



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101190858 B

(45) 授权公告日 2013. 08. 07

(21) 申请号 200710194711. 7

C07C 255/49 (2006. 01)

(22) 申请日 2007. 11. 29

C07D 213/61 (2006. 01)

(30) 优先权数据

102006056208. 9 2006. 11. 29 DE

(73) 专利权人 赛拓有限责任公司

地址 德国朗根费尔德

(72) 发明人 尼古拉斯·米勒

沃尔夫冈·梅格莱因 阿兰·科泰

马蒂亚斯·贝勒 托马斯·沙雷克纳

亚历山大·察普夫

(56) 对比文件

Thomas Schareina et al. Potassium hexacyanoferrate(II)—a new cyanating agent for the palladium-catalyzed cyanation of aryl halides. 《Chem. Commun.》. 2004,

审查员 王克伟

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 章社杲 李丙林

(51) Int. Cl.

C07B 43/08 (2006. 01)

C07C 253/14 (2006. 01)

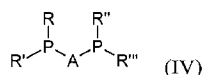
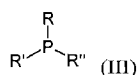
权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

催化制备芳香腈或杂芳腈的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种催化制备具有通式 Ar-CN (I) 的可选地取代的芳香腈或杂芳腈的方法, 其通过使相应的通式 Ar-X (II) 的芳基卤进行反应, 其中, X 是氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯、全氟丁基磺酸酯、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯, Ar 是可选地取代的芳基或杂芳基, 其特征在于该反应是在以下物质的存在下进行: 钯化合物; 通式为 (III) 或 (IV) 膦, 其中, R 是烷基, R'、R'' 和 R''' 各自是烷基、芳基或杂芳基, 并且 A 是亚烷基或亚芳基; 以及六氰合铁 (II) 酸钾或六氰合铁 (III) 酸钾, 并可选地在溶剂中可选加入一种碱。本发明的方法具有更大的底物范围, 芳基卤和杂芳基卤的均有效反应, 在工业级上容易使用并更经济。



1. 一种催化制备具有通式 (I) 的可选取代的芳香腈或杂芳腈的方法



通过使具有通式 (II) 的相应芳基卤进行反应



其中

X 是氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯、全氟丁基磺酸酯 (nonaflate)、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯, 和

Ar 是可选地取代的芳基或杂芳基,

其特征在于该反应是在以下物质的存在下进行的: 一种钯化合物, n- 丁基二 (金刚烷基) 膦或三 (叔丁基) 膦,

和六氰合铁 (II) 酸钾或六氰合铁 (III) 酸钾, 可选地在溶剂中并且可选地加入一种碱。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于其中所使用的该钯化合物是已知的钯 (0) 配合物或钯 (II) 盐或配合物。

3. 根据权利要求 1 和 2 所述的方法, 其特征在于所使用的该钯化合物是钯卤化物和其配合物、醋酸钯、钯 - 二亚苄基丙酮配合物或氯化烯丙基钯二聚体。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的方法, 其特征在于基于所使用的所述芳基卤, 所述钯化合物的用量为 0.001mol% 到 10mol%。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法, 其特征在于膦配位体的使用量是钯和膦配位体的摩尔比率为 1 : 100 到 10 : 1。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的方法, 其特征在于所述反应是在 20°C 到 220°C 的温度下进行的。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的方法, 其特征在于所述反应是在环境压力下进行的。

8. 根据权利要求 1 至 7 中的任一项所述的方法, 其特征在于 Ar 是一个 (C₆-C₁₉)- 芳基或环中具有 1、2、或 3 个选自氮、氧、和硫的杂原子的一个 (C₃-C₁₈)- 杂芳基。

催化制备芳香腈或杂芳腈的方法

[0001] 本发明涉及用于制备可选取代的芳香腈或杂芳腈的方法,该方法是通过用基于钼配合物(络合物)的催化剂,以六氰合铁(II)酸钾或六氰合铁(III)酸钾作为氰源来氰化相应的芳基卤。

[0002] 芳香腈或杂芳腈作为用于精细化学品、农用化学品和制药中间体的起始材料具有工业上的重要意义。用于制备芳香腈的工业上采用的方法是取代的甲苯的氨基氧化。这种方法仅在相应的甲苯可以比较便宜地获取时才具有工业意义。另外,在底物中存在氧敏感性取代基会使氨基氧化并不成功。用于制备氰苯的进一步工业方法是通过用强力吸水物质(例如 P_2O_5) 蒸馏使羧酸与铵盐或胺的反应和气相中的羧酸或酯类与氨在 500°C 下在 Al 固定床上的反应。

[0003] 对于芳香腈来说,便宜的起始材料是相应的氯苯,在一些情况下是相应的溴苯。然而,通过已知方法用氰化物取代氯经常不能令人满意。例如,在气相中 650°C 或 $480^{\circ}\text{C} \sim 650^{\circ}\text{C}$ 下,在金属催化剂或金属氧化物催化剂存在下芳基卤与 HCN 反应。在相对温和的反应条件下加速芳基卤与氰化物反应的催化剂是钼配合物和镍配合物。例如, R. Breitschuh, B. Pugin, A. Idolese 和 V. Gisin (EP-A 0 787 124 B1 和 US-A 5, 883, 283) 描述了在优选 Ni 配合物和化学计量的配位物质存在下由相应取代的 3-氨基氯苯来制备取代的 3-氨基苄腈。这个方法的缺点是使用过量的还原剂并限于特定物质种类的反应。

[0004] B. R. Citter (US-A 4, 211, 721) 描述了来自 18-冠醚-6、聚醚、烷氧基聚醚、或其混合物的组的具有 200-25000 的摩尔质量的醚组分作为芳基卤的钼催化氰化作用的助催化剂的积极影响。然而,在提到的应用实例中,很明显仅活化的(缺少电子的)氯代芳烃诸如 4-氯三氟苯在该发明的反应条件下反应,相应的苄腈的产率仅为大约 45%。非活化的氯代芳烃诸如氯甲苯造成目标产物仅 5%到 10%的产率。这样的产率使该方法不可能经济地用于工业实际应用。

[0005] J. B. Davison, R. J. Jasinski 和 P. J. Pearce-Landers (US-A4, 499, 025) 描述了在电化学形成的 VIII 族金属 (0) 配合物催化下由氯代芳烃制备芳香腈。然而,相对于传统的分批方法(间歇方法),这个方法是非常昂贵的。而且,也没有以良好产率成功转化氯代芳烃的实例。

[0006] A. Viauvy 和 M. Casado (EP-A 0 994 099 A1) 进一步描述了在溴化铜和相转移催化剂或者氰化铜和碘化锂存在下,氯代芳烃与氰化铜和溴源、或碱金属氰化物或氰化四烷基铵的反应给出相应的腈。这些步骤的缺点是产生超化学计量的重金属盐废弃物。而且,由氯代芳烃得到的氰苯的产率也不令人满意。

[0007] M. -H. Rock 和 A. Merhold (DE-A 197 06 648 A1 和 WO 98/37 058) 描述了在镍催化剂和酮存在下由氯代芳烃通过与氰化物反应来制备芳香腈。然而,该反应仅当氰化物浓度被严格控制时才能成功进行,否则该催化剂将会被不可逆地氰化。这个方法的缺点也是需要使用诸如锌之类的还原剂,这会导致产生额外的重金属盐废弃物,并使用特定的酮作为溶剂。

[0008] R. K. Arvela 和 N. E. Leadbeater 描述了在化学计量的溴化镍(II)和氰化钠存在的

情况下氯代芳烃的氰化作用 (J. Org. Chem. 2003, 68, 9122-5)。除了由此产生的镍盐废物的量之外,使用作为能量引入的微波辐射对于工业反应也是不利的。

[0009] H. R. Chobanian、B. P. Fors 和 L. S. Lin 描述了使用 S-Phos 作为配位体的 Pd 催化剂,氯代芳烃与氰化锌 (II) 的反应 (Tetrahedron Lett. 2006, 47, 3303-5)。该反应缺点也是产生化学计量的重金属盐废物和使用高浓度 (基于氯代芳烃 2-10mol%) 的昂贵的膦配位体。

[0010] Beller 和其同事描述了冠醚、二膦配位体和二胺配位体对钯催化的芳基卤与碱金属氰化物的反应的影响 (DE-A 101 13 976, Tetrahedron Lett. 2001, 42, 6707-10)。基于这些研究,在描述的体系中对作为氰供体的丙酮合氰化氢的计量加入进行测定 (Angew. Chem. 2003, 115, 1700-3)。此外,还描述了 TMSCN (J. Organomet. Chem. 2003, 684, 50-5) 或氢氰酸 (DE-A 103 23 574) 的计量。

[0011] 用于氰化芳基卤或杂芳基卤的全部上述方法都有不足,即它们使用过量存在游离氰化物的氰源,因此由于其强大的配位作用,氰化物配位体能够阻断 Pd 催化剂。因此,这些方法通常具有以下不足:氰源必需以受控的方式计量和 / 或通常观察到具有差的催化活性和生产力。此外,这些氰源具有较高的毒性并易释放氢氰酸,因此只有在特别的安全措施下才可以在工业应用上实施。

[0012] Beller 等已经通过使用六氰合铁 (II) 酸钾 $K_4[Fe(CN)_6]$ 作为无毒和容易处理的氰源来避免这些不足。这种氰化剂具有低毒性,溶于水而不分解,并甚至可以用于食品和饮料工业,例如用于生产食盐或用于保存葡萄酒 (Roempp Lexikon Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, 1999)。Chem. Commun. 2004, 1388-1389 描述了一种使用六氰合铁 (II) 酸钾的 Pd 催化的氰化方法。申请 DE-A 10 2005009 517.8 和 DE-A 10 2006 042439.5 描述了使用六氰合铁 (II) 酸钾 $K_4[Fe(CN)_6]$ 或六氰合铁 (III) 酸钾 $K_3[Fe(CN)_6]$ 的 Cu 催化的氰化方法。然而,不足之处在于这些方法只能有效地转化芳基溴和杂芳基溴。然而,对于工业应用来说,芳基氯和杂芳基氯显然更具吸引力,因为它们通常易得并且与其他的芳基卤、杂芳基卤、芳基类卤化物或杂芳基类卤化物相比可以比较便宜地并且更加广泛地获得。然而,在迄今为止的现有技术中已知的使用六氰合铁酸钾用于氰化作用的方法中,与芳基溴或杂芳基溴相比反应性较低的芳基卤或杂芳基卤的反应,即使反应的话,也仅可能获得非常低的产率。对于未活化或去活 (富含电子) 和空间位阻的芳基氯或杂芳基氯来说尤其是这样。已经披露的成功反应的唯一实例是上文引用的 Chem. Commun. 公开,使用六氰合铁酸钾 (II) 强力活化 4-氯喹啉的 Pd 催化的氰化作用。

[0013] 因此,本发明的目的在于开发一种使用六氰合铁酸钾来氰化芳基卤和杂芳基卤的方法,该方法与现有技术成明显对比,尤其是对于更大的底物范围,尤其涉及活化的和去活的芳基卤和杂芳基卤的均有效反应。同样,根据本发明的方法应该在工业级上容易使用并涉及催化剂生产力和因此涉及经济的观点的优于现有技术方法。

[0014] 通过本发明的方法达到了声称的目的,在本发明的方法中,进行了催化制备可取代具有通式 (I) 的芳香腈或杂芳腈

[0015] $Ar-CN$ (I)

[0016] 通过使具有通式 (II) 的相应芳基卤进行反应

[0017] $Ar-X$ (II)

[0018] 其中, X 是氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯 (trifluoromethanesulfonate)、全氟丁基磺酸酯 (nonafluorobutanesulfonate)、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯, 优选氯和溴, 更优选溴, 以及 Ar 是可选取代的芳基或杂芳基, 优选可选取代的芳基,

[0019] 使用六氟合铁 (II) 酸钾和 / 或六氟合铁 (III) 酸钾, 可选在一种碱存在下以及在 Pd 化合物和化学式 (III) 和 (IV) 的膦配位体存在下,

[0020] 其中 R 是环状或非环状的、带支链或不带支链的烷基, R'、R'' 和 R''' 是上述烷基或可选地取代的芳基或杂芳基, A 是可选取代的亚烷基或亚芳基单元。R、R' 和 R'' 基优选各自为具有 1 至 10 个碳原子的烷基, 并且 A 是具有 1 至 10 个碳原子的亚烷基单元。

[0021]



[0022] 所使用的钯化合物可以是已知的 Pd(0) 和 Pd(II) 化合物。典型的例子是盐, 例如 PdCl₂ 和 Pd(OAc)₂, 以及还有 Pd 配合物, 例如 Pd(PPh₃)₄、Pd(dba)₂、PdCl₂(PhCN)₂、氯化烯丙基钯二聚体 (allylpalladium chloride dimer), 以及还有具化学式 (III) 和 (IV) 的上述配位体的 Pd(0) 和 Pd(II) 配合物。给予优选的是 Pd(dba)₂ 和 Pd(OAc)₂。

[0023] 在反应混合物中应该存在有足够量的所使用的钯化合物。所属领域的技术人员根据经济方面的考虑 (反应速度、产率、材料成本) 来选择所需的使用量。在根据本发明的方法中, 可以实现催化剂的转化数 (周转值, turnover values) 数量级至少为 10 到 100000。基于芳基卤或杂芳基卤, 以 0.001mol% 到 10mol% 的量使用钯化合物是有利的; 优选使用量为 0.01mol% 到 2mol%。

[0024] 所使用的膦配位体可以是化学式 (III) 的单齿膦 (单配位体膦) 或化学式 (IV) 的二齿膦 (双配位体膦)。可以这种形式或以磷盐的形式使用该膦, 例如酸加合物的形式, 例如 PR₃·HX (HX 是一种布朗斯台德酸 (Bronsted acid)) 的情况下, 其中反应混合物中同时存在的碱保证了膦的原位释放 (situ release)。给予优选的是使用化学式 (III) 的膦, 其中 R 和 R' 各自为下文中详细描述所定义的烷基并且 R'' 是下文中详细描述所定义的芳基。给予特别优选的是使用 n-丁基二 (金刚烷基) 膦、三 (叔丁基) 膦、三环己基膦、苯基二 (叔丁基) 膦、2-二环己基膦-1-苯吡咯、2-二环己基膦-1-(2',4',6'-三甲苯) 咪唑、2-(二叔丁基膦基)-1-(2',4',6'-三甲苯) 咪唑、2-(二叔丁基膦基)-1-(2',4',6'-三甲硅烷基苯基) 吡咯和 2-二烷基膦基-2'-二烷基氨基联苯。给予非常特别优选的是使用 n-丁基二 (金刚烷基) 膦和三 (叔丁基) 膦。

[0025] 关于膦配位体使用的量, 根据本发明的方法中有可能使用钯: 膦配位体的摩尔比率为 1:100 到 10:1。给予优选的使用钯: 膦配位体的摩尔比率为 1:10 到 2:1; 特别优选摩尔比率为 1:5 到 1:1。

[0026] 膦配位体和钯可以作为配合物一起加入或分别加入。

[0027] 根据本发明的方法中所使用的溶剂通常是惰性有机溶剂和 / 或水。优选偶极非质子溶剂, 例如脂族酯或氨基化合物及其混合物。特别优选使用 N,N-二甲基乙酰胺和 N-甲基吡咯烷-2-酮。该反应以批料 (bulk) 方式进行, 即不使用溶剂。

[0028] 在一些情况下, 加入碱对于根据本发明的方法是有利的。在这种情况下, 有机碱或

无机碱都可以使用。实例为氨、羧酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、醇盐和氢氧化物。优选使用碱金属的醋酸盐、碳酸盐和氢氧化物,和碱土金属的醋酸盐、碳酸盐和氢氧化物。特别优选加入碱金属的碳酸盐,例如碳酸钠或碳酸钾。

[0029] 基于芳基卤或杂芳基卤,碱的使用量优选为 1mol% -100mol%。特别优选使用的碱的量是 10mol% -50mol%。

[0030] 根据本发明的方法中使用的氰源可以是六氰合铁(II)酸钾和六氰合铁(III)酸钾。优选使用六氰合铁(II)酸钾。尽管所有的六氰基配位体都可以用于本发明的方法的反应中,以 16.7mol% 的量或更高的量使用氰源是有利的。本领域技术人员根据经济方面的考虑(反应速度、产率、材料成本)来选择所需的使用量。基于芳基卤和杂芳基卤,优选使用 15mol% 到 50mol%、特别优选使用 16mol% 到 25mol% 的氰源。

[0031] 该反应在 20°C 到 200°C 的温度下进行。优选的反应温度在 80°C 到 200°C;特别优选在 100°C 到 180°C 下进行。

[0032] 该反应通常在环境压力下进行。然而,在压力下进行反应没有任何问题,例如在高压釜或压力管中。

[0033] 本发明方法中所使用的六氰合铁(II)酸钾氰源和相应的催化剂体系,例如由钌化合物、膦配位体和可选的碱的组合物构成,以便实现芳基卤和杂芳基卤的氰化结果显著好于公知反应体系。与现有技术相比,可以看到作为显著的进步,使用安全并且便宜的六氰合铁酸钾作为氰源,根据本发明的方法使得甚至是相对化学惰性而非常便宜并广泛可获得的芳香族氯能够进行氰化反应。

[0034] 原则上,对于所使用的芳香族化合物或杂芳族化合物没有限制。尤其是,Ar 基可以是在环中具有 1、2 或 3 个杂原子诸如氮、氧、硫的 (C₆-C₁₉)-芳基或 (C₃-C₁₈)-杂芳基。

[0035] Ar 基可以具有高达 8 个取代基,其各自独立为 (C₁-C₈)-芳基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、(C₇-C₂₀)-芳烷基、OH、O-[(C₁-C₈)-烷基]、OC(O)-[(C₁-C₈)-烷基]、O-苯基、苯基、NH₂、NO₂、NO、N[(C₁-C₈)-烷基]₂、NH[(C₁-C₈)-烷基]、NHC(O)-[(C₁-C₈)-烷基]、N[(C₁-C₈)-烷基]、C(O)-[(C₁-C₈)-烷基]、SH、S-苯基、S-[(C₁-C₈)-烷基]、氟、氯、CF₃、CN、COOH、COO-[(C₁-C₈)-烷基]、CONH[(C₁-C₈)-烷基]、COO-苯基、CONH-苯基、CHO、SO₂-(C₁-C₈)-烷基、SO-(C₁-C₈)-烷基、PO-(苯基)₂、PO-[(C₁-C₈)-烷基]₂、PO₃H₂、PO-[O-(C₁-C₈)-烷基]₂、SO₃H、SO₃M、SO₃-[(C₁-C₈)-烷基]、Si[(C₁-C₈)-烷基]₃、(C₁-C₈)-卤烷基和 (C₁-C₈)-酰基。

[0036] (C₁-C₈)-烷基可以认为是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基或辛基,包括全部键合异构体。它们可以被 (C₁-C₈)-烷氧基、(C₁-C₈)-卤烷基、OH、卤素、NH₂、NO₂、SH、S-(C₁-C₈)-烷基单取代或多取代。

[0037] (C₂-C₈)-烯基理解为是指除了甲基之外的上文列出的 (C₁-C₈)-烷基,它具有至少一个双键。

[0038] (C₂-C₈)-炔基理解为是指除了甲基之外的上文列出的 (C₁-C₈)-烷基,它具有至少一个三键。

[0039] (C₁-C₈)-酰基理解为是指通过 -C=O 官能团键合到分子上的 (C₁-C₈)-烷基。

[0040] (C₃-C₈)-环烷基理解为是指环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基等。它们可以被一个或多个卤素和 / 或含有 N、O、P、S- 的基团所取代和 / 或环中具有 N、O、P、S 原子,

例如 1-, 2-, 3-, 4- 哌啶基、1-, 2-, 3- 吡咯烷基、2-, 3- 四氢呋喃基、2-, 3-, 4- 吗啉基。其可以被 (C_1-C_8) - 烷氧基、 (C_1-C_8) - 卤烷基、OH、卤素、 NH_2 、 NO_2 、SH、S- (C_1-C_8) - 烷基、 (C_1-C_8) - 酰基、 (C_1-C_8) - 烷基单取代或多取代。

[0041] (C_6-C_{19}) - 芳基被理解为指具有 6 到 18 个碳原子的芳香基。特别是, 它们包括诸如苯基、萘基、蒽基、菲基、联苯基之类的化合物。其可以被 (C_1-C_8) - 烷氧基、 (C_1-C_8) - 卤烷基、OH、卤素、 NH_2 、 NO_2 、SH、S- (C_1-C_8) - 烷基、 (C_1-C_8) - 酰基、 (C_1-C_8) - 烷基单取代或多取代。

[0042] (C_7-C_{20}) - 芳烷基是通过 (C_1-C_8) - 烷基键合到分子上的 (C_6-C_{19}) - 芳基。

[0043] (C_1-C_8) - 烷氧基是通过一个氧原子键合到所讨论的分子上的 (C_1-C_8) - 烷基。

[0044] (C_1-C_8) - 卤烷基是被一个或多个卤原子取代的 (C_1-C_8) - 烷基。

[0045] 在本发明的上下文中, (C_3-C_{18}) - 杂芳基表示五-、六- 或七- 元的芳环体系, 该体系由 3 到 18 个碳原子构成并且环中具有 1、2 或 3 个杂原子, 诸如氮、氧或硫。这种杂芳基尤其被认为是诸如 1-, 2-, 3- 呋喃基、1-, 2-, 3- 吡咯基、1-, 2-, 3- 噻吩基、2-, 3-, 4- 吡啶基、2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 吡啶基、3-, 4-, 5- 吡啶基、2-, 4-, 5- 咪唑基、吡啶基、喹啉基、菲啶基、2-, 4-, 5-, 6- 嘧啶基之类的基团。 (C_4-C_{19}) - 杂芳基被理解为相应 (C_7-C_{20}) - 芳烷基的芳香杂环体系。

[0046] 可能的卤素是氟、氯、溴和碘。

[0047] 实例

[0048] 用于以下实例的总体过程:

[0049] 如下表中所确定, 将 0.4mmol 的碳酸钠、0.4mmol 的六氰合铁(II)酸钾、适宜量的醋酸钡和配位体在氩气下在 2ml 的干 NMP 中悬浮在压力管中。加入 2mmol 的芳香卤和 200ml 的十六烷用作 GC 分析的内标。将压力管封闭并加热至特定温度并持续 16 小时。在冷却到室温后, 用 2ml 水和 2ml 醚稀释该混合物。用气相色谱分析有机相的试样。用醚来提取水相以分离产物。用水和饱和的 NaCl 溶液清洗合并的有机相并最后用硫酸钠进行干燥。在将溶剂蒸发之后, 通过使用硅胶柱层析或蒸馏来纯化粗产物。

[0050]

序号	ArX	Pd(OAc) ₂ [mol%]	配位体 (mol%)	温度 [°C]	产率 [%]	TON
1	氯苯	0.1	BuPAd ₂ (0.3)	140	100	1000
2	氯苯	0.1	PtBu ₃ (0.3)	140	88	880
3	2-氯甲苯	0.1	BuPAd ₂ (0.3)	160	90	900
4	4-氯甲苯	0.2	BuPAd ₂ (0.6)	160	80	400
5	2-氯-m-二甲苯	0.5	BuPAd ₂ (1)	140	69	138
6	3-氯嘧啶	0.25	BuPAd ₂ (1)	160	95	380
7	溴苯	0.05	BuPAd ₂ (0.2)	140	100	2000
8	2-溴甲苯	0.05	BuPAd ₂ (0.2)	140	100	2000
9	1-溴萘	0.05	BuPAd ₂ (0.2)	140	100	2000