



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101715439 A

(43) 申请公布日 2010.05.26

(21) 申请号 200880021620.6

C07B 37/04 (2006.01)

(22) 申请日 2008.06.27

(30) 优先权数据

07111438.3 2007.06.29 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009.12.23

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/005270 2008.06.27

(87) PCT申请的公布数据

W02009/003650 DE 2009.01.08

(71) 申请人 拜尔农作物科学股份公司

地址 德国蒙海姆

(72) 发明人 A·斯特劳布 N·吕 J·维舍梅耶

U·克略特施恩 E·W·P·达门

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限

公司 11285

代理人 钟守期 唐铁军

(51) Int. Cl.

C07C 209/68 (2006.01)

权利要求书 3 页 说明书 8 页

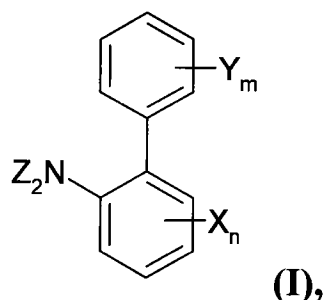
(54) 发明名称

制备联芳基化合物的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种使用基于带有膦配体的钯化合物的催化剂制备联芳基化合物的方法。

1. 一种制备通式 (I) 的单官能、双官能和 / 或多官能联芳基化合物的方法



其中

Z 为氢或氧,

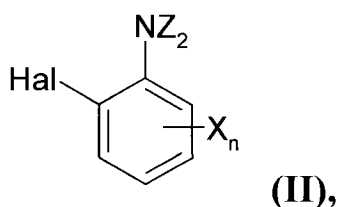
n 为选自 1、2 或 3 的一个整数, 且

X 独立地选自 F、Cl、C₁-C₄ 烷基和 C₁-C₄ 烷氧基;

m 为选自 0、1、2、3、4 或 5 的一个整数, 且

Y 独立地选自卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基和羟基,

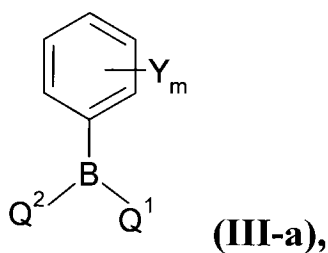
所述通式 (I) 的联芳基化合物通过通式 (II) 的卤代芳族化合物与如下 (a)、(b)、(c) 或 (d) 反应来制备:



其中

Hal 为卤素原子

(a) 与至少一种通式 (III-a) 的硼酸,



其中

Q¹ 和 Q² 为羟基 (-OH)

或与由通式 (III-a) 的硼酸形成的酸酐、二聚体和三聚体、

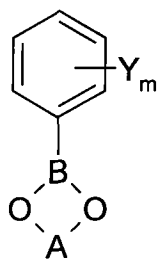
或与至少一种通式 (III-a) 的硼酸衍生物进行反应,

其中

Q¹ 和 Q² 独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基、C₆₋₁₀ 芳基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₆₋₁₀ 芳氧基;

或

(b) 与至少一种式 (III-b) 的环硼酸酯,



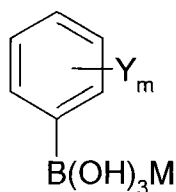
(III-b),

其中

A 为选自 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ 的基团；

或

(c) 与至少一种通式 (III-c) 的硼酸盐

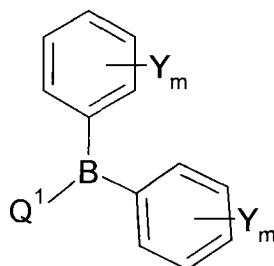


(III-c),

其中

M^+ 为阳离子；或

(d) 与至少一种通式 (III-d) 的硼酸进行反应



(III-d),

其中 Y、 Q^1 和 m 定义如上

所述反应在至少一种钯络合物存在下进行，其特征在于，所述膦基团被至少一个支链 C_{3-8} 烷基基团取代。

2. 权利要求 1 的方法，其特征在于 $Z = \text{氢}$ ， $n = 1$ ， $X = 5\text{-F}$ ， $m = 2$ ， $Y = 3'\text{-Cl}$ 和 $4'\text{-Cl}$ ， $\text{Hal} = \text{Br}$ ，且 Q^1 和 Q^2 各自为羟基。

3. 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于所述反应在一种有机溶剂的存在下进行。

4. 权利要求 3 的方法，其特征在于所述溶剂含有 0.1-95 体积%的水，以水和有机溶剂的混合物计。

5. 权利要求 1-4 之一的方法，其特征在于所述式 (II) 的卤代芳族化合物为 2-溴-4-氟苯胺。

6. 权利要求 1-5 之一的方法，其特征在于所述钯络合物选自二(三叔丁基膦)钯、二[甲基二(叔丁基)膦]钯和 [1,1-二(二叔丁基膦基)二茂铁]钯。

7. 权利要求 1-6 之一的方法，其特征在于所述钯络合物通过添加一种钯源和一种 Pd 配体原位制备。

8. 权利要求 6 的方法，其特征在于所述配体为三(叔丁基)膦或其盐。

9. 权利要求 6 的方法,其特征在于所述配体为甲基二(叔丁基)膦或其盐。
10. 权利要求 8 或 9 的方法,其特征在于使用相应的一氢四氟硼酸盐(HBF_4 盐)。
11. 权利要求 7-10 之一的方法,其特征在于所述钨源为乙酰丙酮钨或二亚苄基丙酮钨。
12. 权利要求 1 的方法,其特征在于所述式(III-a)的硼酸为 3,4-二氯苯基硼酸。
13. 权利要求 1 的方法,其特征在于所述式(III-d)的硼酸为二(3,4-二氯苯基)硼酸。

制备联芳基化合物的方法

[0001] 本发明涉及一种使用基于带有膦配体的钯化合物的催化剂制备联芳基化合物的方法。

[0002] 联芳基化合物,特别是联苯基化合物,是工业上重要的精细化学品、药物中间体、荧光增白剂和农业化学品。

[0003] 一种通常用于以实验室规模合成联芳基化合物的方法为 Suzuki 反应,其中碘代芳族化合物或溴代芳族化合物以及——在例外情况下——氯代芳族化合物与芳基硼酸衍生物、乙烯基硼酸衍生物或烷基硼酸衍生物在钯催化剂的存在下进行反应。描述该方法的综述性文章可见于例如 N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457 和 Bellina, F. et al. Synthesis 2004, 2419 中。在 Pd-催化的氯代芳族化合物的反应中使用三烷基膦配体的综述可见于 Littke, A. F. & Fu, G. C. Angew. Chem. 2002, 114, 4350 中。

[0004] 用于 Suzuki 反应的催化剂一般为钯化合物和镍化合物。尽管镍催化剂具有经济效益(参见 A. F. Indolese, Tetrahedron Lett. 1997, 38, 3513),但是钯催化剂因为它们具有低毒性和对官能团的更大的耐受性而优于镍催化剂。当使用钯催化剂时,钯(II)络合物和钯(0)络合物均可用于 Suzuki 反应中(参见 M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Broßmer, Angew. Chem. 1995, 107, 1992)。根据文献,由供电配体(例如膦(phosphane))稳定的配位不饱和的 14- 和 16- 电子的钯(0)物质,可制备成催化活性物。特别是当使用成本相对较低的原料例如芳基溴化物或芳基氯化物时,需添加稳定用配体以便使所述原料达到令人满意的催化活性。所述 Suzuki 反应的一个明显缺点为令人满意的催化转换数(= TON)只有用昂贵的原料例如碘代芳族化合物和活化的(即缺电子的)溴代芳族化合物才可达到。其他情况下,当使用失活的(即多电子的)溴代芳族化合物或氯代芳族化合物时,为达到工业上可接受的转化率,必须添加大量催化剂,通常为 1-5mol%。

[0005] 此外,邻位取代的卤代芳族化合物由于其具有较大的空间位阻而具有较低的反应活性。卤代苯胺的反应也存在问题,因为它们可另外用作催化剂的配体。

[0006] 氟代卤代苯胺与一取代的硼酸在催化剂存在下的反应在 WO 03/070705 中有描述。

[0007] 就此,在 WO 00/61531 中描述了具有含亚磷酸酯配体的催化剂的用途。

[0008] EP 1 186 583 教导了负载型 Pd 催化剂的用途。

[0009] EP 1 064 243 和 WO 0116057 教导了烯丙型 Pd 络合物的用途,EP 0 690 046 中使用环钯(palladacycle)作为催化剂。

[0010] 所有所述方法均涉及使用较为昂贵、或仅可以复杂的方式制备的钯络合物,或者为达到良好产率需要使用过量的芳基硼酸。该方法的成本由于贵重芳基硼酸的损耗和由于更复杂的纯化及分离操作而增加,所述纯化和分离操作是分离过量硼酸和由此生成的副产物例如脱硼酸化芳族化合物和均偶联产物所必需的。

[0011] WO 2006/092429 描述了二芳基硼酸与芳基卤化物在水性溶剂体系中、尤其是在三烷基膦存在下的反应。但是,二取代硼酸的合成并不总是容易的。

[0012] WO 2006/024388 描述了一种制备联苯胺的替代方法,通过使取代的苯基乙酰胺与

丁炔醇反应并随后与噻吩二氧化物进行第尔斯-阿尔德反应而实现。

[0013] WO 2005/123689 描述了通过使用四(三苯基膦)合钯(0)进行 Suzuki 偶联来制备 3,4-(二氯苯基)苯胺。

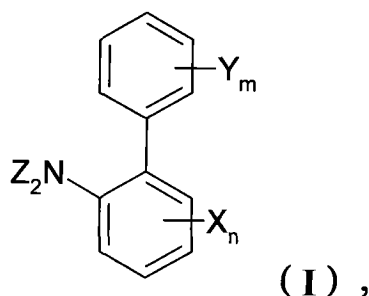
[0014] 所用一取代硼酸(boronic acid)或二取代硼酸(borinic acid)的反应活性也对 Suzuki 反应过程具有决定性影响;特别是因吸电子取代基而失活的芳族化合物可能会使反应更缓慢并且形成均偶联产物。但是,在针对所述方法的文献中几乎未考虑该问题,因为在方法中通常使用大量过量的一取代硼酸,而产率仅基于卤代芳族化合物的转化率。因此前述现有技术中的方法的另一个缺点为卤代芳族化合物的竞争性均偶联反应,该反应可产生有毒的多卤化联苯。

[0015] 此外,由于反应混合物的复杂性,无法进行简单的催化剂循环,从而使得催化剂成本通常也成为工业实施的一个阻碍。基于水溶性膦的催化剂体系确实对工业上重要的 2-氯苄腈与对甲苯基硼酸的反应具有令人满意的催化剂活性,但是该催化剂含有昂贵的磺化的膦。

[0016] 本发明的一个目标是提供一种制备联芳基化合物的新方法,该方法不具有已知方法的缺点、适于工业上实施,并且能以高产率、高纯度和最佳催化剂生产率得到联芳基化合物。

[0017] 该目标通过一种制备通式(I)的单官能、双官能和/或多官能的联芳基化合物的方法来实现,

[0018]



[0019] 其中

[0020] Z 为氢或氧,

[0021] n 为选自 1、2 或 3 的一个整数,且

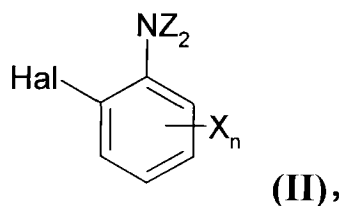
[0022] X 独立地选自 F、Cl、C₁-C₄ 烷基和 C₁-C₄ 烷氧基;

[0023] m 为选自 0、1、2、3、4 或 5 的一个整数,且

[0024] Y 独立地选自卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基和羟基,

[0025] 所述通式(I)的联芳基化合物通过通式(II)的卤代芳族化合物与如下(a)、(b)、(c)或(d)反应来制备:

[0026]

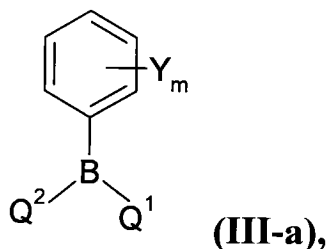


[0027] 其中

[0028] Hal 为卤素原子

[0029] (a) 至少一种通式 (III-a) 的硼酸,

[0030]



[0031] 其中

[0032] Q^1 和 Q^2 为羟基 (-OH)

[0033] 或与由通式 (III-a) 的硼酸形成的酸酐、二聚体和三聚体、

[0034] 或与至少一种通式 (III-a) 的硼酸的衍生物进行反应,

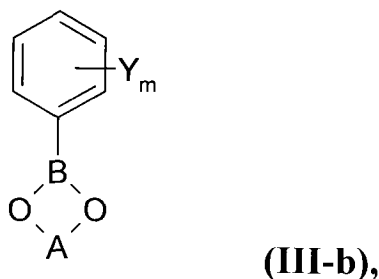
[0035] 其中

[0036] Q^1 和 Q^2 独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_{6-10} 芳氧基;

[0037] 或

[0038] (b) 至少一种式 (III-b) 的环硼酸酯,

[0039]



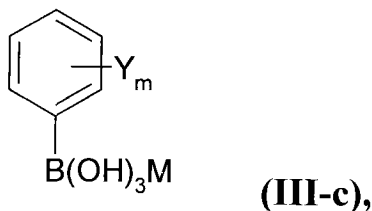
[0040] 其中

[0041] A 为选自 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ 的基团;

[0042] 或

[0043] (c) 至少一种通式 (III-c) 的硼酸盐,

[0044]



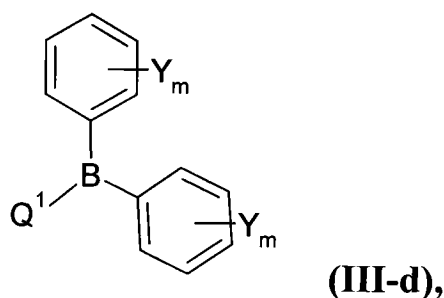
[0045] 其中

[0046] M^+ 为阳离子;

[0047] 或

[0048] (d) 至少一种通式 (III-d) 的硼酸

[0049]



[0050] 其中 Y、Q¹ 和 m 定义如上；

[0051] 所述反应在至少一种钯络合物存在下进行，其中所述膦基团被至少一个支链 C₃₋₈ 烷基基团取代。

[0052] 在本发明中，除非另有限定，术语卤素 (X) 包括选自氟、氯、溴和碘的那些元素，优选使用氟、氯和溴，并且特别优选使用氟和氯。

[0053] 任选取代的基团可为单取代或多取代的，多取代情况下的取代基可以相同或不同。

[0054] 被一个或多个卤素原子 (-X) 取代的烷基选自例如，三氟甲基 (CF₃)、二氟甲基 (CHF₂)、CF₃CH₂、ClCH₂、CF₃CCl₂。

[0055] 在本发明中，除非另有限定，烷基指可任选含有一个、两个或更多个选自 O、N、P 和 S 的杂原子的直链、支链或环状的烃基。此外，本发明烷基可任选被选自以下的其他基团取代：-R'、卤素 (-X)、烷氧基 (-OR')、硫醚或巯基 (-SR')、氨基 (-NR'₂)、甲硅烷基 (-SiR'₃)、羧基 (-COOR')、氰基 (-CN)、酰基 (-C(=O)R') 和酰胺 (-CONR'₂) 基团，其中 R' 为氢或 C₁₋₁₂ 烷基，优选 C₂₋₁₀ 烷基，特别优选 C₃₋₈ 烷基，所述烷基可含有一个或多个选自 N、O、P 和 S 的杂原子。

[0056] C₁-C₁₂ 烷基的定义包括本文所定义的烷基的最大范围。具体地，该定义的含义包括例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、正戊基、正己基、1,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、正庚基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基、环丁基、环己基、环庚基和环辛基。

[0057] 在本发明中，除非另有限定，芳基是指可含有一个、两个或更多个选自 O、N、P 和 S 的杂原子并可任选被选自以下的其他基团取代的芳族烃：-R'、卤素 (-X)、烷氧基 (-OR')、硫醚或巯基 (-SR')、氨基 (-NR'₂)、甲硅烷基 (-SiR'₃)、羧基 (-COOR')、氰基 (-CN)、酰基 (-C(=O)R') 和酰胺 (-CONR'₂) 基团，其中 R' 为氢或 C₁₋₁₂ 烷基，优选 C₂₋₁₀ 烷基，特别优选 C₃₋₈ 烷基，所述烷基可含有一个或多个选自 N、O、P 和 S 的杂原子。

[0058] C₅-C₁₈ 芳基的定义包括本文所定义的具有 5-18 个骨架原子的芳基的最大范围，其中 C 原子可被杂原子替代。具体地，该定义的含义包括例如环戊二烯基、苯基、环庚三烯基、环辛四烯基、萘基和蒽基；2-呋喃基、3-呋喃基、2-噁吩基、3-噁吩基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,3,4-噁二唑-2-基和 1,3,4-三唑-2-基；1-吡咯基、1-吡唑基、1,2,4-三唑-1-基、1-咪唑基、1,2,3-三唑-1-基、1,3,4-三唑-1-基；3-哒嗪基、4-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、2-吡嗪基、1,

3,5-三嗪-2-基和1,2,4-三嗪-3-基。

[0059] 在本发明中,除非另有限定,芳基烷基(芳烷基)是指被芳基取代的烷基,该芳基烷基可含有一个 C_{1-8} 亚烷基链,并且其芳基骨架或亚烷基链可被一个或多个选自O、N、P和S的杂原子取代,并任选地被选自以下的其他基团取代: $-R'$ 、卤素($-X$)、烷氧基($-OR'$)、硫醚或巯基($-SR'$)、氨基($-NR'_2$)、甲硅烷基($-SiR'_3$)、羧基($-COOR'$)、氰基($-CN$)、酰基($-(C=O)R'$)和酰胺($-CONR'_2$)基团,其中 R' 为氢或 C_{1-12} 烷基,优选 C_{2-10} 烷基,特别优选 C_{3-8} 烷基,所述烷基可含有一个或多个选自N、O、P和S的杂原子。

[0060] C_{7-19} 芳烷基的定义包括本文所定义的在骨架和亚烷基链中共具有7-19个原子的芳基烷基的最大范围。具体地,该定义的含义包括例如苯甲基和苯乙基。

[0061] 在本发明中,除非另有定义,烷基芳基(烷芳基)指被烷基取代的芳基,该烷基芳基可含有一个 C_{1-8} 亚烷基链,并且其芳基骨架或亚烷基链可被一个或多个选自O、N、P和S的杂原子取代,并任选地被选自以下的其他基团取代: $-R'$ 、卤素($-X$)、烷氧基($-OR'$)、硫醚或巯基($-SR'$)、氨基($-NR'_2$)、甲硅烷基($-SiR'_3$)、羧基($-COOR'$)、氰基($-CN$)、酰基($-(C=O)R'$)和酰胺基($-CONR'_2$),其中 R' 为氢或 C_{1-12} 烷基,优选 C_{2-10} 烷基,特别优选 C_{3-8} 烷基,所述烷基可具有一个或多个选自N、O、P和S的杂原子。

[0062] C_{7-19} 烷基芳基的定义包括本文所定义的在骨架和亚烷基链中共具有7-19个碳原子的烷基芳基的最大范围。具体地,该定义的含义包括例如,甲基苯基、2,3-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基或3,5-二甲基苯基。

[0063] 除非另有定义,烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基和芳烷基可还含有一个或多个选自N、O、P和S的杂原子。所述杂原子替代所述碳原子。如果合适,本发明的化合物可以不同可行异构体的混合物形式存在,特别是立体异构体,例如E型和Z型异构体、苏型和赤型异构体,以及旋光异构体,但是如果合适,也可为互变异构体。所公开和要保护的为E型和Z型异构体、苏型和赤型异构体,及旋光异构体、这些异构体的任意混合物,以及可能的互变异构体。

[0064] 在本发明中,式(II)的卤代芳族化合物为氟代芳族化合物、氯代芳族化合物、溴代芳族化合物或碘代芳族化合物。在一个优选的实施方案中,式(II)的卤代芳族化合物选自苯胺($Z=H$);特别优选2-溴-4-氟苯胺。

[0065] 在式(III-a)的硼酸或其衍生物中, Q^1 和 Q^2 可与硼原子和一个或两个氧原子一起形成一个五元或六元环,该环可被另外的甲基取代。

[0066] 特别优选 Q_1 、 $Q_2=OH$ 的式(III-a)的硼化合物,也即硼酸。

[0067] 或者,由式(III-a)的硼酸或其衍生物形成的酸酐、二聚体和三聚体可用作偶联成分。

[0068] 式(III-a)的硼酸或其衍生物可通过芳基镁卤化物(格氏试剂)与三烷基硼酸酯优选在一种溶剂例如THF中反应而得到。为抑制形成二芳基硼酸的竞争反应,该反应必须在低温($-60^\circ C$)下进行,并避免试剂过量,如R. M. Washburn et al., Organic Syntheses Collective 第4卷,68中或Boronic Acids,由Dennis G. Hall编写,Wiley-VCH 2005,第28页及以后所述。

[0069] 此外优选式(III-b)的环硼酸酯。

[0070] 一个极特别优选的本发明实施方案涉及 $m=2$ 、 $Y=3-Cl$ 和 $4-Cl$ 、 Q_1 、 $Q_2=OH$ 的

通式 (III-a) 的硼酸及其二聚体、三聚体和酸酐。

[0071] 通式 (III-b) 的环硼酸酯优选 $Y = Cl$ 且 $m = 2$, 特别优选 $Y = 3-Cl$ 和 $4-Cl$ 。

[0072] 通式 (III-b) 的环硼酸酯可按 Boronic Acids, 由 Dennis G. Hall 编写, Wiley-VCH 2005, 第 28 页及以后所述来制备。

[0073] 本发明中, 通式 (III-c) 的硼酸盐含有阳离子 (M^+), 该阳离子选自碱金属和碱土金属, 例如 Li、Na、K、Cs、Mg、Ca 和 Ba, 或选自四烷基铵阳离子, 例如 NMe_4^+ 、 NEt_4^+ 、 $NBut_4^+$, 或选自三烷基铵阳离子, 例如 $HNEt_3^+$ 。优选使用的通式 (III-d) 的硼酸盐为 $Y = Cl, m = 2, M^+ = Na, K, Mg$; 特别优选 $Y = 3-Cl$ 和 $4-Cl$ 。

[0074] 式 (III-c) 的硼酸盐可按 Serwatowski et al., Tetrahedron Lett. 44, 7329 (2003) 中所述得到。

[0075] 式 (III-d) 的硼酸可按 WO 2007/138089 中所述得到。

[0076] 所述硼化合物优选在至少一种溶剂的存在下反应, 所述溶剂选自例如, 水、脂肪族醚、任选被卤代的芳香族或脂肪族烃、醇、酯, 芳香族或脂肪族腈, 及偶极非质子溶剂, 例如二烷基亚砜、脂肪族羧酸的 N, N-二烷基酰胺, 或烷基化内酰胺。

[0077] 特别优选选自以下的溶剂: THF、二噁烷、乙醚、二甘醇二甲醚、甲基叔丁基醚 (MTBE)、叔戊基甲基醚 (TAME)、二甲醚 (DME)、2-甲基-THF、乙腈、丁腈、甲苯、二甲苯、1, 3, 5-三甲基苯、苯甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、乙二醇、碳酸亚乙酯、碳酸异丙酯、N, N-二甲基乙酰胺、N, N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、水, 及其混合物。

[0078] 极特别优选含有环境友好的溶剂即水的混合物。

[0079] 还观察到, 向有机溶剂中添加少量水能够基本抑制竞争性均偶联反应。

[0080] 但是, 由于原料和所得产物的可溶性, 通常不可能完全不用有机 (非极性) 溶剂。因此优选使用有机溶剂作为助溶剂。

[0081] 基于水和有机溶剂的混合物计, 本发明溶剂混合物可含有 0.1-95 体积% 并优选 1-60 体积% 的水。

[0082] 由于在反应中形成酸, 因此通过添加碱来中和得到的酸是有利的。所述碱可自开始时即存在, 或可在反应过程中 (半间歇方法) 连续添加。

[0083] 本发明中适宜的碱有例如, 伯胺、仲胺和叔胺, 如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺, 其各自可为脂环族的或开链的; 脂肪族和 / 或芳香族羧酸的碱金属和碱土金属盐, 例如乙酸盐、丙酸盐或苯甲酸盐; 碱金属和碱土金属的碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐和 / 或氢氧化物; 以及金属的醇盐, 特别是碱金属或碱土金属的醇盐, 例如甲醇钠、甲醇钾、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾, 或碱金属的异戊酸盐 (isoamylate)。所述碱优选为锂、钠、钾、钙、镁或铯的碳酸盐、氢氧化物或磷酸盐。特别优选 NaOH、KOH、碳酸钾和碳酸钠。

[0084] 除了中和所得酸外, 所使用的碱也可通过活化芳基硼酸形成阴离子硼酸根 (anionic boronate) 物质而对反应过程具有积极影响。除上述碱外, 所述活化也可通过添加氟化盐而实现, 所述氟化盐例如 CaF、NaF、KF、LiF 或 CsF。

[0085] 所用钯催化剂通常由至少一种钯 (II) 盐或一种钯 (0) 化合物与相应的膦配体原位制备而成。但是, 它们也可直接以钯 (0) 化合物的形式使用, 而无需降低初始催化活性。

[0086] 适宜的钯源选自例如, 三氟乙酸钯、氟乙酰丙酮钯、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(OCOCH_2CH_3)_2$ 、 $Pd(OH)_2$ 、 $PdCl_2$ 、 $PdBr_2$ 、 $Pd(acac)_2$ (acac = 乙酰丙酮根)、 $Pd(NO_3)_2$ 、 $Pd(dba)_2$ 、 Pd_2dba_3 (dba =

二亚苄基丙酮)、 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Li}[\text{PdCl}_4]$ 、 Pd/C 或钯纳米颗粒。

[0087] 一个优选的实施方案设计为使用烷基部分具有支链的甲基二 (C_{3-8} 烷基) 膦或三 (C_{3-8} 烷基) 膦配体或者它们的盐、特别优选甲基二 (叔丁基) 膦和三 (叔丁基) 膦作为配体。

[0088] 三烷基膦也可以三烷基膦盐的形式使用, 例如四氟硼酸盐 (Org. Lett. 2001, 3, 4295)、高氯酸盐或硫酸氢盐, 并从中通过碱原位释放出。

[0089] 钯与膦配体的摩尔比应该在 4 : 1 和 1 : 100 之间, 并且优选在 1 : 1 和 1 : 5 之间, 特别优选在 1 : 1 和 1 : 2 之间。

[0090] 根据本发明, 也可直接使用 $\text{Pd}[\text{P}(\text{t-But})_3]_2$, 它的制备在 (J. Amer. Chem. Soc. 1976, 98, 5850 ; J. Amer. Chem. Soc. 1977, 99, 2134 ; J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 2719) 中有描述。

[0091] 另一个优选的实施方案涉及使用 1,1-二 (二叔丁基膦基) 二茂铁 (D. t. BPF) 作钯的配体。

[0092] 当实施该反应时, 催化剂体系 (Pd+ 配体) 可在室温或提高的温度下一起添加或单独添加。该体系可在实施反应之前通过将一种 Pd 盐与所述配体化合而单独地即时制备, 或者可购得晶体形式的该体系。也可以直接添加配体然后向该批料中添加钯盐 (原位法)。

[0093] 根据本发明, 式 (II) 的卤代芳族化合物和式 (III-a) 至 (III-c) 的硼化合物以等摩尔比例使用。或者, 也可过量使用两种组分 (II 或 III) 之一、优选硼化合物 (III-a) 至 (III-c) 过量。也可在计量控制下实施该反应, 在此情况下, 将所述两种反应组分之一在反应过程中缓慢计量加入。为此, 优选使用例如硼酸或硼酸盐的溶液, 而卤素组分、催化剂和所述碱 (如果使用的话) 为初始装料。

[0094] 所述反应通常在 10-200 °C 的温度、优选 20-140 °C 的温度, 和最高 100bar 的压力下、优选大气压和 40bar 之间的压力下进行。

[0095] 所述反应优选在无大气氧的情况下在一种保护气体气氛中例如氩气或氮气气氛中进行。

[0096] 由于催化剂的活性和稳定性, 本发明方法可使用极少量的催化剂, 如此使得与相应方法的已知 Suzuki 反应相比, 催化剂成本不是限制性因素。

[0097] 在本发明方法中, 所用催化剂的含量为 0.0001-5mol%、特别优选 < 0.1mol%, 基于卤代组分计。

[0098] 在大多数情况下, 由于催化剂量较少, 因此催化剂可余留在最终产物中。或者, 可将得到的联芳基化合物通过过滤纯化, 例如用硅藻土。

[0099] 以下实施例用于示例说明本发明方法而非对其进行限制。

[0100] 3',4'-二氯-5-氟联苯基-2-胺的制备实施例

[0101] 该实施例表明, 本发明方法可使用小于 0.1mol% 的催化剂和配体量来实现高产率, 同时产生极少量 (< 1%, 而不是例如 10%) 的硼酸的均偶联产物。

[0102] 在乙腈-水中使用市售催化剂 (0.01mol%)

[0103] 向 210ml 水、22.3g (94.2%, 110.1mmol) 3,4-二氯苯基硼酸 (含有 1% 的 3,4-二氯溴苯和 0.3% PCB077) 和 150ml 乙腈中添加 29.5g (213.5mmol) 碳酸钾, 将该混合物搅拌 25 分钟, 并添加 19.16g (99.2%, 100mmol) 2-溴-4-氟苯胺的 50ml 乙腈溶液。将该溶液抽

真空并充入氩气 6 次,然后添加 6mg 二(三叔丁基膦)钯。将该混合物在 67-69°C 在氩气下搅拌 20 小时,并放置冷却至室温,添加 150ml 乙酸乙酯,分离有机相,将该混合物每次用 50ml 乙酸乙酯萃取两次,并蒸发合并的有机相,得到 29.25g 结晶油。纯度 (HPLC) 86.2%; 产率 99.1%。

[0104] 使用新制备的催化剂 (0.01mol%)

[0105] 将 548mg 12.9% 的三叔丁基膦的甲苯溶液溶于 20ml THF 中。向 2.28ml 该溶液中添加 4ml 69mg Pd2dba3 在 15ml THF 中的溶液,并搅拌该混合物 10 分钟,将 1.57ml 上述催化剂溶液添加至用氩气饱和的溶液——19.35g (99.2%, 100mmol) 2-溴-4-氟苯胺、22.5g (94.2%, 110.1mmol) 3,4-二氯苯基硼酸和 29.3g (212mmol) 碳酸钾的 115ml 水和 115ml 甲苯的溶液——中,并在 67-69°C 将该混合物搅拌 17h。分离出有机相,并将水相用 50ml 甲苯洗涤一次。减压蒸发合并的有机相,得到 27.93g 结晶油。纯度 (GCMS): 89%。产率: 89.8%。PCB < 0.1%。

[0106] 使用 1,1'-二(二叔丁基膦基)二茂铁 (D. t. BPF)

[0107] 在甲苯 / 水中

[0108] 首先将 8.15g (97%, 0.042mol) 3,4-二氯苯基硼酸加入 50g 水和 50g 甲苯中。随后添加 18.7g (0.085mol) 磷酸钾和 8.2g (98%, 0.042mol) 2-溴-4-氟苯胺。充入氮气后,添加 0.014g (0.00002mol) 1,1'-二(二叔丁基膦基)二茂铁钯二氯化物,并将该混合物在 79-81°C 搅拌 2 小时。分离有机相并减压蒸发,得到 10.5g 结晶油。纯度 (HPLC): 97%, 产率: 95%。PCB < 1%。

[0109] 在 THF / 水中

[0110] 首先将 8.15g (98%, 0.042mol) 2-溴-4-氟苯胺和 7.8g (97%, 0.040mol) 3,4-二氯苯基硼酸加入 20g 水和 50g 四氢呋喃中。充入氮气后,添加 0.014g (0.00002mol) 1,1'-二(二叔丁基膦基)二茂铁钯氯化物,并将该混合物加热至 65-67°C。然后在 1 小时内逐滴添加 13.4g (99.8%, 0.1262mol) 碳酸钠在 30g 水中的溶液,添加完成之后,将该混合物在 65-67°C 再搅拌 2 小时。将有机相分离出并减压蒸发,得到 10.5g 结晶油。纯度 (HPLC): 96%, 产率: 93.7%。PCB < 1%。

[0111] 在甲苯 / 水中用 NaOH 进行半间歇生产

[0112] 首先将 85.46g (99.2%, 0.446mol) 2-溴-4-氟苯胺和 90.2g (0.473mol) 3,4-二氯苯基硼酸加入 200g 水和 565g 甲苯中。充入氮气后,将该混合物加热至 85°C,并添加 25.9mg (0.02mol%) 三叔丁基膦四氟硼酸盐的 5ml 水溶液和 27.2mg (0.02mol%) 乙酰丙酮钯 (II) 的 5ml 甲苯溶液。

[0113] 然后在约 2 小时内逐滴添加 10% 的氢氧化钠溶液,从而使 pH 保持在 8-8.5。这需要约 1.2-1.4 当量。使用 HPLC 检测到完全转化后,分离有机相并减压蒸发,得到 10.5g 结晶油。纯度 (HPLC): 96%, 产率: 93.7%。PCB < 1%。进一步的纯化通过用浓 HCl 沉淀、用甲苯洗涤沉淀的氯化物、并使用甲苯 / MeOH / 水 / NaOH 释放而进行。减压蒸发有机相,得到油形式的所需产物 (157.9g; 含量 (HPLC, 对照标准物): 71.2%; 产率 89.5%)。