbeute gewonnen.

15

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 293 K) δ 1.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.68 (s, 2H), 1.90-2.08 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.44 (dd, $J = 9.5, 15.3$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 7.7, 15.3$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H).

20

Beispiel 13: Herstellung von Triisopropyl((2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy)silan aus [1-(2-Bromphenyl)-2-methylpropoxy](triisopropyl)silan



25

Diese Reaktion wurde mit verschiedenen Palladium-Katalysatoren, Phosphin-Liganden und Mengen an Basen durchgeführt. Die dabei unter verschiedenen Bedingungen erzielten Ergebnisse sind tabellarisch aufgeführt:

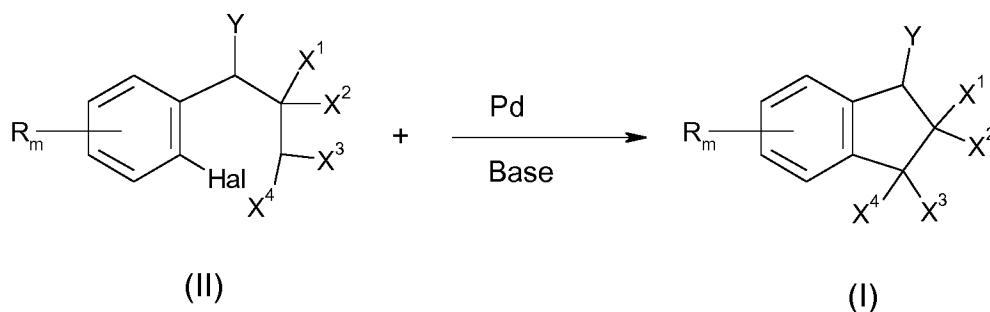
| Nr. | Pd-Kat. | Phosphin | K ₂ CO ₃ | KOPiv | Ausbeute der Theorie |
|-----|--|--|--------------------------------|----------|----------------------|
| 13a | 5mol% Pd(PPh ₃) ₄ | | 100 mol % | 10 mol % | 55% cis, 8% trans |
| 13b | 5mol% Pd(OAc) ₂ | 10 mol% PCy ₃ | 110 mol % | 10 mol % | 47% cis, 5% trans |
| 13c | 5mol% Pd(OAc) ₂ | 10 mol% PCyp ₃ | 110 mol % | 10 mol % | 41% cis, 5% trans |
| 13d | 5mol% Pd(OAc) ₂ | 10 mol% PPh ₃ | 100 mol % | 10 mol % | 57% cis, 6% trans |
| 13e | 5mol% Pd(OAc) ₂ | 10 mol% P(4-Me ₂ N-Ph) ₃ | 100 mol % | 10 mol % | 48% cis, 9% trans |

5 cis-Isomer: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293 K) δ 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.08-1.25 (m, 21H), 2.56-2.68 (m, 2H), 2.92 (dd, *J* = 7.1, 15.7 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H), 7.35-7.43 (m, 1H).

trans-Isomer: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293 K) δ 1.05-1.31 (m, 24H), 2.34-2.57 (m, 2H), 3.10-3.33 (m, 1H), 4.98 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.37-7.46 (m, 1H).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 1-Indanolen und 1-Indanaminen der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass 1-(2-Halogen-phenyl)alkan-1-ole oder 1-(2-Halogenphenyl)alkan-1-amine (II) Palladium katalysiert in Gegenwart von Phosphin-Liganden, einer Base und eines Lösungsmittels bei erhöhter Temperatur umgesetzt werden,



- 10 und worin die Reste, Symbole und Indices wie nachfolgend definiert sind:
- Y bedeutet NR^1R^2 oder OR^3 ,
- R^1 bedeutet Wasserstoff oder COR^4 ,
- R^2 bedeutet COR^4 ,
- oder R^1 und R^2 bilden gemeinsam die Gruppe $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ oder CO-Phenylen-CO,
- 15 R^3 bedeutet $\text{Si}(\text{R}^5)_3$ oder 2,2-dimethylpropanoyl,
- R^4 bedeutet $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl oder Phenyl,
- R^5 bedeutet $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl oder Phenyl,
- Hal bedeutet Chlor, Brom oder Iod,
- R bedeutet Fluor, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -Alkyl oder $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -Alkoxy,
- 20 X^1 bedeutet Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl,
- X^2 bedeutet Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl,
- X^3 bedeutet Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl,
- X^4 bedeutet Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl,
- oder
- 25 X^1 und X^2 , oder
- X^3 und X^4 , oder
- X^1 und X^3 bilden gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, jeweils einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Ring,

oder

Y und X¹ bilden gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind,
einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Ring,

5 m bedeutet 0, 1, 2 oder 3.

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Reste, Symbole und Indices folgende Bedeutungen haben:

- 10 Y bedeutet NR¹R² oder OR³,
R¹ bedeutet Wasserstoff oder COR⁴,
R² bedeutet COR⁴,
R³ bedeutet Si(R⁵)₃ oder 2,2-dimethylpropanoyl,
R⁴ bedeutet tertiär-Butyl,
15 R⁵ bedeutet iso-Propyl,
Hal bedeutet Brom oder Iod,
R bedeutet Fluor, Methyl oder Methoxy,
X¹ bedeutet Wasserstoff oder Methyl,
X² bedeutet Wasserstoff oder Methyl,
20 X³ bedeutet Wasserstoff oder Methyl,
X⁴ bedeutet Wasserstoff oder Methyl,

oder

X¹ und X², oder

X³ und X⁴, oder

- 25 X¹ und X³ bilden gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind,
jeweils einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Ring,

oder

Y und X¹ bilden gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind,
einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Ring,

30

m bedeutet 0, 1, 2 oder 3.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin als Palladiumkatalysator eine Verbindung aus der Gruppe bestehend aus $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0), PdCl_2 und PdBr_2 verwendet wird.
- 5 4. Verfahren nach Anspruch 3, worin $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ verwendet wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin Triphenylphosphin als Ligand verwendet wird.
- 10 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin Tetrakis(triphenylphosphinyl)palladium als kombinierter Palladiumkatalysator und Ligand verwendet wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin der Palladiumkatalysator und der Ligand beziehungsweise deren Kombination jeweils in einer Menge von 0,1 bis 10 mol%, bezogen auf die Verbindung (II), eingesetzt wird.
- 15 8. Verfahren nach Anspruch 7, worin der Palladiumkatalysator und der Ligand beziehungsweise deren Kombination jeweils in einer Menge von 1 bis 5 mol%, bezogen auf die Verbindung (II), eingesetzt wird.
- 20 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei als Base eine Mischung eines Alkalimetallcarbonats und eines Alkalimetallpivalats verwendet wird.
- 25 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei die Base in einem 1- bis 5-molaren Verhältnis bezogen auf die Verbindung (II) eingesetzt wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei als Lösungsmittel ein solches aus der Gruppe der Aromaten verwendet wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/051344

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D307/93 C07C209/58 C07D209/48 C07F7/18 ADD. | | |
|--|---|--|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D C07C C07F C07B | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | <p>J. A. PINCOCK ET AL: "The Photochemistry of Conformationally Rigid Benzylic Esters: 2,2-Dimethyl-1-indanyl Acetates and Pivalates", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 60, no. 13, 1 June 1995 (1995-06-01), pages 4067-4076, XP055123358, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo00118a024 cited in the application the whole document</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p> | 1-11 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents : <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div> | | |
| Date of the actual completion of the international search | | Date of mailing of the international search report |
| 16 March 2015 | | 25/03/2015 |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Zervas, Brigitte |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/051344

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | HUI FANG ET AL: "Rapid Catalyst Screening by a Continuous-Flow Microreactor Interfaced with Ultra-High-Pressure Liquid Chromatography", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 75, no. 16, 20 August 2010 (2010-08-20), pages 5619-5626, XP055123361, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo100981e cited in the application page 5625 - page 5626 ----- | 1-11 |
| A | CATHLEEN PIERRE ET AL: "Synthesis of Polycyclic Molecules by Double C(sp ²)-H/C(sp ³)-H Arylations with a Single Palladium Catalyst", ORGANIC LETTERS, vol. 13, no. 7, 1 April 2011 (2011-04-01), pages 1816-1819, XP055123277, ISSN: 1523-7060, DOI: 10.1021/ol200329e cited in the application the whole document ----- | 1-11 |
| A | NICOLAS MARTIN ET AL: "Diastereo- and Enantioselective Intramolecular C(sp ³)-H Arylation for the Synthesis of Fused Cyclopentanes", CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL, vol. 18, no. 15, 10 April 2012 (2012-04-10), pages 4480-4484, XP055123282, ISSN: 0947-6539, DOI: 10.1002/chem.201200018 cited in the application the whole document ----- | 1-11 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/051344

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D307/93 C07C209/58 C07D209/48 C07F7/18
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D C07C C07F C07B

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A | J. A. PINCOCK ET AL: "The Photochemistry of Conformationally Rigid Benzylic Esters: 2,2-Dimethyl-1-indanyl Acetates and Pivalates", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 60, Nr. 13, 1. Juni 1995 (1995-06-01), Seiten 4067-4076, XP055123358, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo00118a024 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ----- -/-- | 1-11 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. März 2015

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/03/2015

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Zervas, Brigitte

| C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|---|---|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| A | <p>HUI FANG ET AL: "Rapid Catalyst Screening by a Continuous-Flow Microreactor Interfaced with Ultra-High-Pressure Liquid Chromatography", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 75, Nr. 16, 20. August 2010 (2010-08-20), Seiten 5619-5626, XP055123361, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo100981e in der Anmeldung erwähnt Seite 5625 - Seite 5626</p> <p>-----</p> | 1-11 |
| A | <p>CATHLEEN PIERRE ET AL: "Synthesis of Polycyclic Molecules by Double C(sp²)-H/C(sp³)-H Arylations with a Single Palladium Catalyst", ORGANIC LETTERS, Bd. 13, Nr. 7, 1. April 2011 (2011-04-01), Seiten 1816-1819, XP055123277, ISSN: 1523-7060, DOI: 10.1021/ol200329e in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p> <p>-----</p> | 1-11 |
| A | <p>NICOLAS MARTIN ET AL: "Diastereo- and Enantioselective Intramolecular C(sp³)-H Arylation for the Synthesis of Fused Cyclopentanes", CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL, Bd. 18, Nr. 15, 10. April 2012 (2012-04-10), Seiten 4480-4484, XP055123282, ISSN: 0947-6539, DOI: 10.1002/chem.201200018 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p> <p>-----</p> | 1-11 |