

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101374799 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 23

(21) 申请号 200780003409. 7

代理人 刘金辉 林柏楠

(22) 申请日 2007. 05. 31

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

06114872. 2 2006. 06. 01 EP

C07C 201/12(2006. 01)

06120319. 6 2006. 09. 07 EP

C07C 209/68(2006. 01)

C07C 205/12(2006. 01)

C07C 211/52(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 07. 24

(56) 对比文件

CN 1213359 A, 1999. 04. 07, 说明书第 1-7

页.

JP 特开 2001-55360 A, 2001. 02. 27, 实施

例.

CN 1646494 A, 2005. 07. 27, 说明书第 10 页,

实施例 11.

JP 特开 2003-119175 A, 2003. 04. 23, 说明

书第 1-74 段.

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2007/055283 2007. 05. 31

(87) PCT申请的公布数据

W02007/138089 EN 2007. 12. 06

(73) 专利权人 巴斯夫欧洲公司

地址 德国路德维希港

审查员 李亨

(72) 发明人 S·P·斯密特 J·迪茨 M·凯尔

T·格尔特

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

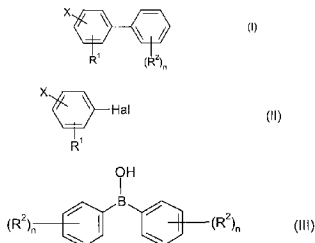
权利要求书 2 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

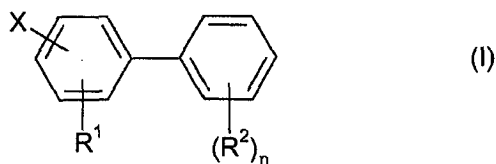
制备取代联苯的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种制备式 (I) 的取代联苯的方法, 其中取代基定义如下: X 为氟或氯; R¹ 为硝基、氨基或 NHR³; R² 为氰基、硝基、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 链烯基、C₁-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷基羰基或苯基; R³ 为 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 链烯基或 C₁-C₄ 炔基; n 为 1、2 或 3, 其中当 n 为 2 或 3 时, 基团 R² 也可以不同, 所述方法包括在碱和钯催化剂的存在下, 使式 (II) 的化合物在三芳基膦或三烷基膦存在下, 在溶剂中与二苯基硼酸 (III) 反应, 其中式 (II) 的化合物中 Hal 为卤素, X 和 R¹ 如以上所定义; 钯催化剂选自 a) 钯为零价氧化态的钯-三芳基膦或-三烷基膦配合物, b) 在三芳基膦或三烷基膦作为配合物配体存在下的钯盐, 或 c) 任选应用于载体上的金属钯; 二苯基硼酸 (III) 中 R² 和 n 如以上所定义, 其中所用的三芳基膦或三烷基膦可以被取代。



1. 一种制备式 I 的取代联苯的方法：



其中取代基定义如下：

X 为氟或氯；

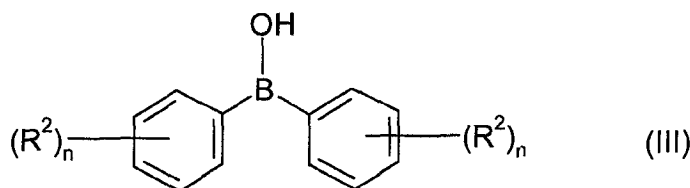
R¹ 为硝基、氨基或 NHR³；

R² 为卤素；

R³ 为 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 链烯基或 C₁-C₄ 炔基，其中 R³ 不为 C₁ 链烯基或 C₁ 炔基；

n 为 1、2 或 3，其中当 n 为 2 或 3 时，基团 R² 也可以不同，

所述方法包括在碱和钯催化剂的存在下，使式 II 的化合物在三芳基膦或三烷基膦存在下，在溶剂中与二苯基硼酸 III 反应：



其中式 II 的化合物中 Hal 为卤素，X 和 R¹ 如以上所定义；钯催化剂选自

a) 钯为零价氧化态的钯-三芳基膦或-三烷基膦配合物，

b) 在三芳基膦或三烷基膦作为配合物配体存在下的钯盐，或

c) 任选应用于载体上的金属钯；

二苯基硼酸 III 中 R² 和 n 如以上所定义，其中所用的三芳基膦或三烷基膦可以被取代。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所用的化合物 II 是 2-硝基-3-氟-氯苯或 2-氨基-3-氟-溴苯。

3. 根据权利要求 1 所述的方法，其中起始化合物 III 是在 3-和 4-位取代的二苯基硼酸。

4. 根据权利要求 2 所述的方法，其中起始化合物 III 是在 3-和 4-位取代的二苯基硼酸。

5. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所用的二苯基硼酸 III 在 3-和 4-位具有氟或氯。

6. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所用的二苯基硼酸 III 在 3-和 4-位具有氟或氯。

7. 根据权利要求 1 所述的方法，其中起始化合物 III 是二(3,4-二氯苯基)硼酸。

8. 根据权利要求 2 所述的方法，其中起始化合物 III 是二(3,4-二氯苯基)硼酸。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的方法，其中所用的根据权利要求 1 所述的钯催化剂 a) 是四(三苯基膦)钯或四(三叔丁基膦)钯。

10. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的方法，其中使用根据权利要求 1 所述的钯催化剂

b)。

11. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的方法,其中所用的根据权利要求 1 所述的钨催化剂 c) 是在三苯基膦存在下在活性炭上的金属钨,其中苯基被总共 1 到 3 个磺酸盐基团取代。

12. 根据权利要求 10 所述的方法,其中所用的钨催化剂 b) 是氯化钨、乙酸钨或氯化二乙腈钨。

13. 根据权利要求 10 所述的方法,其中钨催化剂 b) 以每当量钨盐使用 6 至 60 当量三苯基膦的量使用。

14. 根据权利要求 1 所述的方法,其中以化合物 II 的量计,使用 0.001 至 1.0 摩尔%的钨催化剂。

15. 根据权利要求 1 所述的方法,其中反应在 50 至 120℃ 的温度下进行。

16. 根据权利要求 1 所述的方法,其中反应在水和有机溶剂的混合物中进行。

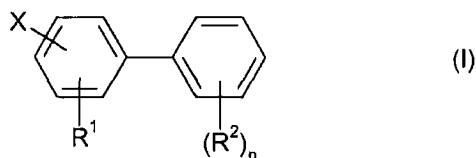
17. 根据权利要求 16 所述的方法,其中所用的有机溶剂是醚。

18. 根据权利要求 1 所述的方法,其中反应在 1 至 6 巴的压力下进行。

制备取代联苯的方法

[0001] 本发明涉及一种制备式 I 的取代联苯的方法：

[0002]



[0003] 其中取代基定义如下：

[0004] X 为氟或氯；

[0005] R¹ 为硝基、氨基或 NHR³；

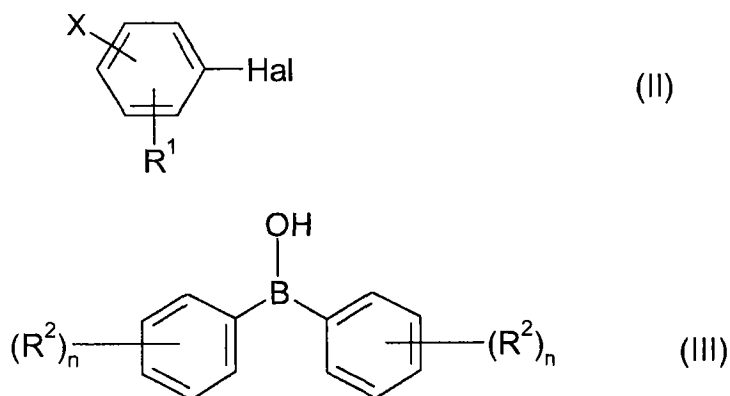
[0006] R² 为氰基、硝基、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 链烯基、C₁-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷基羰基或苯基；

[0007] R³ 为 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 链烯基或 C₁-C₄ 炔基；

[0008] n 为 1、2 或 3，其中当 n 为 2 或 3 时，基团 R² 也可以不同，

[0009] 所述方法包括在碱和钯催化剂的存在下，使式 II 的化合物在三芳基膦或三烷基膦存在下，在溶剂中与二苯基硼酸 (diphenylborinic acid) (III) 反应：

[0010]



[0011] 其中式 II 的化合物中 Hal 为卤素，X 和 R¹ 如以上所定义；钯催化剂选自

[0012] a) 钯为零价氧化态的钯-三芳基膦或-三烷基膦配合物，

[0013] b) 在三芳基膦或三烷基膦作为配合物配体存在下的钯盐，或

[0014] c) 任选应用于载体上的金属钯；

[0015] 二苯基硼酸 (III) 中 R² 和 n 如以上所定义，其中所用的三芳基膦或三烷基膦可以被取代。

[0016] Tetrahedron Lett. 32, 第 2277 页 (1991) 中描述在苯基硼酸和氯苯之间通过使用 [1,4-双(二苯基膦)-丁烷] 钯 (II) 二氯化物催化剂进行的偶联反应得到的收率仅为 28%。

[0017] EP-A 0 888 261 公开了制备硝基联苯的方法，其通过在钯催化剂和碱的存在下使氯代硝基苯与苯基硼酸反应。在该方法中需要非常高的催化剂浓度。

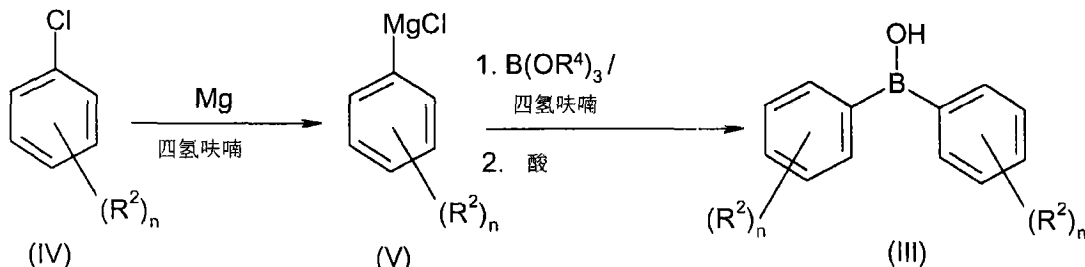
[0018] 因此，本发明的目的是提供一种经济有效的方法，该方法可以在工业规模上实施，区域选择性地制备取代联苯，并在减少的钯催化剂浓度下操作。

[0019] 从而找到了在本说明书开头所定义的方法。

[0020] 通过任选取代的苯基氯化镁 V 与硼酸三烷基酯, 优选硼酸三甲酯, 在作为溶剂的四氢呋喃中, 按照如下方案 1 进行反应获得二苯基硼酸 (III)。

[0021] 方案 1

[0022]



[0023] R^4 是 C_1-C_4 烷基, 优选甲基。

[0024] 对于二苯基硼酸 (III) 的高收率, 必要的是以所用的取代氯苯 (IV) 计使用仅 0.7 当量的硼酸三烷基酯。如 EP-A 0 888 261 所述, 使用 1.1 当量的硼酸三烷基酯会产生苯基硼酸。

[0025] 减少使用硼酸三烷基酯在制备硝基联苯 (I) 上具有很多惊人的优点。时空产率增加。由于减少了昂贵的硼酸三甲酯的量, 原料成本下降。与 EP-A0 888 261 中使用的苯基硼酸不同, 二苯基硼酸 (III) 可溶于四氢呋喃, 这导致反应过程中热移除上的改进, 这样的改进伴随着冷却本领的较低损耗, 这进而带来更高的工艺安全性。

[0026] 在该工艺阶段的反应温度为 10 至 30°C , 优选 15 至 25°C 。

[0027] 由本发明方法制备的取代联苯在每种情况下可以单独具有或结合具有以下优选的取代基:

[0028] R^1 为硝基、氨基、甲氨基、丙基氨基、丁基氨基、烯丙基氨基或炔丙基氨基, 更优选硝基、氨基或甲氨基, 最优选硝基或氨基;

[0029] R^2 为氰基、硝基、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、丁基、烯丙基、炔丙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基或苯基, 更优选氟、氯、甲基或甲氧基, 最优选氟或氯;

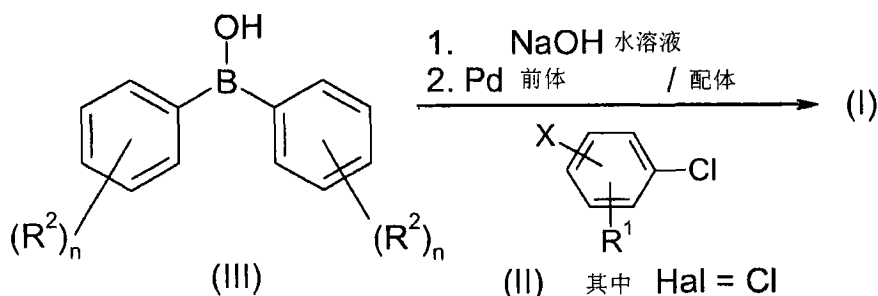
[0030] R^3 为甲基、乙基、丙基、丁基、烯丙基或炔丙基, 更优选甲基、乙基或烯丙基, 最优选甲基;

[0031] n 为 1 或 2, 优选 2。

[0032] 根据方案 2 进行后续的均相催化的 Suzuki 二芳基交叉偶联。

[0033] 方案 2:

[0034]



[0035] 优选从式 (III) 的二苯基硼酸开始, 其中 R^2 和 n 如以上所定义。

[0036] 进一步优选原料为二苯基硼酸 (III), 其中 n 为 1 或 2, 特别是 2。特别优选在 3- 和 4- 位被取代的二苯基硼酸 (III)。

[0037] 更优选的是将二 (2,3- 二氟苯基) 硼酸、二 (3,4- 二氟苯基) 硼酸、二 (2,3- 二氯苯基) 硼酸, 特别是二 (3,4- 二氯苯基) 硼酸作为起始化合物 (III)。

[0038] 优选开始于以下化合物 (II): 2- 溴 -4- 氟苯胺、2- 氯 -4- 氟苯胺, 特别是 2- 氯 -4- 氟 -1- 硝基苯或 2- 溴 -4- 氟 -1- 硝基苯。

[0039] 以二苯基硼酸 (III) (二苯基硼酸当量) 计, 化合物 (II) 通常以等摩尔量使用, 优选至多 20% 过量, 尤其是至多 50% 过量。

[0040] 所用的碱可以是有机碱, 例如叔胺。优选使用例如三乙基胺或二甲基环己胺。

[0041] 所用的碱优选为碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、碱土金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐、碱金属乙酸盐、碱土金属乙酸盐、碱金属醇盐和碱土金属醇盐, 混合或尤其单独使用。

[0042] 特别优选的碱是碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、碱土金属碳酸盐和碱金属碳酸氢盐。

[0043] 尤其优选的碱是碱金属氢氧化物, 例如氢氧化钠和氢氧化钾; 以及碱金属碳酸盐和碱金属碳酸氢盐如碳酸锂、碳酸钠和碳酸钾。

[0044] 以二苯基硼酸 (III) 的量计, 在本发明方法中使用的碱的分数优选为 100 至 500 摩尔%, 更优选 150 至 400 摩尔%。

[0045] 合适的钯催化剂是钯为零价氧化态的钯 - 配体配合物、配合物配体存在下的钯盐或任选应用到载体上的金属钯, 优选在配合物配体存在下。

[0046] 合适的配合物配体是不带电的配体, 如三芳基膦和三烷基膦, 其可任选在芳环上取代, 例如三苯基膦 (TPP)、二 -1- 金刚烷基 - 正丁基膦、三 - 叔丁基膦 (TtBP) 或 2-(二环己基膦基) 联苯。

[0047] 此外, 文献还描述了其它结构类别的更具有反应性的配合物配体, 包括氯化 1,3- 双 (2,6- 二异丙基苯基) -4,5-H₂- 咪唑鎓 (例如参见 G. A. Grasa 等, *Organometallics* 2002, 21, 2866) 和亚磷酸三 (2,4- 二叔丁基苯基) 酯 (参见 A. Zapf 等, *Chem. Eur. J.* 2000, 6, 1830)。

[0048] 配合物配体的反应性可以通过加入季铵盐如溴化四 - 正丁基铵 (TBAB) 来提高 (例如参见 D. Zim 等, *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 8199)。

[0049] 如果需要, 钯配合物的水溶性可以通过各种取代基如磺酸或磺酸盐基团、羧酸或羧酸盐基团、膦酸、膦或膦酸盐基团、全烷基铵、羟基和聚醚基团来改进。

[0050] 钯为零价氧化态的钯 - 配体配合物中, 优选使用四 (三苯基膦) 钯以及还有四 [三 (邻 - 甲苯基) 膦] 钯。

[0051] 在配合物配体存在下使用的钯盐中, 钯通常以二价正氧化态存在。优选使用氯化钯、乙酸钯或氯化二乙腈钯。特别优选的是使用氯化钯。

[0052] 通常将 6 至 60 当量, 优选 15 至 25 当量的前述配合物配体, 特别是三苯基膦和三叔丁基膦与 1 当量的钯盐结合。

[0053] EP-A 0 888 261 描述了每当量钯催化剂使用 2 至 6 当量的三苯基膦。在文献中普遍认为使用高度过量的配体是不利的, 因为预期这样会导致催化活性配合物失活 (例如参

见 J. Hassan 等, Chem. Rev. 2002, 102, 1359)。

[0054] 因此,令人惊奇的是该高三苯基膦用量结合低催化剂用量导致本发明方法的整体产率增加,并因此导致经济有效性的改进。

[0055] 金属钯优选以粉状形式使用或负载在载体材料上使用,例如以在活性炭上的钯的形式、氧化铝上的钯的形式、碳酸钡上的钯的形式、硫酸钡上的钯的形式、碳酸钙上的钯的形式、硅铝酸钯如蒙脱石的形式、 SiO_2 上的钯的形式和碳酸钙上的钯的形式使用,每种情况下钯含量为 0.5 至 12 重量%。除了钯和载体材料,这些催化剂可以进一步包括掺杂剂,例如铅。

[0056] 当使用任选应用在载体上的金属钯时,特别优选还使用前述的配合物配体,特别是在三苯基膦作为配合物配体的存在下使用活性炭上的钯,其中在三苯基膦中的苯基优选被总共一至三个磺酸盐基团取代。

[0057] 在本发明方法中,以化合物 (II) 的量计,钯催化剂以 0.001 至 1.0 摩尔%,优选 0.005 至 0.5 摩尔%或 0.01 至 0.5 摩尔%,特别是 0.005 至 0.05 摩尔%的低分数使用。

[0058] 钯盐的低使用量和配合物配体的高使用量的结合使得本发明方法相对于现有技术的方法具有显著的成本优势。

[0059] 本发明方法可以在由水相和固相即催化剂构成的双相体系中进行。在这种情况下,水相除水外还可以包含水溶性有机溶剂。

[0060] 适用于本发明方法的有机溶剂是醚,如二甲氧基乙烷、二甘醇二甲基醚、四氢呋喃、二噁烷和叔丁基甲基醚,烃如正己烷、正庚烷、环己烷、苯、甲苯和二甲苯,醇如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、乙二醇、1-丁醇、2-丁醇和叔丁醇,酮如丙酮、乙基甲基酮和异丁基甲基酮,酰胺如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺和 N-甲基吡咯烷酮,每种情况下单独使用或以混合物使用。

[0061] 优选的溶剂是醚如二甲氧基乙烷、四氢呋喃和二噁烷,烃如环己烷、甲苯和二甲苯,醇如乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇和叔丁醇,每种情况下单独使用或以混合物使用。

[0062] 在本发明方法的特别优选的变体中,使用水、一种或多种水不溶性溶剂和一种或多种水溶性溶剂,例如水和二噁烷的混合物,或水和四氢呋喃的混合物,或水、二噁烷和乙醇的混合物,或水、四氢呋喃和甲醇的混合物,或水、甲苯和四氢呋喃的混合物,优选水和四氢呋喃的混合物,或水、四氢呋喃和甲醇的混合物。

[0063] 溶剂的总量通常为每摩尔化合物 (II) 3000 至 500 克,优选 2000 至 700 克。

[0064] 合适地,通过将化合物 (II)、二苯基硼酸 (III)、碱和催化量的钯催化剂加入到水和一种或多种惰性有机溶剂的混合物中,然后在 50°C 至 120°C , 优选 70°C 至 110°C , 更优选 90°C 至 100°C 的温度下搅拌 1 至 50 小时,优选搅拌 2 至 24 小时而进行该方法。

[0065] 取决于所用的溶剂和温度,建立 1 巴至 6 巴,优选 1 巴至 4 巴的压力。

[0066] 优选在水和四氢呋喃中进行该反应。

[0067] 该反应可以在适用于该方法的常规设备中进行。

[0068] 在完成反应时,除去作为固体获得的钯催化剂,例如通过过滤除去,并从粗产物中除去溶剂。

[0069] 在产物不完全溶于水的情况下,水溶性钯催化剂或配合物配体在水相分离中从粗产物中完全除去。

[0070] 接着,可以用本领域熟练技术人员公知的并且适用于具体产物的方法进行进一步纯化,例如通过再结晶、蒸馏、升华、区域融化、熔体结晶或色谱法。

[0071] 通过本发明方法,可以制备例如下列化合物:3',4'-二氯-5-氟联苯-2-基胺、2',3'-二氯-5-氟联苯-2-基胺、3',4'-二氯-3-氟联苯-2-基胺、2',3'-二氯-3-氟联苯-2-基胺、3',4'-二氯-4-氟联苯-2-基胺、2',3'-二氯-4-氟联苯-2-基胺、3',4'-二氯-6-氟联苯-2-基胺、2',3'-二氯-6-氟联苯-2-基胺、3',4'-二氟-5-氟联苯-2-基胺、2',3'-二氟-5-氟联苯-2-基胺、3',4'-二氟-3-氟联苯-2-基胺、2',3'-二氟-3-氟联苯-2-基胺、3',4'-二氟-4-氟联苯-2-基胺、2',3'-二氟-4-氟联苯-2-基胺、3',4'-二氟-6-氟联苯-2-基胺、2',3'-二氟-6-氟联苯-2-基胺、3',4'-二氯-5-氯联苯-2-基胺、2',3'-二氯-5-氯联苯-2-基胺、3',4'-二氯-3-氯联苯-2-基胺、2',3'-二氯-3-氯联苯-2-基胺、3',4'-二氯-4-氯联苯-2-基胺、2',3'-二氯-4-氯联苯-2-基胺、3',4'-二氯-6-氯联苯-2-基胺、2',3'-二氯-6-氯联苯-2-基胺、3',4'-二氟-5-氯联苯-2-基胺、2',3'-二氟-5-氯联苯-2-基胺、3',4'-二氟-3-氯联苯-2-基胺、2',3'-二氟-3-氯联苯-2-基胺、3',4'-二氟-4-氯联苯-2-基胺、2',3'-二氟-4-氯联苯-2-基胺、3',4'-二氟-6-氯联苯-2-基胺、2',3'-二氟-6-氯联苯-2-基胺、3',4'-二氯-5-氟-2-硝基联苯、2',3'-二氯-5-氟-2-硝基联苯、3',4'-二氯-3-氟-2-硝基联苯、2',3'-二氯-3-氟-2-硝基联苯、3',4'-二氯-4-氟-2-硝基联苯、2',3'-二氯-4-氟-2-硝基联苯、3',4'-二氯-6-氟-2-硝基联苯、2',3'-二氯-6-氟-2-硝基联苯、3',4'-二氟-5-氟-2-硝基联苯、2',3'-二氟-5-氟-2-硝基联苯、3',4'-二氟-3-氟-2-硝基联苯、2',3'-二氟-3-氟-2-硝基联苯、3',4'-二氟-4-氟-2-硝基联苯、2',3'-二氟-4-氟-2-硝基联苯、3',4'-二氟-6-氟-2-硝基联苯、2',3'-二氟-6-氟-2-硝基联苯、3',4'-二氯-5-氯-2-硝基联苯、2',3'-二氯-5-氯-2-硝基联苯、3',4'-二氯-3-氯-2-硝基联苯、2',3'-二氯-3-氯-2-硝基联苯、3',4'-二氯-4-氯-2-硝基联苯、2',3'-二氯-4-氯-2-硝基联苯、3',4'-二氯-6-氯-2-硝基联苯、2',3'-二氯-6-氯-2-硝基联苯、3',4'-二氟-5-氯-2-硝基联苯、2',3'-二氟-5-氯-2-硝基联苯、3',4'-二氟-3-氯-2-硝基联苯、2',3'-二氟-3-氯-2-硝基联苯、3',4'-二氟-4-氯-2-硝基联苯、2',3'-二氟-4-氯-2-硝基联苯、3',4'-二氟-6-氯-2-硝基联苯、2',3'-二氟-6-氯-2-硝基联苯。

[0072] 本发明方法以非常好的纯度以及非常高至定量的收率提供化合物 I。

[0073] 可以通过本发明方法获得的取代联苯适用于作为杀真菌作物保护活性成分的前体(参见 W003/070705)。

[0074] 3',4'-二氯-5-氟-2-硝基联苯的合成

[0075] 实施例 1:二-(3,4-二氯苯基)硼酸

[0076] 将 12.81 克硼酸三甲酯和 30 毫升四氢呋喃形成的溶液(123mM)加热至回流。在一小时内向其中计量加入 245 克 18 重量%的 3,4-二氯苯基溴化镁在四氢呋喃中的溶液(177mM)。完全加入后,反应溶液再回流搅拌 1 小时。

[0077] 接着将反应溶液用 110 毫升 10%盐酸水溶液处理,并在 40°C 下搅拌 30 分钟。相分离后,获得二-(3,4-二氯苯基)硼酸在四氢呋喃中的溶液。通过从 200 毫升己烷中结

晶分离 32.1 克二-(4-氯苯基)硼酸(收率 57%)。MS :m/z = 320 [m+H]⁺, 1H-NMR(DMSO, 500MHz) : δ [ppm] = 7.51(s, 1H), 7.38(d, 1H, 7Hz), 7.27(d, 1H, 7Hz)

[0078] 实施例 2 :二-(3,4-二氯苯基)硼酸与 2-溴-4-氟苯胺的反应

[0079] 首先在 15 至 20°C 下在反应烧瓶中装入 0.55 克氢氧化钠 (13.7mM) 和 50 毫升水。

[0080] 向其中计量加入 50 毫升二噁烷中的 2.5 克二-(3,4-二氯苯基)硼酸 (7.8mM) 和 0.199 克三苯基膦 (0.76mM)。完全添加后,将反应溶液在 18-22°C 下搅拌 40 分钟。脱氧后,向反应溶液中加入 27 毫克氯化钯 (II) (0.15mM) 和 1.4 克 2-溴-4-氟苯胺 (7.4mM)。将反应溶液加热到 85°C 维持 6 小时。将反应混合物冷却,用 2M 盐酸酸化,并蒸发二噁烷。将残余物用二氯甲烷萃取,蒸发溶剂后通过柱色谱法将 3',4'-二氯-5-氟联苯-2-基胺分离 (0.63 克,收率为 33%)。HPLC-MS :m/z = 256.0 [m+H]⁺

[0081] 实施例 3 :二-(3,4-二氯苯基)硼酸和 2-氯-4-氟-1-硝基苯的反应

[0082] 首先在 15-20°C 下在反应烧瓶中装入 0.55 克氢氧化钠 (13.7mM) 和 50 毫升水。

[0083] 向其中计量加入 50 毫升二噁烷中的 2.5 克二-(3,4-二氯苯基)硼酸 (7.8mM) 和 0.199 克三苯基膦 (0.76mM)。在完全添加后,将反应溶液在 18-22°C 下搅拌 40 分钟。脱氧后,向反应溶液中加入 27 毫克氯化钯 (II) (0.15mM) 和 1.3 克 2-氯-4-氟-1-硝基苯 (7.4mM)。将反应溶液加热到 85°C 维持 6 小时。将反应混合物冷却,用 2M 盐酸酸化并蒸发二噁烷。将残余物用二氯甲烷萃取,蒸发溶剂后用柱色谱法分离 3',4'-二氯-5-氟-2-硝基联苯 (0.76 克,收率 36%)。GC-MS :m/z = 285.9 [m-H]⁻。