(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110312728 B
(45)授权公告日 2022.05.27

(21)申请号 201780074350.4

(22)申请日 2017.09.21

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110312728 A

(43)申请公布日 2019.10.08

(30)优先权数据
62/410,904 2016.10.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.05.31

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2017/052819 2017.09.21

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/073559 EN 2018.04.26

(73)专利权人 庄信万丰股份有限公司
地址 英国伦敦

(72)发明人 W·卡罗莱 T·科拉科特
C·西丘恩 T·斯克拉斯

(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 赵方鲜

(51)Int.Cl.
*C07F 15/00*(2006.01)

(56)对比文件
CN 103648645 A,2014.03.19
CN 102482307 A,2012.05.30
CN 102459292 A,2012.05.16
Victor Dura-Vila等.Reactivity studies of [Pd2(μ-X)2(PBu3t)2](X=Br,I) with CNR (R=2,6-dimethylphenyl), H2 and alkynes.《Journal of Organometallic Chemistry》.2000,
Ramon Vilar等.Synthesis and structural characterization of [Pd2(μ-Br)2(PBut3)2], an example of a palladium(I)-palladium(I) dimer.《Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions: Inorganic Chemistry》.1996,
Marialuisa Aufiero等.Highly Efficient C-SeCF3 Coupling of Aryl Iodides Enabled by an Air-Stable Dinuclear PdI Catalyst.《Angewandte Chemie, International Edition》.2015,

审查员 梁清刚

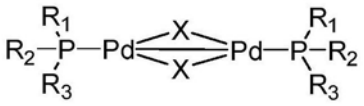
权利要求书1页 说明书12页

(54)发明名称

方法

(57)摘要

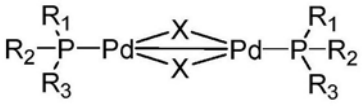
本发明提供了制备式(I)的配合物的方法，包括使Pd(二烯烃)$X_2$或$PdX_2$和$PR_1R_2R_3$在溶剂中反应以形成式(I)的配合物的步骤，其中该方法在不存在碱的情况下进行，Pd(二烯烃)$X_2$：$PR_1R_2R_3$或$PdX_2$:$PR_1R_2R_3$的摩尔比大于1:1.1，至多约1:2.5；每个X独立地为卤离子；以及$R_1$，$R_2$和$R_3$独立地选自叔丁基和异丙基。



(I)

CN 110312728 B

1.制备式(I)的配合物的方法，



(I)

包括使Pd(二烯烃)$X_2$或$PdX_2$和$PR_1R_2R_3$在溶剂中反应以形成式(I)的配合物的步骤，

其中

该方法在不存在碱的情况下进行，

Pd(二烯烃)$X_2$:$PR_1R_2R_3$或$PdX_2$:$PR_1R_2R_3$的摩尔比为至少1:1.2且至多1:2.3；

每个X独立地为卤离子;以及

$R_1$,$R_2$和$R_3$独立地选自叔丁基和异丙基。

2.根据权利要求1的方法,其中每个X独立地选自氯离子、溴离子或碘离子。

3.根据权利要求1或权利要求2的方法,其中$PR_1R_2R_3$为P(t-Bu)$_3$或P(i-Pr)(t-Bu)$_2$。

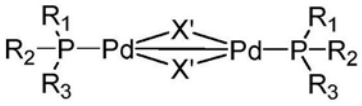
4.根据权利要求1或权利要求2的方法,其中该二烯烃为环状二烯烃或两分子的单烯烃。

5.根据权利要求1或权利要求2的方法,其中该溶剂为$C_{6-10}$芳烃。

6.根据权利要求1或权利要求2的方法,其中Pd(二烯烃)$X_2$:$PR_1R_2R_3$或$PdX_2$:$PR_1R_2R_3$的摩尔比为1:1.5。

7.根据权利要求1或权利要求2的方法,其中该方法在5℃至35℃的一种或多种温度进行。

8.根据权利要求1或权利要求2的方法,进一步包括通过将一个或多个基团X独立地替换为X'来制备式(I')的配合物的步骤，



(I')

其中每个X'为卤离子,其不同于式(I)的配合物中的相应的基团X。

9.根据权利要求8的方法,其中该式(I)的配合物或式(I')的配合物作为固体从产物混合物分离。

# 方法

## 技术领域

[0001] 本发明涉及铂族金属配合物，尤其是钯膦配合物的制备。

## 背景技术

[0002] 三叔丁基膦卤化钯(I)二聚体{[Pd(PtBu$_3$)(μ-Br)]$_2$}和 {[Pd(PtBu$_3$)(μ-I)]$_2$}是用于交叉偶联反应的活性催化剂。三叔丁基膦溴 化钯(I)二聚体已通过Pd(COD)Br$_2$与$^t$Bu$_3$P在碱金属氢氧化物的存在 下反应来制备(US8618318B2)。在US8618318B2中，Pd(二烯烃)Br$_2$：$^t$Bu$_3$P的摩尔比为1:1-1:1.1。

[0003] WO2013/000874描述了通过使PdBr$_2$与[P(t-Bu)$_3$]$_2$Pd反应的溴化 物二聚体的合成方法。Pd(COD)Br$_2$与[P(t-Bu)$_3$]$_2$Pd的反应由 Dura-Vila等人(J.Organomet.Chem.600(2000)198)报告。

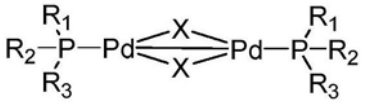
[0004] 三叔丁基膦碘化钯(I)二聚体{[Pd(PtBu$_3$)(μ-I)]$_2$}已通过PdI$_2$与 [P(t-Bu)$_3$]$_2$Pd反应来制备(Aufiero等人，Angew.Chem.Int Ed.2015，10322)。

[0005] 该溴化物和碘化物二聚体都是通过使Pd$_2$dba$_3$.C$_6$H$_6$在PtBu$_3$的存 在下分别与CHBr$_3$和CHI$_3$反应以低收率制备的(Vilar等人，J.Chem. Soc.Dalton Trans.(1996)4313)。

## 发明内容

[0006] 本发明提供了制备铂族金属配合物，尤其是三叔丁基膦溴化钯(I) 二聚体和三叔丁基膦碘化钯(I)二聚体的改进的方法。在一些实施方案 中，该方法产生与先前报道的比更高收率的卤化钯(I)二聚体产物。在 一些实施方案中，该方法产生含有较少杂质的产物，例如三叔丁基膦 溴化钯(I)二聚体。在一些实施方案中，获得的该产物如通过NMR和/ 或元素分析所分析的那样是纯的。

[0007] 在一方面，本发明提供了制备式(I)的配合物的方法：

[0008] 

(I)

[0009] 包括使Pd(二烯烃)X$_2$或PdX$_2$和PR$_1$R$_2$R$_3$在溶剂中反应以形成式 (I)的配合物的步骤，

[0010] 其中

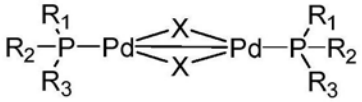
[0011] 该方法在不存在碱的情况下进行，

[0012] Pd(二烯烃)X$_2$:PR$_1$R$_2$R$_3$或PdX$_2$:PR$_1$R$_2$R$_3$的摩尔比大于1:1.1，至多约1:2.5，

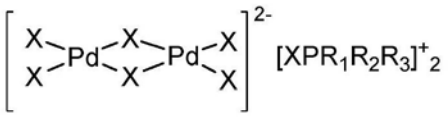
[0013] 每个X独立地为卤离子;以及

[0014] R$_1$,R$_2$和R$_3$独立地选自叔丁基和异丙基。

[0015] 在另一方面，制备式(I)的配合物的方法，包括使式(II)的化合物：

[0016] 

(I)



(II)

[0017] a)与碱金属氢氧化物;或

[0018] b)与$[PR_1R_2R_3]_2Pd$,

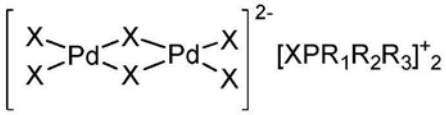
[0019] 在溶剂中反应以形成式(I)的配合物的步骤,

[0020] 其中

[0021] 每个X独立地为卤离子;以及

[0022] $R_1$,$R_2$和$R_3$独立地选自叔丁基和异丙基。

[0023] 本发明还提供了式(II)的化合物

[0024] 

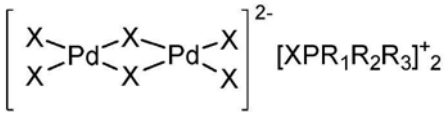
(II)

[0025] 其中

[0026] 每个X独立地为卤离子;以及

[0027] $R_1$,$R_2$和$R_3$独立地选自叔丁基和异丙基。

[0028] 在另一方面,本发明提供了制备式(II)的化合物的方法,

[0029] 

(II)

[0030] 包括使Pd(二烯烃)$X_2$或$PdX_2$与[X][$XPR_1R_2R_3$]在溶剂中反应以 形成式(II)的配合物的步骤,

[0031] 其中

[0032] 每个X独立地为卤离子;以及

[0033] $R_1$,$R_2$和$R_3$独立地选自叔丁基和异丙基。

[0034] 本发明的另一方面提供了制备$[PR_1R_2R_3]_2Pd$的方法,包括使 Pd(二烯烃)$X_2$或$PdX_2$和$PR_1R_2R_3$在溶剂中反应的步骤,

[0035] 其中

[0036] 该方法在不存在碱的情况下进行,

[0037] Pd(二烯烃)$X_2$:$PR_1R_2R_3$或$PdX_2$:$PR_1R_2R_3$的摩尔比为至少1:3,以及其中

[0038] 每个X独立地为卤离子;以及

[0039] $R_1$,$R_2$和$R_3$独立地选自叔丁基和异丙基。

[0040] 定义

[0041] 结构部分或取代基的连接点用“-”表示。例如,-OH通过氧原子 连接。

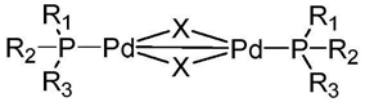
[0042] “烷基”是指直链或支链饱和烃基团。在某些实施方案中,该烷基 基团可具有1-20个碳原子,在某些实施方案中1-15个碳原子,在某 些实施方案中1-8个碳原子。该烷基基团

可为未取代的。替代地，该 烷基基团可为取代的。除非另有说明，该烷基基团可附接在任何合适 的碳原子处，并且如果是取代的，可在任何合适的原子处被取代。典 型的烷基基团包括但不限于甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基， 异丁基，仲丁基，叔丁基，正戊基，正己基等。

[0043] “芳基”是指芳族碳环基团。该芳基基团可具有单环或多个稠合 环。在某些实施方案中，该芳基基团可以具有6-20个碳原子，在某些 实施方案中6-15个碳原子，在某些实施方案中，6-12个碳原子。该芳 基基团可为未取代的。替代地，该芳基基团可为取代的。除非另有说 明，该芳基基团可附接在任何合适的碳原子处，并且如果是取代的， 可在任何合适的原子处被取代。芳基基团的实例包括，但不限于，苯 基、萘基、蒽基等。

## 具体实施方式

[0044] 如提到的，在本发明的第一方面中，提供了制备式(I)的配合物的 方法：

[0045] 

(I)

[0046] 包括使Pd(二烯烃)$X_2$或$PdX_2$和$PR_1R_2R_3$在溶剂中反应以形成式 (I)的配合物的步骤，

[0047] 其中

[0048] 该方法在不存在碱的情况下进行，

[0049] Pd(二烯烃)$X_2$:$PR_1R_2R_3$或$PdX_2$:$PR_1R_2R_3$的摩尔比大于1:1.1， 至多约1:2.5，

[0050] 每个X独立地为卤离子，

[0051] $R_1$，$R_2$和$R_3$独立地选自叔丁基和异丙基。

[0052] 该方法采用容易获得的原料Pd(二烯烃)$X_2$或$PdX_2$，以及 $PR_1R_2R_3$，操作简单，并且因此更适于大规模制造。

[0053] $PR_1R_2R_3$可以选自$P(t\text{-}Bu)_3$或$P(i\text{-}Pr)(t\text{-}Bu)_2$。

[0054] 卤离子可为氯离子、溴离子或碘离子。优选地，该卤离子为溴离 子或碘离子。

[0055] 合适的$PdX_2$配合物包括$PdCl_2$，$PdBr_2$和$PdI_2$，优选$PdBr_2$和 $PdI_2$。

[0056] Pd(二烯烃)$X_2$含有环状二烯烃，更优选2,5-降冰片二烯(NBD)或 1,5-环辛二烯(COD)。合适的Pd(二烯烃)$X_2$化合物因此包括 Pd(COD)$Br_2$，Pd(NBD)$Br_2$和Pd(COD)$I_2$。Pd(COD)$Br_2$或Pd(COD)$I_2$是特别优选的。

[0057] 替代地，该二烯烃可以被两分子的单烯烃替换。在这种情况下， 该单烯烃可选自直链$C_{2\text{-}10}$烯烃，支链$C_{2\text{-}10}$烯烃，$C_{5\text{-}10}$环烯烃和它们 的组合。更优选地，单烯烃为乙烯或环辛烯。

[0058] Pd(二烯烃)$X_2$或$PdX_2$化合物和$PR_1R_2R_3$配体在溶剂中混合在一 起。溶剂可为$C_{6\text{-}10}$芳烃。优选地，溶剂选自苯、甲苯和二甲苯。特别 优选的溶剂为二甲苯或甲苯。在某些实施方案中，溶剂为二甲苯，其 显示能提高式(I)的配合物的收率。

[0059] Pd(二烯烃)$X_2$在溶剂中的浓度优选为约0.1mol/L-约2.5mol/L， 更优选约0.2mol/L-约2mol/L。$PdX_2$在溶剂中的浓度优选为约0.01 mol/L-约1.5mol/L，更优选约

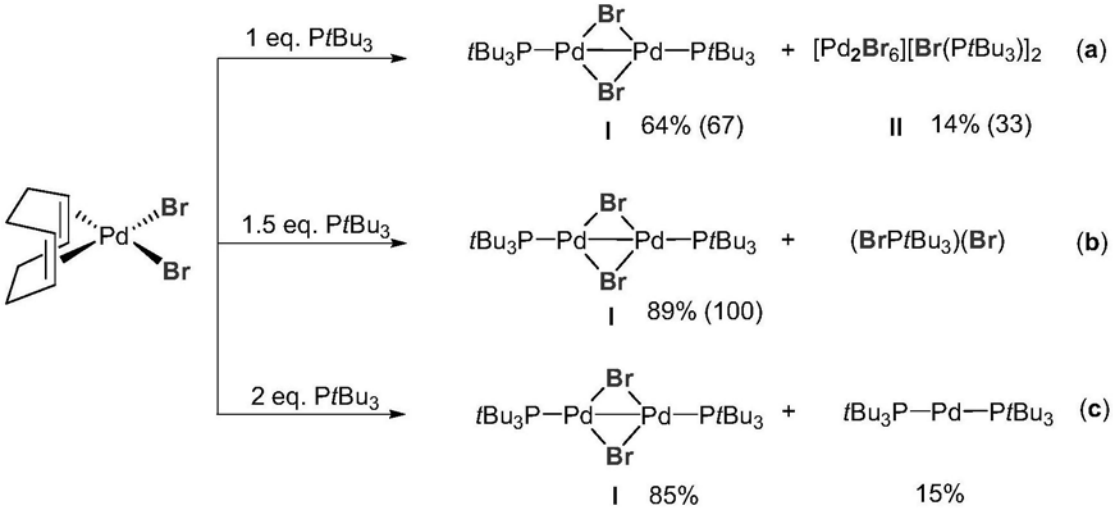
0.03mol/L-约1mol/L。

[0060] $PR_1R_2R_3$配体可作为固体使用,或更优选地,作为在溶剂例如甲 苯或二甲苯中的溶液使用。

[0061] 在本发明中,Pd(二烯烃)$X_2$:$PR_1R_2R_3$或$PdX_2$:$PR_1R_2R_3$的摩尔 比大于1:1.1,至多约1:2.5。在该范围中的Pd:P比下,式(I)的配合 物作为主要产物(方案1,反应式b)形成。主要产物为期望的含钯产物, 其以大于反应混合物中任何其它含钯产物的量形成。

[0062] 合适的Pd(二烯烃)$X_2$:$PR_1R_2R_3$或$PdX_2$:$PR_1R_2R_3$的摩尔比包括 但不限于1:1.15,1:1.2,1:1.25,1:1.3,1:1.35,1:1.4,1:1.45,1:1.5, 1:1.55,1:1.6,1:1.65,1:1.7,1:1.75,1:1.8,1:1.85,1:1.9,1:1.95, 1:2.0,1:2.05,1:2.1,1:2.15,1:2.2,1:2.25,1:2.3,1:2.35,1:2.4, 1:2.45。优选的摩尔比为约1:1.5。

[0063] 不希望被理论束缚,据信,当Pd(二烯烃)$X_2$:$PR_1R_2R_3$或$PdX_2$: $PR_1R_2R_3$的摩尔比低于1:1.1,例如1:1(方案1,反应式a)时,Pd(二烯 烃)$X_2$或$PdX_2$与$PR_1R_2R_3$在溶剂中的反应产生式(I)的配合物和式(II) 的配合物的混合物。可能需要向该反应混合物进一步加入碱金属氢氧 化物以将式(II)的配合物转化为式(I)的配合物。

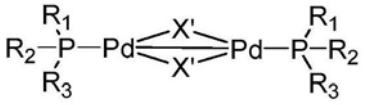
[0064] 


[0065] 方案1.基于Pd的收率,理论收率在括号中

[0066] 在溶剂中使Pd(二烯烃)$X_2$或$PdX_2$以及$PR_1R_2R_3$反应时,组分可 以任何合适的顺序混合,但优选首先将Pd(二烯烃)$X_2$或$PdX_2$加入溶 剂,然后加入$PR_1R_2R_3$。

[0067] 在Pd(二烯烃)$X_2$或$PdX_2$化合物和$PR_1R_2R_3$配体在溶剂中混合在 一起后,优选地将反应混合物在范围为约0℃-约40℃,优选地约5℃- 约35℃的温度搅拌。可将混合物搅拌一段时间,例如优选地约1分钟 -约5小时,更优选地约30分钟-约4.5小时,最优选地约45分钟-约4 小时。

[0068] 在另一实施方案中,本发明的方法进一步包括通过将一个或多个 基团X独立地替换为X'来制备式(I')的配合物的步骤,

[0069] 

(I')

[0070] 其中每个X'为卤离子,其不同于式(I)的配合物中的相应的基团 X。

[0071] 阴离子交换可通过在溶剂中将式(I)的配合物与YX'盐合并来常 规地进行,其中Y为碱金属阳离子(例如K+或Na+)或季铵阳离子 ($[R_4N]^+$),其中R选自直链、支链或环状$C_{1-20}$烷基和X'为如上定义。组分可以任何合适的顺序合并,但优选的是,在溶剂中的式(I)的配合 物与在溶剂中的YX'盐合并。合适的YX'盐的实例包括NaI和四正丁 基碘化铵。合适的溶剂的实例包括直链、支链或环状$C_{1-10}$烷醇,例如 甲醇。优选地,阴离子交换在惰性气氛(例如氩气或氮气)下进行。

[0072] 反应结束时,式(I)或(I')的配合物通过任何适当的方法从反应混 合物分离,这取决于产物的物理形式。例如,当期望回收作为固体的 式(I)或(I')的配合物时,该配合物可通过沉淀从反应混合物分离。

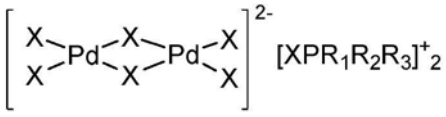
[0073] 沉淀可通过添加合适的溶剂而发生。溶剂可为直链、支链或环状 $C_{1-10}$烷醇。优选地,溶剂选自甲醇,乙醇,2-丙醇,1-丁醇,2-丁醇, 3-甲基-2-丁醇,2-甲基-2-丁醇,3-甲基-1-丁醇。特别优选的溶剂为甲 醇。

[0074] 添加溶剂后,优选将反应混合物在范围为约0℃-约40℃,优选地 约5℃-约35℃的温度搅拌。可将混合物搅拌一段时间,例如优选地约 1分钟-约1小时,更优选地约5分钟-约45分钟。

[0075] 然后可将配合物通过过滤、倾析或离心分离。分离的配合物优选 用另外的溶剂来洗涤,然后干燥。干燥可利用已知的方法进行,例如, 在范围为约10-60℃和优选地约20-40℃的温度在约1-30mbar真空下 约1小时-约5天。

[0076] 优选的是,式(I)的配合物的制备和分离中的所有步骤在惰性气氛 (例如氮气或氩气)下进行。此外,由于式(I)或(I')的配合物在水中不稳 定,期望控制可能在任何使用的溶剂中存在的水的量。因此,在本发 明的一种实施方案中,溶剂为无水的。

[0077] 本发明的另一方面提供了式(II)的化合物:

[0078] 

(II)

[0079] 其中

[0080] 每个X独立地为卤离子;以及

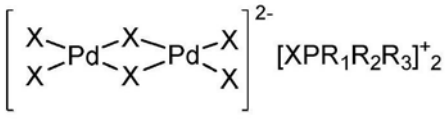
[0081] $R_1$,$R_2$和$R_3$独立地选自叔丁基和异丙基。

[0082] 每个X独立地为卤离子并且为如上总体描述的。$PR_1R_2R_3$为如上 总体描述的。

[0083] 在一种实施方案中,式(II)的化合物为$[Pd_2Br_6][BrP(t\text{-}Bu)_3]_2$。

[0084] 在另一实施方案中,式(II)的化合物为$[Pd_2I_6][IP(t\text{-}Bu)_3]_2$。

[0085] 在本发明中的另一方面,提供了制备式(II)的化合物的方法,

[0086] 

(II)

[0087] 包括使Pd(二烯烃)$X_2$或$PdX_2$与$[X][XPR_1R_2R_3]$在溶剂中反应以 形成式(II)的配合物的步骤,

[0088] 其中

[0089] 每个X独立地为卤离子,以及

[0090] $R_1$,$R_2$和$R_3$独立地选自叔丁基和异丙基。

[0091] 每个X独立地为卤离子并为如上总体描述的。$PR_1R_2R_3$、二烯烃、Pd(二烯烃)$X_2$、$PdX_2$为如上总体描述的。

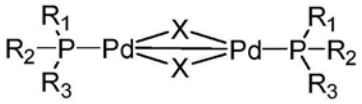
[0092] 将Pd(二烯烃)$X_2$或$PdX_2$化合物和$[X][XPR_1R_2R_3]$在溶剂中混合 在一起。溶剂选自$C_{6-10}$芳烃,$C_{2-10}$醚和它们的组合。优选地,溶剂选 自二甲苯,甲苯,苯,四氢呋喃,二噁烷和它们的组合。优选的溶剂 为甲苯或四氢呋喃。

[0093] 在Pd(二烯烃)$X_2$或$PdX_2$化合物和$[X][XPR_1R_2R_3]$在溶剂中混合 在一起后,优选将反应混合物在范围为约0℃-约40℃,优选地约5℃- 约35℃的温度搅拌。可将混合物搅拌一段时间,例如优选地约12小 时-约5天,更优选地约4天。

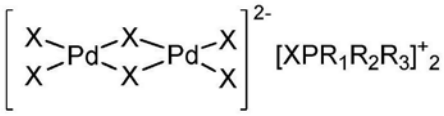
[0094] 反应结束时,式(II)的配合物可如上总体描述的从反应混合物分 离。

[0095] $PR_1R_2R_3$可与$X_2$在溶剂中混合以形成$[X][XPR_1R_2R_3]$。X优选为 溴离子或碘离子。溶剂为$C_{6-10}$芳烃,优选地甲苯。将反应混合物在范 围为约0℃-约40℃,优选地约5℃-约35℃的温度搅拌。优选的是, $[X][XPR_1R_2R_3]$的制备和分离中的所有步骤在惰性气氛(例如氮气或氩 气)下进行。然后可通过过滤、倾析或离心来分离$[X][XPR_1R_2R_3]$。分 离的配合物优选用另外的溶剂来洗涤,然后干燥。

[0096] 在本发明的再另一方面中,提供了制备式(I)的配合物的方法,包 括使式(II)的化合物:

[0097] 

(I)



(II)

[0098] a)与碱金属氢氧化物;或

[0099] b)与$[PR_1R_2R_3]_2Pd$,

[0100] 在溶剂中反应以形成式(I)的配合物的步骤,

[0101] 其中

[0102] 每个X独立地为卤离子,以及

[0103] $R_1$,$R_2$和$R_3$独立地选自叔丁基和异丙基。

[0104] 每个X独立地为卤离子并为如上总体描述的。$PR_1R_2R_3$为如上总 体描述的。

[0105] 溶剂可选自直链、支链或环状$C_{1-10}$烷醇,$C_{6-10}$芳烃和它们的组合。 优选地,溶剂选自甲醇,乙醇,2-丙醇,1-丁醇,2-丁醇,3-甲基-2- 丁醇,3-甲基-1-丁醇,苯,甲苯和它们的组合。特别优选的溶剂为甲 醇和甲苯。式(II)的化合物在溶剂中的浓度优选为约0.01mol/L-约1.0 mol/L。

[0106] 式(II)的化合物:碱金属氢氧化物的摩尔比可为约1:3。

[0107] 可将碱金属氢氧化物加入式(II)的化合物在溶剂中的悬浮液。碱 金属氢氧化物可为氢氧化钾或氢氧化钠,优选氢氧化钠。在一种实施 方案中,将碱金属氢氧化物溶解在直链、支链或环状$C_{1-10}$烷醇中,然 后作为溶液加入反应混合物。合适的烷醇为甲醇,乙醇,2-丙醇,1- 丁醇,2-丁醇,3-甲基-2-丁醇,3-甲基-1-丁醇或它们的组合。优选地, 烷醇为

甲醇。碱金属氢氧化物/烷醇溶液可以任何合适的浓度使用，例 如，范围在约0.05mol/L-约3mol/L，优选地约0.1mol/L-约2.5mol/L。

[0108] 添加碱金属氢氧化物后，优选将反应混合物在范围在约5℃-约 35℃的温度搅拌。可将混合物搅拌一段时间，例如优选地约10分钟- 约3小时，更优选地约30分钟-约2小时。

[0109] 替代地，可将式(II)的化合物和$[PR_1R_2R_3]_2Pd$混合在一起，然后 添加溶剂。溶剂可选自直链、支链或环状$C_{1-10}$烷醇，$C_{6-10}$芳烃和它们 的组合。优选地，溶剂选自甲醇，乙醇，2-丙醇，1-丁醇，2-丁醇，3- 甲基-2-丁醇，2-甲基-2-丁醇，3-甲基-1-丁醇，苯，甲苯和它们的组合。 特别优选的溶剂为甲醇和甲苯。式(II)的化合物在溶剂中的浓度优选为 约0.01mol/L-约1.0mol/L。

[0110] 式(II)的化合物：$[PR_1R_2R_3]_2Pd$的摩尔比可为约1:2。

[0111] 可将反应混合物在范围为约5℃-约35℃的温度搅拌。可将混合物 搅拌一段时间，例如优选地约10分钟-约3小时，更优选地约20分钟 -约2小时。

[0112] 反应结束时，可以将式(I)的配合物通过任何适当的方法从反应混 合物分离，这取决于产物的物理形式。例如，当期望回收式(I)的配合 物作为固体时，配合物可通过沉淀从反应混合物分离。

[0113] 沉淀可通过添加合适的溶剂而发生。溶剂可为直链、支链或环状 $C_{1-10}$烷醇。优选地，溶剂选自甲醇，乙醇，2-丙醇，1-丁醇，2-丁醇， 3-甲基-2-丁醇，2-甲基-2-丁醇，3-甲基-1-丁醇。特别优选的溶剂为甲 醇。

[0114] 添加溶剂后，优选将反应混合物在范围为约0℃-约40℃，优选地 约5℃-约35℃的温度搅拌。可将混合物搅拌一段时间，例如优选地约 1分钟-约1小时，更优选地约5分钟-约45分钟。

[0115] 然后可将配合物如上总体描述的分离。

[0116] 本发明的另一方面提供了制备$[PR_1R_2R_3]_2Pd$的方法，包括使 Pd(二烯烃)$X_2$或$PdX_2$和$PR_1R_2R_3$在溶剂中反应的步骤，

[0117] 其中

[0118] 该方法在不存在碱的情况下进行，

[0119] Pd(二烯烃)$X_2$:$PR_1R_2R_3$或$PdX_2$:$PR_1R_2R_3$的摩尔比为至少1:3，以及其中每个X独立地为卤离子；以及

[0120] $R_1$，$R_2$和$R_3$独立地选自叔丁基和异丙基。

[0121] 卤化物、二烯烃和合适的Pd(二烯烃)$X_2$或$PdX_2$为如上总体描述 的。

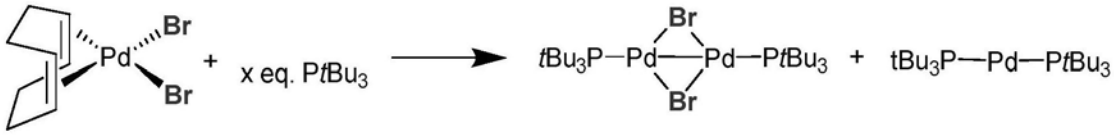
[0122] 将Pd(二烯烃)$X_2$或$PdX_2$化合物和$PR_1R_2R_3$膦配体在溶剂中混合 在一起。溶剂为$C_{6-10}$芳烃。优选地，溶剂选自苯，甲苯和二甲苯。特 别优选的溶剂为二甲苯或甲苯。

[0123] $PR_1R_2R_3$配体可作为固体使用，或更优选地作为在溶剂例如甲苯 或二甲苯中的溶液使用。

[0124] Pd(二烯烃)$X_2$:$PR_1R_2R_3$或$PdX_2$:$PR_1R_2R_3$之比为至少1:3，其 中$[PR_1R_2R_3]_2Pd$作为主要产物形成。

[0125] 在本发明中，当Pd(二烯烃)$X_2$:$PR_1R_2R_3$或$PdX_2$:$PR_1R_2R_3$的摩 尔比为至少1:1.2时，式(I)的配合物作为主要产物形成(方案1，反应 b)。不希望被理论束缚，当Pd(二烯烃)$X_2$:$PR_1R_2R_3$或$PdX_2$:$PR_1R_2R_3$的摩尔比多于1:2时，Pd(二烯烃)$X_2$或$PdX_2$与$PR_1R_2R_3$在溶剂中反 应产

生式(I)的配合物和$[PR_1R_2R_3]_2Pd$的混合物。根据$^{31}P$ NMR谱图(条 目1和2)，当Pd(二烯烃)$X_2$:$PR_1R_2R_3$或$PdX_2$:$PR_1R_2R_3$之比为1:2 时，式(I)的配合物和$[PR_1R_2R_3]_2Pd$以85:15的比形成，而当Pd(二烯 烃)$X_2$:$PR_1R_2R_3$之比为1:3时，式(I)的配合物和$[PR_1R_2R_3]_2Pd$以5:95 的比形成。因此，通过提高Pd(二烯烃)$X_2$:$PR_1R_2R_3$之比，以100％ 收率形成了$[PR_1R_2R_3]_2Pd$。

[0126] 


[0127] 表1:取决于Pd(二烯烃)$X_2$与$PR_1R_2R_3$之比的式(I)的配合物与 $[PR_1R_2R_3]_2Pd$之比，通过$^{31}P$ NMR谱图测定

[0128]

| 条目 | x(eq.Pt-$Bu_3$) | {Pd(Br)[P(t-Bu)$_3$]}$_2$ | Pd[P(t-Bu)$_3$]$_2$ |
|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 85 | 15 |
| 2 | 3 | 5 | 95 |
| 3 | 3.5 | 0 | 100 |
| 4 | 4 | 0 | 100 |

[0129] 在Pd(二烯烃)$X_2$或$PdX_2$和$PR_1R_2R_3$在溶剂中反应时，组分可以 任何合适的顺序混合，但优选将Pd(二烯烃)$X_2$或$PdX_2$首先加入溶剂， 然后加入$PR_1R_2R_3$。

[0130] 在Pd(二烯烃)$X_2$或$PdX_2$化合物和$PR_1R_2R_3$配体在溶剂中混合在 一起后，优选将反应混合物在范围为约0℃-约40℃，优选地约5℃- 约35℃的温度搅拌。可将混合物搅拌一段时间，例如优选地约1分钟 -约5小时，更优选地约30分钟-约4.5小时和最优选地约45分钟-约4 小时。

[0131] 反应结束时，将$[PR_1R_2R_3]_2Pd$通过任何适当的方法从反应混合物 分离，这取决于产物的物理形式。例如，当期望回收作为固体的 $[PR_1R_2R_3]_2Pd$时，配合物可通过沉淀从反应混合物分离。

[0132] 沉淀可通过添加合适的溶剂而发生。溶剂可为直链、支链或环状 $C_{1-10}$烷醇。优选地，溶剂选自甲醇，乙醇，2-丙醇，1-丁醇，2-丁醇， 3-甲基-2-丁醇，2-甲基-2-丁醇，3-甲基-1-丁醇。特别优选的溶剂为甲 醇。

[0133] 添加溶剂后，优选将反应混合物在范围为约0℃-约40℃，优选地 约5℃-约35℃的温度搅拌。可将混合物搅拌一段时间，例如优选地约 1分钟-约1小时，更优选地约5分钟-约45分钟。

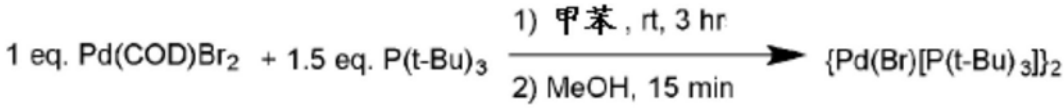
[0134] 然后可将配合物如上总体描述的分离。

[0135] 在某些实施方案中，本发明的方法是高收率的。在某些实施方案 中，获得的式(I)、(II)的配合物和$[PR_1R_2R_3]_2Pd$是纯的。

[0136] 本发明将通过参考以下非限制性实施例来进一步说明。

[0137] 实施例

[0138] 实施例1 {Pd(Br)[P(t-Bu)$_3$]}$_2$

[0139] 

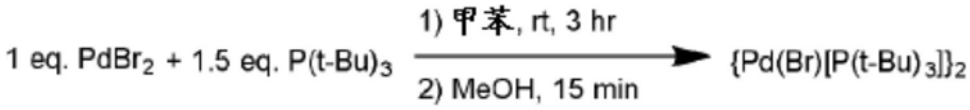

[0140] 向舒伦克烧瓶加入Pd(COD)$Br_2$(1.0g，2.69mmol)和搅拌棒，抽 真空并用$N_2$回填3

次。加入甲苯(2mL),然后加入P(t-Bu)$_3$(1M,在 甲苯中,4.03mmol,4.0mL)。将反应混合物在室温下搅拌3小时, 然后加入MeOH(10mL),将混合物再搅拌15分钟。将所得固体通过 过滤分离并用MeOH(5x 5mL)洗涤。所得绿色结晶固体在真空中干 燥以提供标题化合物(849mg,81%)。

[0141] 实施例2{Pd(Br)[P(t-Bu)$_3$]}$_2$

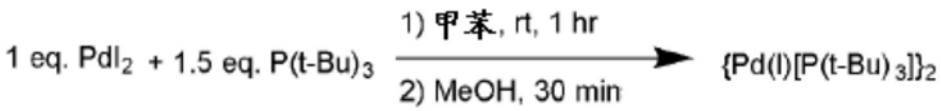
[0142] 向500mL舒伦克烧瓶加入13.7g Pd(COD)Br$_2$和搅拌棒。将烧瓶 密封和脱气3次,用氮气回填。经由无空气套管向该烧瓶加入tBu$_3$P 在二甲苯中的92.9g的12wt%溶液。立即开始混合。将反应在室温下 搅拌4小时,之后得到绿色浆料。经由无空气针筒历经7分钟向该烧 瓶加入135mL无水甲醇。将所得浆料在室温下搅拌18分钟。然后在 氮气下利用200mL舒伦克过滤器(schlenk frit)对浆料进行无空气过 滤。将烧瓶用30mL无水甲醇冲洗,然后用于在该过滤器上使最终产 物浆料化。将产物用30mL无水甲醇再清洗一次。将固体在室内真空 (house vacuum)下用氮气吹扫干燥30分钟,之后将舒伦克过滤器转移 到手套箱以进行包装(packaging)。收集13.8g蓝绿色晶体,97%收率。通过元素分析和NMR谱图($^1$H/$^{31}$P)进行测试,样品是纯的。预期:C, 37.09;H,7.00;实测:C,37.27;H,6.93。

[0143] 实施例3{Pd(Br)[P(t-Bu)$_3$]}$_2$

[0144] 

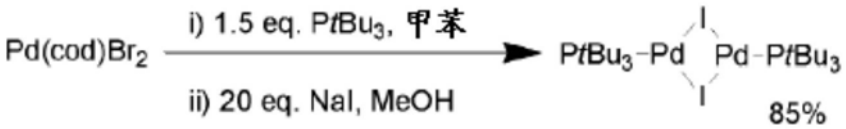

[0145] 向舒伦克烧瓶加入PdBr$_2$(176mg,0.66mmol)和甲苯(5mL),然 后加入P(t-Bu)$_3$溶液(1.0M,在甲苯中,1.0mL,1.0mmol)。将反应 混合物在室温在氮气下搅拌3小时。然后加入MeOH(6mL)和将绿色 反应混合物再搅拌20分钟。所得绿色固体在氮气下通过过滤分离,用MeOH(5x 3mL)洗涤并在真空中干燥以提供标题化合物(130mg, 50%)。

[0146] 实施例4{Pd(I)[P(t-Bu)$_3$]}$_2$

[0147] 

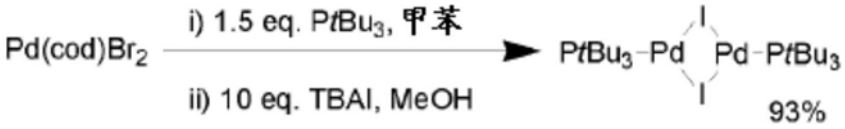

[0148] 将PdI$_2$(360mg,1.0mmol)置于N$_2$下并悬浮于干甲苯(5mL)中。将反应烧瓶抽真空和用N$_2$回填五次。然后加入P(t-Bu)$_3$(1M,在甲苯 中,1.5mmol,1.5mL)和将反应混合物在室温搅拌1小时。然后加入 MeOH(20mL)和将混合物再搅拌30分钟。将所得固体通过过滤分离 并在真空中干燥以提供标题化合物(350mg,80%)。NMR分析符合 报告的光谱。

[0149] 实施例5{Pd(I)[P(t-Bu)$_3$]}$_2$

[0150] 

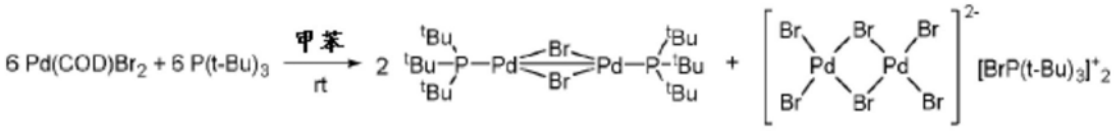

[0151] 向舒伦克烧瓶加入Pd(COD)Br$_2$(0.5g,1.35mmol)和搅拌棒,密 封和抽真空,并用N$_2$回填3次。将烧瓶放入手套箱和加入P(t-Bu)$_3$(1 M,在甲苯中,2.0mmol,2.0mL)。将密封烧瓶从手套箱取出,附接 到舒伦克管线和加入另外的1mL甲苯。将反应混合物在室温在氮气 下搅拌2小时,然后加入NaI(2.02g,13.44mmol)在MeOH(5mL) 中的溶液并将混合物再搅拌1小时。所得暗紫色固体通过过滤分离并 用MeOH(5x 5mL)洗涤。所得暗紫色结晶固体在真空中干燥以提供 标题化合物(503mg,85%)。

[0152] 实施例6{Pd(I)[P(t-Bu)$_3$]}$_2$

[0153] 

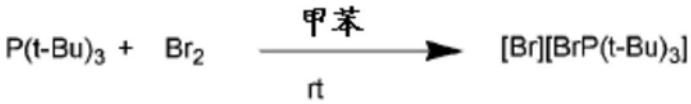

[0154] 向舒伦克烧瓶加入Pd(COD)Br$_2$(0.5g,1.35mmol)和搅拌棒,密 封和抽真空,并用N$_2$回填3次。将烧瓶放入手套箱和加入P(t-Bu)$_3$(1 M,在甲苯中,2.0mmol,2.0mL)。将密封烧瓶从手套箱取出,附接 到舒伦克管线和加入另外的1mL甲苯。将反应混合物在室温在氮气 下搅拌2小时,然后加入TBAI(四正丁基碘化铵)(2.48g,6.72mmol) 在MeOH(5mL)中的溶液并将混合物再搅拌1小时。所得暗紫色固体 通过过滤分离并用MeOH(5x 5mL)洗涤。所得暗紫色结晶固体在真 空中干燥以提供标题化合物(548mg,93%)。

[0155] 实施例7Pd(COD)Br$_2$+1eq.PtBu$_3$

[0156] 


[0157] 将Pd(COD)Br$_2$(9190mg,24.72mmol)称重加入RB烧瓶和转移 到手套箱。然后加入在甲苯中的P(t-Bu$_3$)溶液(1M,24.72mL,24.72 mmol),将烧瓶从手套箱取出。然后加入甲苯(50mL)并将反应混合物 在N$_2$下搅拌2小时。然后过滤反应混合物,所得红色固体用THF(500mL)洗涤。将红色固体干燥,并通过将己烷(30mL)加入红色固体的 MeOH/丙酮(50:30mL)溶液来再结晶。过夜,这提供了作为暗红色针 状晶体的[Pd$_2$Br$_6$][BrP(t-Bu)$_3$]$_2$(1.47g,10%)。$^1$H NMR(丙酮-d6,400 MHz):δ1.91(d,J 17.6,27H);$^{31}$P NMR(丙酮-d6,162MHz):δ124.9; C$_{24}$H$_{54}$Br$_8$P$_2$Pd$_2$的分析计算:C,22.94;H,4.33;P,4.93。实测:C, 22.97;H,4.23;P,5.01。取出滤液以在旋转蒸发器上干燥。所得固 体用MeOH(150mL)洗涤以得到过滤器上的{Pd(Br)[P(t-Bu)$_3$]}$_2$(6.09 g,64%)和红色滤液。

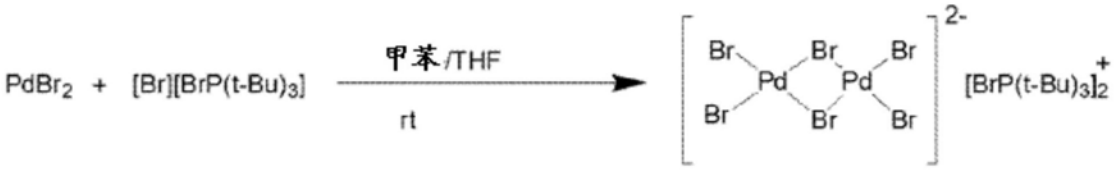
[0158] 实施例8[Br][BrP(t-Bu)$_3$]

[0159] 


[0160] 在N$_2$下在舒伦克烧瓶中将Br$_2$(0,10mL,310mg,1.9mmol)加入 P(t-Bu)$_3$(1.0M,在甲苯中,1.9mL,1.9mmol)。这产生放热反应,橙 色固体从最初的红色溶液沉淀出。沉淀物通过过滤分离并用丙酮(2 mL)洗涤以提供作为灰白色固体的[Br][BrP(t-Bu)$_3$](537mg,78%)。

[0161] $^1$H NMR(CD$_3$OD,400MHz):δ1.77(d,J 17.6,27H);$^{31}$P NMR(CD$_3$OD,162MHz):δ124.9; C$_{12}$H$_{27}$Br$_2$P的分析计算:C,39.80;H,7.52;Br,44.13;P,8.55。实测:C,39.52;H,7.42;Br,43.83; P,8.29。

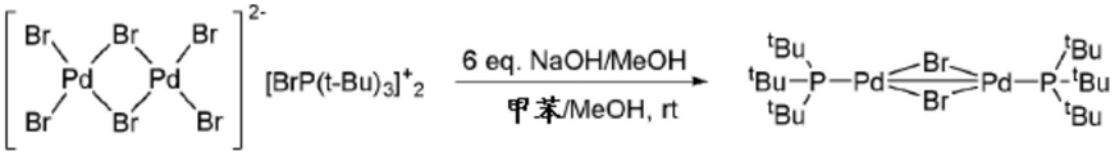
[0162] 实施例9[Pd$_2$Br$_6$][BrP(t-Bu)$_3$]$_2$

[0163] 


[0164] 将PdBr$_2$在丙酮中搅拌过夜,然后过滤和干燥。向舒伦克烧瓶加 入纯化的PdBr$_2$

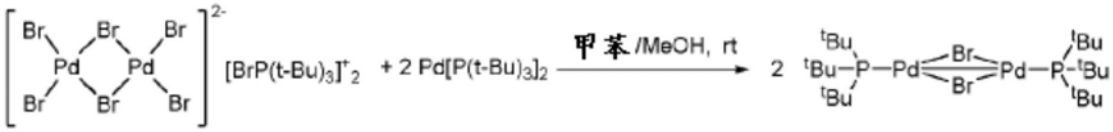
(500mg,1.88mmol)和[Br][BrP(t-Bu)$_3$](676mg,1.88 mmol)和抽真空,用$N_2$回填。加入甲苯(5mL)和THF(3mL)并将反应 混合物在室温搅拌四天。然后,将所得固体过滤并用甲苯(5mL)洗涤。将暗红色固体在真空中干燥(1.03g,87%)$^1$H NMR(丙酮-d6,400 MHz):δ1.91(d,J 17.6,27H);$^{31}$P NMR(丙酮-d6,162MHz):δ124.9。$C_{24}H_{54}Br_8P_2Pd_2$的分析计算:C,22.94;H,4.33;P,4.93。实测:C, 22.36;H,4.19;P,4.85。

[0165] 实施例10{Pd(Br)[P(t-Bu)$_3$]}$_2$

[0166] 


[0167] 在$N_2$气氛下在舒伦克烧瓶中将[$Pd_2Br_6$][BrP(t-Bu)$_3$]$_2$(150mg, 0.12mmol)悬浮于甲苯(1mL)中。加入MeOH(1mL),产生暗红色反 应混合物。然后,滴加NaOH/MeOH溶液(1M,0.71mL,0.71mmol), 并将所得暗绿色反应混合物在室温下搅拌1小时。接着,加入另外的4mL MeOH,并将混合物搅拌10min,然后在$N_2$下将所得绿色固体 通过过滤分离。将固体用MeOH(3mL)洗涤并在真空中干燥以得到 {Pd(Br)[P(t-Bu)$_3$]}$_2$(89mg,89%收率)。通过$^1$H和$^{31}$P NMR分析进 行测试,产物是纯的。$C_{24}H_{54}Br_2P_2Pd_2$的分析计算:C,37.09;H,7.00; P,7.97。实测:C,36.73;H,6.81;P,7.76。

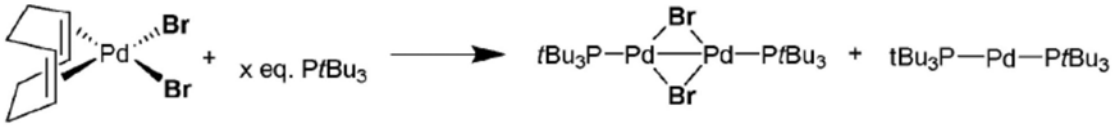
[0168] 实施例11{Pd(Br)[P(t-Bu)$_3$]}$_2$

[0169] 


[0170] 向舒伦克烧瓶加入[$Pd_2Br_6$][BrP(t-Bu)$_3$]$_2$(100mg,0.080mmol)和 [P(t-Bu)$_3$]$_2$Pd(81mg,0.16mmol),抽真空并用$N_2$回填3次。然后加 入甲苯(2mL)和MeOH(2mL)并在室温下将所得暗绿色反应混合物搅 拌30min。然后,加入另外的3mL MeOH并将反应混合物再搅拌10min,然后在$N_2$下将所得暗绿色固体通过过滤分离,用MeOH(3mL) 洗涤并在真空中干燥(119mg,96%收率)。通过$^1$H和$^{31}$P NMR分析 进行测试,产物是纯的。$C_{24}H_{54}Br_2P_2Pd_2$的分析计算:C,37.09;H, 7.00;P,7.97。实测:C,37.21;H,6.90;P,7.80。

[0171] 实施例12:

[0172] 向舒伦克烧瓶加入Pd(COD)$Br_2$(250mg,0.67mmol)并转移到手套 箱。在手套箱内,加入适量的P(t-Bu)$_3$配体(1M溶液,在甲苯中)。 将烧瓶密封并从手套箱取出。将最终反应混合物用甲苯稀释以达到 0.32M溶液。将反应混合物在室温下搅拌2.5小时,然后加入4mL MeOH并将混合物再搅拌10分钟。在$N_2$下将所得固体通过过滤分 离并用MeOH(4mL)洗涤。将最终产物在真空中干燥并通过$^1$H和$^{31}$P NMR分析。

[0173] 

[0174]

| eq. P*t*Bu$_3$ (mmol) | {Pd(Br)[P(t-Bu)$_3$]}$_2$ | Pd[P(t-Bu)$_3$]$_2$[a] |
|---|---|---|
| 2 (1.34 mmol) | 85[b] | 15[b] |
| 3 (2.02 mmol) | 5[c] | 95[c] |
| 3.5 (2.35 mmol) | 0 | 100 (267 mg, 78%) |
| 4 (2.68 mmol) | 0 | 100 (284 mg, 83%) |

[0175] [a]括号中是分离的收率。[b] 220mg的总计质量。

[0176] [c] 262mg的总计质量。