



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89427 (13) C2

(51) МПК

C07C 209/62 (2008.01)

C07C 209/10 (2008.01)

C07C 211/45 (2008.01)

C07C 211/48 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ АНІЛІНУ ТА ПРОМІЖНА СПОЛУКА

1

2

(21) а200803952

(22) 28.08.2006

(24) 25.01.2010

(86) РСТ/ЕР2006/008398, 28.08.2006

(31) 1416/05

(32) 30.08.2005

(33) СН

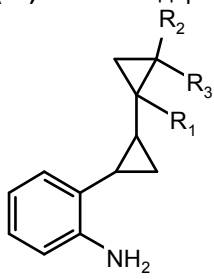
(46) 25.01.2010, Бюл.№ 2, 2010 р.

(72) ВАЛЬТЕР ХАРАЛЬД, СН, КОРСІ КАМІЛЛА,  
СН, ЕРЕНФРОЙНД ЙОЗЕФ, СН, ТОБЛЕР ХАНС,  
СН

(73) СІНДЖЕНТА ПАРТІСІПЕЙШНС АГ, СН

(56) WO 03074491 A1, 12.09.2003

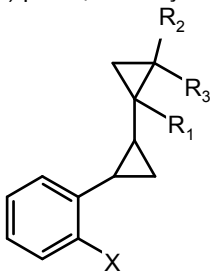
(57) 1.Спосіб одержання сполуки формули I



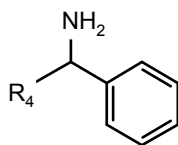
, (I)

де R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> являють собою, кожний незалежно від інших, водень або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, який включає в себе

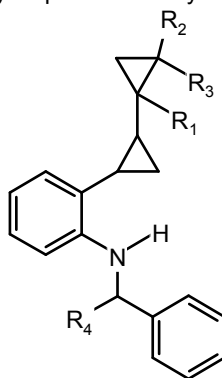
а) реакцію сполуки формули (II)



, (II)

де R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> мають значення, вказані для формули I, і X являє собою бром або хлор, зі сполукою формули III

, (III)

де R<sub>4</sub> являє собою водень або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, в присутності основи і каталітичних кількостей щонайменше однієї комплексної сполуки паладію з утворенням сполуки формули IV

, (IV)

де R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> мають значення, вказані для формули I, і R<sub>4</sub> має значення, вказані для формули III; і б) перетворення вказаної сполуки із застосуванням відновлювального агента на сполуку формули I.

2. Спосіб за п. 1, де X являє собою хлор.

3. Спосіб за п. 2, де комплексна сполука паладію включає в себе щонайменше один ліганд, вибраний з монодентатного третинного фосфінового ліганду, бідентатного третинного фосфінового ліганду і N-гетероциклічного карбенового ліганду.

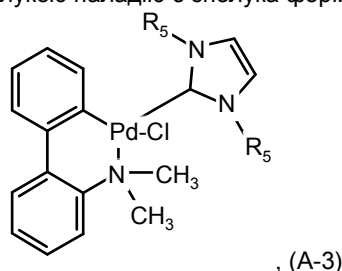
4. Спосіб за п. 2, де комплексна сполука паладію включає в себе щонайменше один ліганд, вибраний з три-трет-бутилфосфіну, тетрафторборату три-трет-бутилфосфонію, трис-орто-толілфосфіну, трисциклогексилфосфіну, 2-ди-трет-бутилфосфіно-1,1'-бісфенілу, 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1, 1'-бісфенілу, (R)(-)-ди-трет-бутил-[1-[(S)-2-(дициклогексилфосфініл)фероценіл]етил]фосфіну,

(13) C2

(11) 89427

(19) UA

рацемічного ди-трет-бутил-[1-[2-(дициклогексилфосфініл)фероценіл]етил]фосфіну, (R)-1-((S)-2-(ди-трет-бутилфосфіно)фероценіл)етил-ди-орто-толілфосфіну, рацемічного 1-(2-(ди-трет-бутилфосфіно)фероценіл)етил-ди-орто-толілфосфіну, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену, 1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероцену, R-1-[(S)-2-(дифенілфосфіно)фероценіл]етилдициклогексилфосфіну, рацемічного 1-[2-(дифенілфосфіно)фероценіл]етилдициклогексилфосфіну, 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу, R-(+)-2,2'-біс(ди-п-толілфосфіно)-1,1'-бінафтилу, рацемічного 2,2'-біс(ди-п-толілфосфіно)-1,1'-бінафтилу, 9,9-диметил-4,5-біс(дифенілфосфіно)ксантену, 2-дициклогексилфосфіно-(N,N-диметиламіно)-1,1'-біфенілу, хлориду 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазолію, хлориду 1,2-біс-(1-адамантил)імідазолію, трет-бутил-ди-1-адамантилфосфіну, R-1-[(S)-2-(2'-дифенілфосфіно)фероценіл]етил-ди-трет-бутилфосфіну, 2-ди-трет-бутилфосфіно-(N,N-диметиламіно)-1,1'-біфенілу і хлориду 1,3-біс(2,6-метилфеніл)імідазолію, або де комплексною сполукою паладію є сполука формули A-3



де R<sub>5</sub> являє собою 2,6-діізопропілфеніл або 2,4,6-триметилфеніл.

5. Спосіб за п. 2, де комплексна сполука паладію включає в себе щонайменше один ліганд, вибраний з три-трет-бутилфосфіну, тетрафторборату три-трет-бутилфосфонію, 2-дициклогексилфосфіно-(N,N-диметиламіно)-1,1'-

біфенілу і хлориду 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазолію.

6. Спосіб за п. 2, де комплексна сполука паладію включає в себе щонайменше один ліганд, вибраний з 2-дициклогексилфосфіно-(N,N-диметиламіно)-1, 1'-біфенілу і хлориду 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазолію.

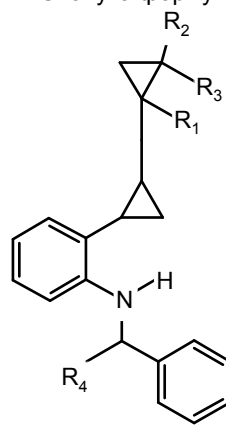
7. Спосіб за п. 2, де комплексна сполука паладію включає в себе щонайменше хлорид 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазолію.

8. Спосіб за п. 5, де комплексною сполукою паладію є сполука, вибрана з нафтохінон-1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліденпаладію, дивінілтетраметилсилоксан-1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліденпаладію, 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліденпаладійдихлориду і 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліденпаладійдіацетату.

9. Спосіб за п. 5, де комплексною сполукою паладію є нафтохінон-1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліденпаладій.

10. Спосіб за п. 5, де ліганд застосовують у відношенні від 0,01 мол. % до 0,5 мол. % відносно сполуки формули II.

11. Сполука формули IV



де R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> являють собою, кожний незалежно від інших, водень або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл.

12. Сполука формули IV за п. 11, де R<sub>4</sub> являє собою водень.

Даний винахід стосується способу амінування орто-біциклопропілзаміщених галогенбензолів, а також проміжних сполук даного способу.

Орто-біциклопропілзаміщені первинні аніліни, такі як, наприклад, 2-біциклопропіл-2-ілфеніламіни, є цінними проміжними сполуками для отримання фунгіцидів, таких як фунгіциди, описані, наприклад, в WO 03/074491.

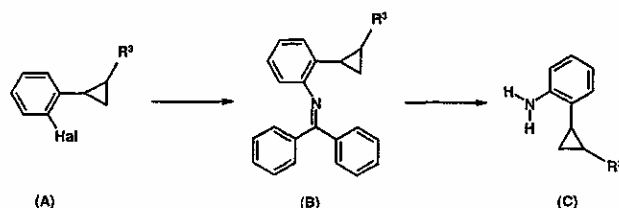
У загальному випадку аніліни можна отримати з галогенбензолів за допомогою каталізованих паладієм реакцій перехресного поєднання. Такі каталізовані паладієм реакції перехресного поєднання описані в наступних статтях: Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Vol. 1, 1051-1096, 2002; Journal of Organometallic

Chemistry, 576, 125-146, 1999 і Journal of Organometallic Chemistry, 653, 69-82, 2002. Основний недолік каталізованого паладієм перехресного поєднання полягає в тому, що безпосереднє отримання первинних анілінів неможливе.

Тому при застосуванні каталізованого паладієм перехресного поєднання первинні аніліни повинні бути отримані з відповідних галогенбензолів методиками синтезу, що включають в себе щонайменше дві стадії.

Такий двостадійний спосіб отримання орто-біциклопропілзаміщених первинних анілінів із застосуванням імінів як нуклеофілів описаний в WO 03/074491 (див. схему 1).

Схема 1



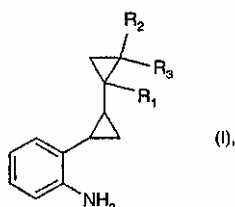
Згідно з WO 03/074491, заміщені 2-(2-галогенфеніл)циклопропани формули (A), де Hal являє собою бром або йод, і R<sub>3</sub> являє собою, *inter alia*, заміщений або незаміщений циклопропіл, амінують в двостадійній реакції з отриманням відповідних 2-(2-амінофеніл)циклопропанів (C). Для цієї мети спочатку додають бензофенонімін, трет-бутанолат натрію, трис(добензиліденацетон)дипаладій (Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>) і рацемічний 2,2'-біс(дифенілфосфін)-1,1'-бінафтил ("BINAP"). У другій стадії реакції іміни (B), що утворилися піддають реакції, наприклад, з гідроксиламіном і ацетатом натрію з утворенням відповідних 2-(2-амінофеніл)біциклопропанів (C). Як додатковий ліганд паладію в WO 03/074491 запропонований 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен ("dppf").

Ця методика реакції описана в WO 03/074491 виключно для бром- або йодбензолів, але не для хлорбензолів. Виявлено, що методика реакції, описана в WO 03/074491, погано підходить для імінування менш реакційноздатних, але які мають велику економічну ціну 2-(2-хлорфеніл)циклопропанів з високими виходами.

Методика реакції, описана в WO 03/074491 для отримання первинних анілінів, не є придатною для отримання у великих масштабах орто-біциклопропілзаміщених первинних анілінів внаслідок високої вартості бензофеноніміну.

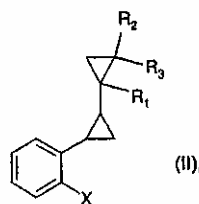
Метою даного винаходу, відповідно до цього, є забезпечення нового способу отримання орто-біциклопропілзаміщених первинних анілінів, який позбавлений вищезгаданих нестач відомого способу, і робить можливим отримання вказаних сполук при економічно прийнятній вартості і легко здійсненим способом з високими виходами і з хорошою якістю продукту.

Відповідно даний винахід стосується способу отримання сполук формули I

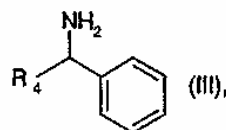


де R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> являють собою, кожний незалежно від інших, водень або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, причому даний спосіб включає в себе

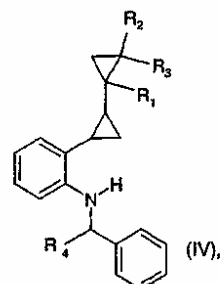
а) реакцію сполуки формули II



де R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> мають значення, вказані для формули I, і X являє собою бром або хлор, із сполукою формули III



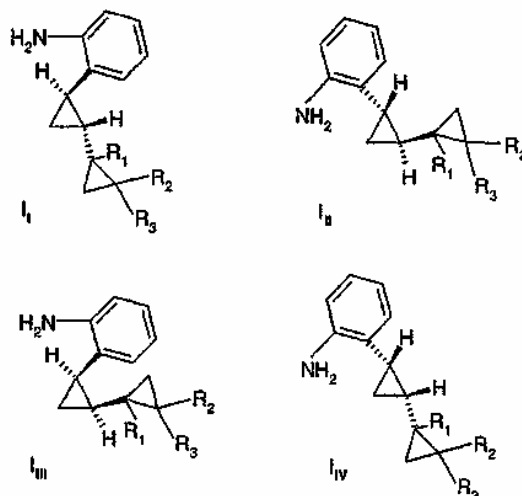
де R<sub>4</sub> являє собою водень або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, в присутності основи і каталітичної кількості щонайменше однієї комплексної сполуки паладію з утворенням сполуки формули IV



де R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> являють собою, кожний незалежно від інших, водень або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл; і

б) перетворення вказаної сполуки із застосуванням відновлювального агента на сполуку формули I.

Сполуки формули I існують в різних стереоізомерних формах, які описуються формулами II, III, IIII і IV.



Спосіб згідно з винаходом включає в себе отримання цих стереоізомерних форм формул II, III, III і IV, де  $R_1$ ,  $R_2$  і  $R_3$  мають значення, вказані для формули I, і отримання сумішей цих стереоізомерних форм в будь-якому відношенні.

Спосіб згідно з винаходом є переважно придатним для отримання сполук формули I, де  $R_1$  являє собою водень або  $C_1$ - $C_4$ алкіл і  $R_2$  і  $R_3$  являють собою водень.

Спосіб згідно з винаходом є переважно придатним для отримання сполук формули I, де  $R_1$  являє собою водень або метил і  $R_2$  і  $R_3$  являють собою водень.

Спосіб згідно з винаходом є особливо придатним для отримання сполук формули I, де  $R_1$ ,  $R_2$  і  $R_3$  являють собою водень.

У способі згідно з винаходом переважно застосовують сполуки формули II, де X являє собою бром.

У способі згідно з винаходом переважно застосовують сполуки формули II, де X являє собою хлор.

Стадія а) способу

Комплексні сполуки паладію, які застосовують в стадії (а) способу отримують із сполуки-попередника сполуки паладію і щонайменше одного придатного ліганду. У стадії (а) способу комплексні сполуки паладію переважно присутні в розчиненій формі у вигляді комплексів паладій-ліганд.

У контексті даного винаходу зрозуміло, що комплексні сполуки включають в себе сполуки, що складаються з циклічних органічних сполук паладію, так званих «паладациклів», і вторинних фосфінів.

Комплексні сполуки паладію можна застосовувати у вигляді вже утворених комплексних сполук в стадії (а) способу або вони утворюються *in situ* в стадії (а) способу.

Для утворення комплексних сполук паладію сполуку-попередник сполуки паладію піддають взаємодії щонайменше з одним придатним лігандом. У разі неповної реакції може бути випадок, в якому невеликі кількості сполуки-попередника

сполуки паладію або ліганду не розчиняються в реакційній суміші.

Придатними сполуками-попередниками сполуки паладію є ацетат паладію, дихлорид паладію, розчин дихлориду паладію, паладій<sub>2</sub>(добензиліденацетон)<sub>3</sub> або паладій(добензиліденацетон)<sub>2</sub>, паладійтетракіс(трифенілфосфін), паладій на вугіллі, паладійдихлорбіс(бензонітрил), паладій(трис-трет-бутилфосфін)<sub>2</sub> або суміш паладій<sub>2</sub>(добензиліденацетону)<sub>3</sub> і паладій(трис-трет-бутилфосфіну)<sub>2</sub>.

Придатними лігандами є третинні фосфінові ліганди, N-гетероциклічні карбенові ліганди або ліганди типу фосфінових кислот.

У контексті даного винаходу третинні фосфінові ліганди поділяють на монодентатні третинні фосфінові ліганди і бідентатні третинні фосфінові ліганди. Зрозуміло, що «монодентатний ліганд» є лігандом, здатним займати одне місце координації паладієвого центра. Зрозуміло, що «бідентатний ліганд» є лігандом, здатним займати два місця координації паладієвого центра і відповідно цьому здатним хелатувати атом паладію або іон паладію.

Прикладами третинних фосфінових лігандів є

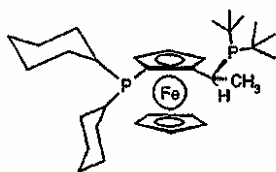
(А) монодентатні третинні фосфінові ліганди:

три-трет-бутилфосфін, тетрафторборат три-трет-бутилфосфонію ( $P(tBu)_3HBF_4$ ), трис-орто-толілфосфін ( $P(oTol)_3$ ), трисциклогексилфосфін ( $P(Cy)_3$ ), 2-ди-трет-бутилфосфіно-1,1'-бісфеніл ( $P(tBu)_2BiPh$ ), 2-дициклогексилфосфіно-1,1'-бісфеніл ( $P(Cy)_2BiPh$ ) або 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-бісфеніл ( $x-Phos$ ), трет-бутил-ді-1-адамантилфосфін ( $P(tBu)(Adam)_2$ ); або

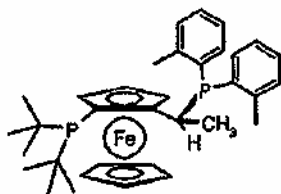
(В) бідентатні третинні фосфінові ліганди:

(В1) біфосфінові ліганди:

(В1.1): фероценібіфосфінові ліганди, такі як, наприклад, R(-)-ди-трет-бутил-[1-[(S)-2-(дициклогексилфосфініл)фероценіл]етил]фосфін ("Josiphos 1")



(R)-1-[(S)-2-(дициклогексилфосфіно) фероцені]етил-ди-трет-бутилфосфін, рацемічний ди-трет-бутил-[1-[2-(дициклогексилфосфініл)фероцені]етил] фосфін ("рацемічний Josiphos 1"), (R)-1-[(S)-2-(ди-трет-бутилфосфіно)фероцені]етил-ди-орто-толілфосфін ("Josiphos 2")



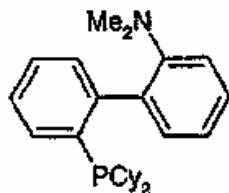
(R)-1-[(S)-2-(ди-трет-бутилфосфіно) фероцені]етил-ди-о-толілфосфін, рацемічний 1-(2-(ди-трет-бутилфосфіно)фероцені)етил-ди-орто-толілфосфін ("рацемічний Josiphos 2"), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен ("dppe"), 1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероцен, R-1-[(S)-2-(дифенілфосфіно)фероцені]етилдициклогексилфосфін, рацемічний 1-[2-(дифенілфосфіно)фероцені]етилдициклогексилфосфін, R-1-[(S)-2-(2'-дифенілфосфінофеніл)фероцені]етил-ди-трет-бутилфосфінабо

(В 1.2): бінафтилбісфосфінові ліганди, такі як, наприклад, 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил ("BINAP"), R-(+)-2,2'-біс(ди-п-толілфосфіно)-1,1'-бінафтил ("Tol-BINAP"), рацемічний 2,2'-біс(ди-п-толілфосфіно)-1,1'-бінафтил ("рацемічний Tol-BINAP"); або

(В 1.3): 9,9-диметил-4,5-біс(дифенілфосфіно)ксантен ("Xantphos"); або

(B2) амінофосфінові ліганди:

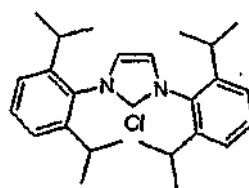
(B2.1): біфенілові ліганди, такі як, наприклад, 2-дициклогексилфосфіно-(N,N-диметиламіно)-1,1'-біфеніл ("PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh")



PCy<sub>2</sub>-NMe<sub>2</sub>-BiPh

2-дициклогексилфосфіно-(N, N-диметиламіно)-1,1'-біфеніл або 2-ди-трет-бутилфосфіно-(N,N-диметиламіно)-1,1'-біфеніл ("P(tBu)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh").

Прикладами N-гетероциклічних карбенових лігандів є хлорид 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазолію хлорид ("I-Pr")



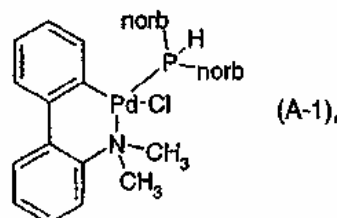
I-Pr

1,3 -біс(2,6-діізопропілфеніл) імідазолію, хлорид

1,2-біс(1-адамантил)імідазолію ("I-Ad") або хлорид 1,3-біс(2,6-диметилфеніл)імідазолію ("I-Me").

Прикладом ліганду типу фосфінової кислоти є оксид ди-трет-бутилфосфіну.

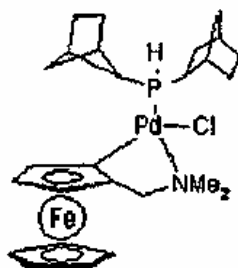
Прикладом комплексної сполуки паладію на основі «паладациклу» і вторинного фосфіну є сполука формули A-1



(A-1),

де "norb" являє собою норборніл. Сполука A-1 описана в SYNLETT, 2549-2552, 2004 і там їй дана назва "SK-CC01-A".

Наступним прикладом комплексної сполуки паладію на основі «паладациклу» і вторинного фосфіну є сполука формули A-2

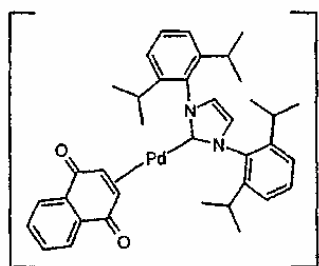


(A-2).

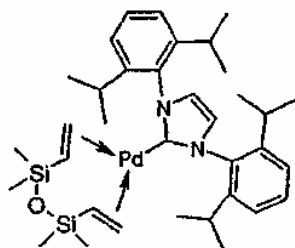
Сполука A-2 описана в SYNLETT, 2549-2552, 2004 і там їй дана назва "SK-CC02-A".

Приклади комплексних сполук паладію, в яких застосовують ліганди типу фосфінової кислоти, описані в Journal of Organic Chemistry, 66, 8677-8681 і там їм дані назви "POPd", "POPd2" і "POPd1".

Прикладами комплексних сполук паладію, в яких застосовують N-гетероциклічні карбенові ліганди, є нафтохінон-1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліденпаладій ("Pd-NQ-IPr<sub>2</sub>")

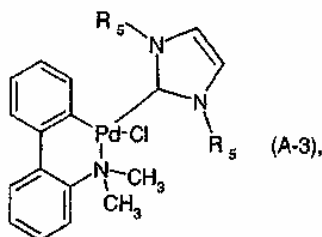
[Pd-NQ-IPr]<sub>2</sub>

нафтохінон-1,3-біс-(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліденпаладій, дивінілтетраметилсилоксан-1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліденпаладій ("Pd-VTS-IPr")



Pd-VTS-IPr

дивінілтетраметилсилоксан-1,3-біс-(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліденпаладій, 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліденпаладійдихлорид ("Pd-Cl-IPr"), 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліденпаладійдіацетат ("Pd-OAc-IPr"), аліл-1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліденпаладійхлорид ("Pd-Al-Cl-IPr") або сполука формули A-3



(A-3),

де R<sub>5</sub> являє собою 2,6-діізопропілфеніл або 2,4,6-триметилфеніл. [Pd-NQ-IPr]<sub>2</sub>, Pd-VTS-IPr, Pd-Cl-IPr і Pd-Al-Cl-IPr описані в Organic Letters, 4, 2229-2231, 2002 і в SYNLETT, 275-278, 2005. Сполука формули A-3 описана в Organic Letters, 5, 1479-1482, 2003.

У способі згідно з винаходом можна застосовувати одну комплексну сполуку паладію або суміш комплексних сполук паладію.

При отриманні комплексної сполуки паладію перевага віддається застосуванню як сполуки-попередника ацетату паладію, паладій<sub>2</sub>(добензіліденацетону)<sub>3</sub>, паладій(добензіліденацетону)<sub>2</sub>, розчину дихлориду паладію або суміші паладій<sub>2</sub>(добензіліденацетону)<sub>3</sub> і паладій(трис-трет-

бутилфосфіну)<sub>2</sub>. Особлива перевага віддається застосуванню ацетату паладію або дихлориду паладію.

Для отримання комплексної сполуки паладію застосовують щонайменше один ліганд.

Перевага віддається застосуванню комплексних сполук паладію, які включають в себе щонайменше один ліганд, вибраний з монодентатного третинного фосфінового ліганду, бідентатного третинного фосфінового ліганду і N-гетероциклічного карбенового ліганду.

Перевага віддається застосуванню комплексних сполук паладію, які включають в себе щонайменше один ліганд, вибраний з N-гетероциклічного карбенового ліганду, монодентатного третинного фосфінового ліганду і бідентатного третинного фосфінового ліганду, який вибраний з фероценіл-біфосфінового ліганду, бінафтилбісфосфінового ліганду та амінофосфінового ліганду.

Перевага віддається застосуванню комплексних сполук паладію, які включають в себе щонайменше один ліганд, вибраний з три-трет-бутилфосфіну, P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>, P(oTol)<sub>3</sub>, P(Cy)<sub>3</sub>, P(tBu)<sub>2</sub>BiPh, P(Cy)<sub>2</sub>BiPh, x-Phos, P(tBu)(Adam)<sub>2</sub>, Josiphos 1, рацемічного Josiphos 1, Josiphos 2, рацемічного Josiphos 2, dppe, 1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероцену, R-1 -[(S)-2-(дифенілфосфіно)фероценіл]етилдициклогексилфосфіну, рацемічного 1-[2-(дифенілфосфіно)фероценіл]етилдициклогексилфосфіну, R-1

[(S)-2-(2'-дифенілфосфінофеніл)фероценіл]етилди-трет-бутилфосфіну, BINAP, Tol-BINAP, рацемічного Tol-BINAP, Xantphos, PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh, P(tBu)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh, I-Pr, I-Ad і I-Me або комплексної сполуки паладію формули A-3, де R<sub>5</sub> являє собою 2,6-діізопропілфеніл або 2,4,6-триметилфеніл.

Перевага віддається застосуванню комплексних сполук паладію, які включають в себе щонайменше один ліганд, вибраний з три-трет-бутилфосфіну, P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>, P(tBu)<sub>2</sub>BiPh, P(Cy)<sub>2</sub>BiPh, x-Phos, Josiphos 1, рацемічного Josiphos 1, Josiphos 2, рацемічного Josiphos 2, PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh і I-Pr.

Перевага віддається застосуванню комплексних сполук паладію, які включають в себе щонайменше один ліганд, вибраний з три-трет-бутилфосфіну, P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>, P(tBu)<sub>2</sub>BiPh, P(Cy)<sub>2</sub>BiPh, x-Phos, PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh і I-Pr.

Перевага віддається застосуванню комплексних сполук паладію, які включають в себе щонайменше один ліганд, вибраний з три-трет-бутилфосфіну, P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>, PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh і I-Pr.

Перевага віддається застосуванню комплексних сполук паладію, які включають в себе ліганд три-трет-бутилфосфін або P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>.

Перевага віддається застосуванню комплексних сполук паладію, які включають в себе ліганд PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh.

Перевага віддається застосуванню комплексних сполук паладію, які включають в себе ліганд I-Pr.

Перевага віддається застосуванню комплексних сполук паладію, які включають в себе щонай-

менше один ліганд, вибраний з Josiphos 1, рацемічного Josiphos 1.

Перевага віддається застосуванню комплексних сполук паладію, які включають в себе ліганд рацемічний Josiphos 1.

У способі, згідно з винаходом, комплексні сполуки паладію, сполуки-попередники сполук паладію і/або ліганди застосовують в каталітичних кількостях.

Комплексні сполуки паладію застосовують переважно у відношенні від 1:10 до 1:10000 відносно сполук формули II, особливо у відношенні від 1:100 до 1:1000.

Сполуки-попередники сполук паладію застосовують переважно у відношенні від 1:10 до 1:10000 відносно сполук формули II, особливо у відношенні від 1:100 до 1:1000.

Ліганди застосовують переважно у відношенні від 1:10 до 1:10000 відносно сполук формули II, особливо у відношенні від 1:100 до 1:1000.

У реакції згідно з винаходом перевага віддається застосуванню як сполуки формули III сполуки формули III, в якій R4 являє собою водень (бензиламін).

Сполуку формули III переважно застосовують в еквімолярній кількості або в надлишку відносно сполук формули II. Придатними кількостями сполук формули III для цієї реакції є, наприклад, 1-3 еквіваленти, особливо 1-2 еквіваленти.

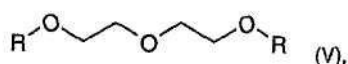
Придатними основами є, наприклад, алкоголяти, наприклад, трет-бутаноліат натрію, трет-бутаноліат калію, метаноліат натрію або етаноліат натрію, або неорганічні основи, такі як карбонати, наприклад, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> або Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, гідроксиди, наприклад, NaOH або KOH, або фосфати, наприклад, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; перевага віддається алкоголятам і особлива перевага віддається трет-бутаноліату натрію.

Коли як основу застосовують NaOH або KOH, можна застосовувати міжфазний каталізатор, такий як, наприклад, бромід цетилтриметиламонію.

Придатними кількостями основи для цієї реакції є, наприклад, 1-3 еквіваленти, особливо 1-2 еквіваленти.

Реакцію згідно з винаходом можна провести в інертному розчиннику.

В одному варіанті здійснення винаходу реакцію згідно з винаходом проводять в інертному розчиннику. Придатними розчинниками є, наприклад, сполука формули V



де R являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, переважно, метил; диметоксіетан; трет-бутилметилловий простий ефір; пентан; гексан; циклогексан; тетрагідрофуран; діоксан; толуол; ксилол або триметилбензол, такі як, наприклад, мезитилен; а також їх суміші. Переважним розчинником є диметоксіетан або ксилол.

У цьому варіанті здійснення інертний розчинник переважно є безводним.

У наступному варіанті здійснення винаходу реакцію проводять без розчинника. У цьому варіа-

нті здійснення сполуки формули III переважно застосовують в надлишку відносно сполук формули II.

Реакцію згідно з винаходом проводять при температурі навколишнього середовища або при підвищеній температурі, переважно при температурному діапазоні від 50°C до 180°C, особливо в температурному діапазоні від 50°C до 100°C.

Реакцію згідно з винаходом можна провести при нормальному, підвищеному або зниженому тиску. В одному варіанті здійснення реакцію згідно з винаходом проводять при нормальному тиску.

Час реакції згідно з винаходом зазвичай буває від 1 до 48 годин, переважно від 4 до 30 годин, особливо від 4 до 18 годин.

Реакцію згідно з винаходом можна провести в атмосфері інертного газу. Як інертний газ застосовують, наприклад, азот або аргон.

В одному варіанті здійснення реакції згідно з винаходом реакцію проводять в атмосфері азоту.

Стадія b) способу

Придатним відновлювальним агентом для стадії b) способу є, наприклад, водень в присутності металевого каталізатора.

Кількостями відновлювального агента, придатними для даної реакції, є, наприклад, 1-5 еквівалентів, особливо 1-1,3 еквіваленти.

Придатними металевими каталізаторами є, наприклад, паладієві каталізатори, такі як, наприклад, каталізатори паладій на вугіллі або родієві каталізатори; особлива перевага віддається паладієвим каталізаторам.

Кількостями металевого каталізатора, придатними для даної реакції, є каталітичні кількості, такі як, наприклад, 0,001-0,5 еквіваленти, особливо 0,01-0,1 еквіваленти.

Реакцію переважно проводять в присутності інертного розчинника. Придатними розчинниками є, наприклад, спирти, наприклад, метанол, етанол, пропанол або ізопропанол, або апротонні розчинники, наприклад, тетрагідрофуран, трет-бутилметилловий простий ефір, діоксан, етилацетат або диметоксіетан, а також їх суміші; особлива перевага віддається тетрагідрофурану.

Температури зазвичай бувають від 0°C до 80°C; перевага віддається діапазону від 0°C до 25°C; особлива перевага віддається проведенню даної реакції при температурі навколишнього середовища.

Час реакції для даної реакції зазвичай буває від 1 до 48 годин, переважно, від 1 до 6 годин.

Реакцію згідно з винаходом можна провести при нормальному, підвищеному або зниженому тиску. В одному варіанті здійснення реакцію згідно з винаходом проводять при нормальному тиску.

Якщо вибрані придатні умови реакції, сполуку формули IV, отримана в стадії a) реакції, можна безпосередньо піддати реакції з утворенням сполуки формули I без виділення проміжних сполук.

Спосіб, згідно з винаходом, є особливо придатним для отримання сполук формули I, де R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> являють собою, кожний незалежно від інших, водень або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл,

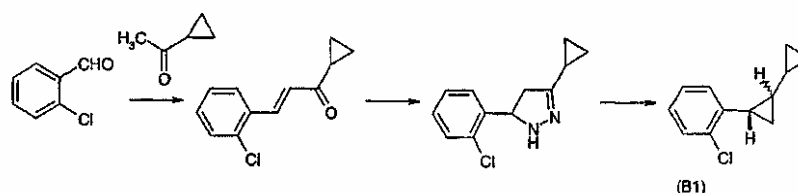
a) реакцією сполуки формули II, де R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> являють собою, кожний незалежно від інших, во-

день або  $C_1$ - $C_4$ алкіл і X являє собою хлор, з бензиламіном в присутності трет-бутаноляту натрію і каталітичних кількостей щонайменше однієї комплексної сполуки паладію, де комплексна сполука паладію включає в себе щонайменше один ліганд, вибраний з три-трет-бутилфосфіну, тетрафторборату три-трет-бутилфосфонію, 2-дициклогексилфосфіно-(N,N-диметиламіно)-1,1'-біфенілу і хлориду 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазолію, з утворенням сполуки формули IV, де  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  і  $R_4$  являють собою, кожний незалежно від інших, водень або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, і

b) перетворенням останньої сполуки на сполуку формули I із застосуванням водню в присутності металевого каталізатора.

Сполуки формули I, де  $R_1$  являє собою водень або метил і  $R_2$  і  $R_3$  являють собою водень, є особливо придатними для даного варіанту здійснення.

Схема 2



Приклад отримання A1: отримання 3-(2-хлорфеніл)-1-циклопропілпропенону

67 г 30% розчину гідроксиду натрію змішують з 350 мл води і 97,5 г (1,1 моль) циклопропілметилкетону і суміші нагрівають до  $90^{\circ}\text{C}$  з перемішуванням. До суміші, яка утворилася, по краплях додають 143,5 г (1 моль) 2-хлорбензальдегіду і перемішування проводять протягом 5 годин. Під час перемішування через 2 години і через ще 3 години в кожному випадку додають 2 мл циклопропілметилкетону. Після загального часу реакції 6 годин проводять охолодження до  $50^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш фільтрують і фази розділяють. Органічну фазу концентрують. Отримують 188,6 г 3-(2-хлорфеніл)-1-циклопропілпропенону в формі жовтого масла.

$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,95-1,04 (м, 2H); 1,16-1,23 (м, 2H); 2,29-2,37 (м, 1H); 6,83 (д, J = 15 Гц); 7,27-7,35 (м, 2H); 7,40-7,47 (м, 1H); 8,03 (д, J = 15 Гц).

Приклад отримання A2: отримання 5-(2-хлорфеніл)-3-циклопропіл-4,5-дигідро-1H-піразолу

250 г етанолу додають до 188,6 г 3-(2-хлорфеніл)-1-циклопропілпропенону (1 моль), отриманого згідно A1. По краплях при  $20^{\circ}\text{C}$  з перемішуванням додають 53 г (1,05 моль) гідазингідрату. Реакційну суміш перемішують при  $70^{\circ}\text{C}$  протягом 2 годин. Реакційну суміш потім охолоджують до  $50^{\circ}\text{C}$ . Додають суміш 5,5 г дигідрату щавлевої кислоти (0,044 моль) і 20 г етанолу, внаслідок чого відбувається осадження твердої речовини. Реакційну суміш охолоджують до  $25^{\circ}\text{C}$  і фільтрують через фільтр зі спеченого скла з відсмоктування і промивають 50 г етанолу. Отримують жовтий фільтрат, який концентрують упарюванням із застосуванням роторного випарника при  $60^{\circ}\text{C}$  і тиску до 20 мбар з утворенням жовтого

Сполуки формули I, де  $R_1$ ,  $R_2$  і  $R_3$  являють собою водень, є дуже особливо придатними для даного варіанту здійснення.

Сполуки формули II, де X являє собою бром, є зазвичай відомими і їх можна отримати згідно з способами, описаними в WO 03/074491.

Сполуки формули II, де X являє собою хлор, можна отримати способом, аналогічним способом, описаним в WO 03/074491 для придатних сполук формули II, де X являє собою бром. Наприклад, сполуки формули II, де  $R_1$ ,  $R_2$  і  $R_3$  являють собою водень і X являє собою хлор (сполука № B1), можна отримати, як показано на схемі реакцій 1 і як пояснюється прикладами A1-A3, які наведені нижче.

масла. Отримують 201,5 г ізомерної суміші, що має як основний компонент 5-(2-хлорфеніл)-3-циклопропіл-4,5-дигідро-1H-піразол, в формі жовтого масла.

Приклад отримання A3: синтез 2-(2-хлорфеніл)біциклопропілу

До розчину 50 г (0,36 моль) карбонату калію в 600 г етиленгліколю додають при  $190^{\circ}\text{C}$  протягом 2 годин 201,5 г 5-(2-хлорфеніл)-3-циклопропіл-4,5-дигідро-1H-піразолу, отриманого, як описано в прикладі A2. Перемішування потім проводять протягом 2 годин при  $190^{\circ}\text{C}$ . Закінчення реакції визначають за припиненням виділення газу. Реакційну суміш потім охолоджують до  $100^{\circ}\text{C}$ , після чого відбувається розділення фаз і верхню фазу, фазу продукту, відділяють. Отримують 158 г 2-(2-хлорфеніл)біциклопропілу як неочищений продукт, який можна додатково очистити, наприклад, дистиляцією.

$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,0-1,13 (м, 8H); 1,95-2,02 (м, 0,63 H, транс-ізомер) і 2,14-2,22 (м, 0,37 H, цис-ізомер); 6,88-6,94 (м); 7,05-7,24 (м); 7,31-7,42 (м).

Комплексні сполуки паладію, сполуки-попередника сполуки паладію і ліганди, що застосовуються в стадії (а) способу, є зазвичай відомими і в більшій частині є комерційно доступними.

Сполуки формули IV є цінними проміжними сполуками для отримання сполук формули I і були спеціально розроблені для даного способу згідно з винаходом. Даний винахід відповідно до цього відноситься також до них.

Даний винахід буде пояснюватися більш детально із застосуванням нижченаведених прикладів.

Приклад P1: отримання бензил(2-біциклопропіл-2-ілфеніл)аміну



3 г 2-(2-хлорфеніл)біциклопропілу (15,6 ммоль, транс/цис-відношення приблизно 2:1), 2,5 г бензиламіну (23,4 ммоль), 2,4 г трет-бутаноляту натрію (25 ммоль), 35 мг ацетату Pd(II) (0,16 ммоль) і 60 мг II(-)-ди-трет-бутил-[1-[(S)-2-(дициклогексилфосфаніл)фероценіл]етил]фосфіну (0,11 ммоль) розчиняють в 30 мл диметоксietану. Реакційну суміш нагрівають для кип'ятіння із зворотним холодильником розчинника і перемішують протягом 24 годин. Після охолодження додають етилацетат і органічну фазу промивають водою. Розчинник видаляють із застосуванням вакууму, що створюється водоструминним насосом, і залишок сушать. Продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: етилацетат/гексан, 1:15). Отримують 3,58 г бензил(2-біциклопропіл-2-ілфеніл)аміну (87% від теоретичної кількості) у формі коричневого масла (транс/цис-відношення приблизно 2:1).

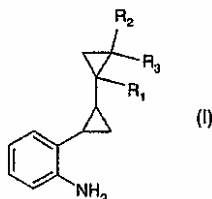
Приклад P2: отримання бензил(2-біциклопропіл-2-ілфеніл)аміну 3,7 г 2-(2-бромфеніл)біциклопропілу (15,6 ммоль, транс/цис-відношення приблизно 3:1), 2,0 г бензиламіну (18,7 ммоль), 2,1 г трет-бутаноляту натрію (21,8 ммоль), 3,5 мг ацетату Pd(II) (0,016 ммоль) і 8,6 мг R(-)-ди-трет-бутил-[1-[(S)-2-(дициклогексилфосфаніл)фероценіл]етил]фосфіну (0,016 ммоль) розчиняють в 30 мл диметоксietану. Реакційну суміш нагрівають до 70°C і перемішують

протягом 24 годин. Після охолодження додають етилацетат. Органічну фазу промивають водою. Розчинник видаляють із застосуванням вакууму, що створюється водоструминним насосом, і залишок сушать. Продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: етилацетат/гексан, 1:15). Отримують 3,47 г бензил(2-біциклопропіл-2-ілфеніл)аміну (84% від теоретичної кількості) в формі коричневого масла (транс/цис-відношення приблизно 3:1).

Приклад P3: отримання 2-біциклопропіл-2-ілфеніламіну 1 г бензил(2-біциклопропіл-2-ілфеніл)аміну (3,8 ммоль, транс/цис-відношення приблизно 3:1) розчиняють в 15 мл абсолютного тетрагідрофурану. Потім додають 50 мг Pd (5%) на активованому вугіллі. Гідрування потім проводять з перемішуванням протягом 1 години при кімнатній температурі. Після завершення реакції каталізатор відділяють фільтруванням і розчинник видаляють із застосуванням вакууму, що створюється водоструминним насосом. Продукт очищають хроматографією на силікагелі (елюент: етилацетат/гексан, 1:15). Отримують 0,61 г 2-біциклопропіл-2-ілфеніламіну (92% від теоретичної кількості) у формі коричневатого масла (транс/цис-відношення приблизно 3:1).

З застосуванням вказаних вище прикладів можна отримати нижченаведені сполуки формули I.

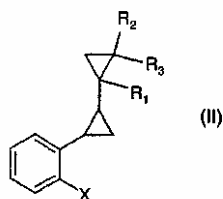
Таблиця 1: сполуки формули I



№ сполуки	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
A1	H	H	H
A2	CH <sub>3</sub>	H	H
A3	H	CH <sub>3</sub>	H
A4	H	H	CH <sub>3</sub>
A5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
A6	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
A7	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
A8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

Нижченаведені сполуки формули II є придатними для застосування в способі згідно з винаходом.

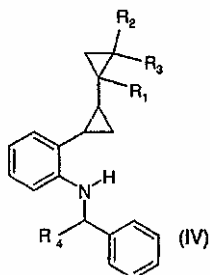
Таблиця 2: сполуки формули II



№ сполуки	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
B1	Cl	H	H	H
B2	Cl	CH <sub>3</sub>	H	H
B3	Cl	H	CH <sub>3</sub>	H
B4	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>
B5	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
B6	Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
B7	Cl	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
B8	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
B9	Br	H	H	H
B10	Br	CH <sub>3</sub>	H	H
B11	Br	H	CH <sub>3</sub>	H
B12	Br	H	H	CH <sub>3</sub>
B13	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
B14	Br	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
B15	Br	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
B16	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

Придатні проміжні сполуки для отримання сполук формули I описані в таблиці 3.

Таблиця 3: проміжні сполуки формули IV



№ сполуки	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
C1	H	H	H	H
C2	CH <sub>3</sub>	H	H	H
C3	H	CH <sub>3</sub>	H	H
C4	H	H	CH <sub>3</sub>	H
C5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
C6	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
C7	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
C8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
C9	H	H	H	CH <sub>3</sub>
C10	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
C11	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
C12	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

Внаслідок надання даного винаходу можна амінувати орто-біциклопропілзаміщені галогенбензоли з високими виходами і з невеликими витратами.

Вихідні сполуки способу даного винаходу характеризуються тим, що є легко доступними і лег-

ко піддаються обробці і, крім того, вони є економічно вигідними.

У переважному варіанті здійснення способу згідно з винаходом паладій, що застосовується в способі, рециркулюють. Даний варіант здійснення складає варіант способу згідно з винаходом, який

являє собою особливий інтерес з економічної точки зору.

У переважному варіанті здійснення винаходу застосовують сполуку формули II, в яких X являє собою хлор. Вихідні сполуки даного переважного варіанту здійснення способу винаходу характеризуються тим, що є особливо легко доступними і особливо економічно вигідними. Даний варіант здійснення складає варіант способу згідно з винаходом, який являє собою особливий інтерес з економічної точки зору.

Відомо, однак, що в умовах каталізованого паладієм перехресного поєднання даний клас вихідних сполук, деактивовані хлорбензольні субстрати, особливо важко аминувати внаслідок дуже низької реакційної здатності хлорної відхідної групи в порівнянні з деактивованими бромбензольними субстратами.

Крім того, вихід зазвичай додатково знижується при застосуванні первинного алкіламіну, який є нуклеофілом, що має атом водню в  $\beta$ -положенні, такого як, наприклад, сполука формули III. Це є результатом, по-перше, додаткової реакції  $\beta$ -елімінування в нуклеофілі алкіламіні з утворенням іміну, причому з арилгалогенідного субстрату утворюється незаміщений арил. По-друге, при застосуванні первинних амінів, що є нуклеофілами, необхідно також брати до уваги подальшу реакцію додаткового аминування у вторинний арил амін, який може знизити вихід необхідних первинних амінів.

Аминування деактивованих, електрон-збагачених хлорбензольних субстратів первинними алкіламіновими нуклеофілами, які мають атом водню в  $\beta$ -положенні, тому розглядають як дуже важке внаслідок зниженої реакційної здатності і внаслідок додаткових і подальших реакцій. Ці труднощі вказуються, наприклад, в наведених вище як посилення сумарних статтях.

Несподівано було виявлено, що комплексні сполуки паладію, що мають щонайменше один ліганд, вибраний з N-гетероциклічного карбенового ліганду, монодентатного третинного фосфінового ліганду і бідентатного третинного фосфінового ліганду, який вибраний з фероценілбіфосфінового ліганду і амінофосфінового ліганду, є особливо придатними для аминування сполук формули II, де X являє собою хлор.

З цієї причини для отримання комплексної сполуки паладію перевага віддається застосуванню щонайменше одного ліганду, вибраного з N-гетероциклічного карбенового ліганду, монодентатного третинного фосфінового ліганду і бідентатного третинного фосфінового ліганду, який вибраний з фероценілбіфосфінового ліганду і амінофосфінового ліганду.

Перевага віддається застосуванню комплексних сполук паладію, які включають в себе щонайменше один ліганд, вибраний з три-трет-бутилфосфіну,  $P(tBu)_3HBF_4$ ,  $P(tBu)_2BiPh$ ,  $P(Cy)_2BiPh$ , x-Phos, Josiphos 1, рацемічного Josiphos 1, Josiphos 2, рацемічного Josiphos 2,  $PCy_2NMe_2BiPh$  і I-Pr.

У таблицях 4 і 5 описані виходи реакції аминування хлорбензолів.

Таблиця 4: виходи реакції аминування хлорбензолів

Готують суміш 100 мг 2-(2-хлорфеніл)біциклопропілу (0,5 ммоль), 0,085 мл бензиламіну (0,78 ммоль), 8 мг трет-бутаноляту натрію (0,83 ммоль), 1,2 мг ацетату Pd(II) (0,005 ммоль, 1 мол.%) і 0,0035 ммоль (0,69 мол.%) ліганду. Додають 3 мл диметоксигану і перемішування суміші проводять при 90°C протягом 16 годин. Після охолодження додають 2,5 мл етилацетату і 3 мл води і органічну фазу екстрагують. Ідентичність продукту реакції бензил(2-біциклопропіл-2-ілфеніл)аміну і його вихід визначають за допомогою газової хроматографії.

Сполука-попередник сполуки паладію	Мол. %	Ліганд	Мол. %	Вихід
$Pd(OAc)_2$	1	$P(tBu)_3HBF_4$	0,69	86%
$Pd(OAc)_2$	1	$P(tBu)_3BiPh$	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%

Таблиця 5: виходи реакції аминування хлорбензолів

Готують суміш 100 мг 2-(2-хлорфеніл)біциклопропілу (0,5 ммоль), 0,085 мл бензиламіну (0,78 ммоль), 8 мг трет-бутаноляту натрію (0,83 ммоль) і комплексної сполуки паладію в необхідній для комплексної сполуки паладію концентрації. Комплексні сполуки паладію отримують із застосуванням способів, відомих з літе-

ратури, і додають у вигляді вже утворених комплексних сполук паладію безпосередньо до реакційної суміші. Додають 3 мл диметоксигану і перемішування проводять при 90°C протягом 16 годин. Після охолодження додають 2,5 мл етилацетату і 3 мл води і органічну фазу екстрагують. Ідентичність продукту реакції, бензил(2-біциклопропіл-2-ілфеніл)аміну, і його вихід визначають за допомогою газової хроматографії.

Комплексна сполука паладію	Мол. %	Вихід
Pd-AI-CI-(I-Pr)	1	96%
Pd-VTS-(I-Pr)	1	96%
[Pd-NQ-I-Pr] <sub>2</sub>	2	97%
[Pd-NQ-I-Pr] <sub>2</sub>	0,4	95%

В особливо переважному варіанті здійснення винаходу тут застосовують комплексні сполуки паладію, що мають щонайменше один ліганд, вибраний з N-гетероциклічного карбенового ліганду, монодентатного третинного фосфінового ліганду і бідентатного третинного фосфінового ліганду.

У цьому особливо переважному варіанті здійснення винаходу сполуки формули II, в яких X являє собою хлор, можна піддати реакції з невеликими кількостями комплексних сполук паладію при підтримці високих виходів. Внаслідок цього вартість каталізатора істотно знижується. Відповідно до цього, даний варіант здійснення складає варіант способу згідно з винаходом, який являє собою особливий інтерес з економічної точки зору.

Цей особливо переважний варіант здійснення даного винаходу робить можливим застосування лігандів у відношенні від 1:10000 до 1:200 відносно сполук формули II (або від 0,01 мол. % до 0,5 мол. % у відношенні до сполук формули II) при підтримці високих виходів.

У *Angewandte Chemie International Edition*, 44, 1371-1375, 2005, описано, що Josiphos 1 є придатним як ліганд для реакції орто-метилзаміщених хлорбензолів при застосуванні ліганду в діапазоні від 1:1000 до 1:10000 відносно сполук формули II. У цій публікації описані виходи 97% при застосуванні Josiphos 1 у відношенні 1:1000 відносно сполук формули II і 98% при застосуванні Josiphos 1 у відношенні 1:10000. Вказані реакції проводили в

ящику для маніпулювання з рукавичками для рук в атмосфері азоту. Проведення реакції в ящику з рукавичками вказує на дуже чутливі реагенти/каталізатори. Для операцій отримання у великих масштабах, що зазвичай необхідно в агрохімії, способи, що проводяться в ящику з рукавичками, не відносяться до економічно придатних способів отримання.

Крім того, виявлено, що ця вказана властивість ліганду Josiphos 1, яка була виявлена в способі, що проводиться в ящику з рукавичками, не може бути легко перенесена від орто-метилзаміщених хлорбензолів до орто-біциклопропілзаміщених хлорбензолів. Замість цього було виявлено при застосуванні Josiphos 1, навіть при кількостях ліганду 1:700 відносно сполук формули II, що вихід знижується до 39% (див. таблицю 6). Аналогічні виходи виявлені також при застосуванні Josiphos 2.

Несподівано було виявлено, що деякі комплексні сполуки паладію є особливо придатними для цього варіанту здійснення даного винаходу (див. таблиці 6 і 7).

Таблиця 6: виходи реакції амінування із зменшеною кількістю ліганду Готують суміш 100 мг 2-(2-хлорфеніл)біциклопропілу (0,5 ммоль), 0,085 мл бензиламіну (0,78 ммоль), 8 мг трет-бутаноляту натрію (0,83 ммоль), 0,24 мг ацетату Pd(II) (0,001 ммоль, 0,2 мол. %) і 0,0007 ммоль (0,14 мол. %) ліганду. Додають 3 мл диметоксітану і перемішування суміші проводять при 90°C протягом 16 годин. Після охолодження додають 2,5 мл етилацетату і 3 мл води і органічну фазу екстрагують. Ідентичність продукту реакції, бензил(2-біциклопропіл-2-ілфеніл)аміну, і його вихід визначають за допомогою газової хроматографії.

Сполука-попередник сполуки паладію	Мол. %	Ліганд	Мол. %	Вихід
Pd(OAc) <sub>2</sub>	0,2	PCy <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> BiPh	0,14	81%
Pd(OAc) <sub>2</sub>	0,2	Josiphos 1	0,14	39%
Pd(OAc) <sub>2</sub>	0,2	Josiphos 2	0,14	28%

Таблиця 7: виходи реакції амінування із зменшеною кількістю ліганду Готують суміш 100 мг 2-(2-хлорфеніл)біциклопропілу (0,5 ммоль), 0,085 мл бензиламіну (0,78 ммоль), 8 мг трет-бутаноляту натрію (0,83 ммоль) і комплексної сполуки паладію в концентрації, необхідній для комплексної сполуки паладію. Комплексні сполуки паладію отримують із застосуванням способів, відомих з літератури, і додають у вигляді вже утворених комплексних сполук паладію безпосередньо до реакційної суміші. Додають 3 мл диметоксітану і перемішування проводять при 90°C протягом 16 годин. Після охолодження додають 2,5 мл етилацетату і 3 мл води і органічну фазу екстрагують. Ідентичність продукту реакції, бензил(2-біциклопропіл-2-ілфеніл)аміну, і його вихід визначають за допомогою газової хроматографії.

Комплексна сполука паладію	Мол. %	Вихід
[Pd-NQ-I-Pr] <sub>2</sub>	0,2	90%

Перевага віддається застосуванню комплексних сполук паладію, які включають в себе щонайменше один ліганд, вибраний з три-трет-бутилфосфіну, P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>, PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh і I-Pr.

Перевага віддається застосуванню комплексних сполук паладію, які включають в себе щонайменше один ліганд, вибраний з PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh і I-Pr.

Перевага віддається застосуванню комплексних сполук паладію, які включають в себе ліганд три-трет-бутилфосфін або P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>.

Перевага віддається застосуванню комплексних сполук паладію, які включають в себе ліганд PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh.

Перевага віддається застосуванню комплексних сполук паладію, які включають в себе ліганд I-Pr.

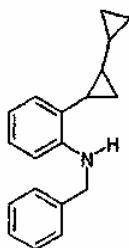
Перевага віддається застосуванню сполуки, вибраної з Pd-Al-CI-I-Pr, Pd-VTS-I-Pr і [Pd-NQ-I-Pr]<sub>2</sub> як комплексної сполуки паладію.

Перевага віддається застосуванню [Pd-NQ-I-Pr]<sub>2</sub> або Pd-VTS-(I-Pr) як комплексні" сполуки паладію.

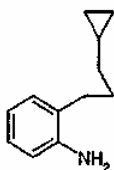
Перевага віддається застосуванню [Pd-NQ-I-Pr]<sub>2</sub> як комплексної сполуки паладію.

У даному особливо переважно варіанті здійснення ліганди застосовують переважно у відношенні від 1:10000 до 1:200 відносно сполук формули II, особливо у відношенні від 1:1000 до 1:200 і дуже особливо у відношенні від 1:700 до 1:500.

Орто-біциклопропілзаміщені аніліни, отримані способом згідно з винаходом, можна застосовувати при отриманні фунгіцидів, таких як описані, наприклад, в WO 03/074491. Під час отримання аніліну формули I, де R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> являють собою водень (сполука № A1), із застосуванням способу згідно з винаходом можуть бути утворені побічні продукти формули IA (сполука № CI) і формули IB і відповідно до цього можуть також бути присутнім в деяких кількостях як домішки в необхідному кінцевому продукті:



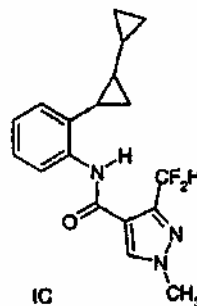
IA



IB

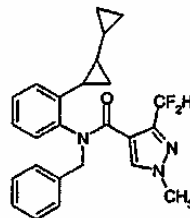
Побічний продукт IA утворюється при проведенні стадії а) реакції; побічний продукт IB може бути утворений при проведенні стадії b) реакції.

Коли анілін № A1, отриманий згідно з винаходом, застосовують при отриманні фунгіциду IC

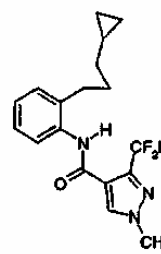


IC

способами, такими як описані, наприклад, в WO 03/074491, в необхідному фунгіциді формули IC, отже, можуть бути присутніми домішки ID і IE:



ID



IE