HU000230438B1

(19) **HU** (11) Lajstromszám: **230 438** (13) **B1**

MAGYARORSZÁG
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 10 00668**
(22) A bejelentés napja: **2010. 12. 16.**

(51) Int. Cl.: ***C07F 15/00*** *(2006.01)*
B01J 23/44 *(2006.01)*

(40) A közzététel napja: **2012. 08. 28.**
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: **2016. 06. 28.**

(72) Feltaláló(k):
dr. Dalicsek Zoltán 40%, Mezőkovácsháza (HU)
dr. Soós Tibor 40%, Budapest (HU)
Timári Géza 6%, Vecsés (HU)
Vlád Gábor 6%, Budapest (HU)
dr. Finta Zoltán 8%, Budapest (HU)

(73) Jogosult(ak):
H4SEP Kft., Budapest (HU)
CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Zrt., Budapest (HU)

(74) Képviselő:
dr. Jalsovszky Györgyné, Budapest

(54) **Új palládium katalizátor, eljárás előállítására és alkalmazása**

(57) Kivonat

A találmány palládium(0) tri-(3,5-bisz/trifluor-metil/-fenil)-foszfin ligandumokkal képezett komplexére vonatkozik, amely szilárd anyag, olvadáspontja inert atmoszférában DSC-vel meghatározva 220°C, bomláspontja levegőn DSC-vel meghatározva 169,5°C, ^{1}H-NMR spektrumában (300 MHz, THF-d_8, δ = 3,58 ppm) a következő jellemző vonalak észlelhetők: 8,17 (s, 12H), 7,84 (s, 24H), ^{13}C-NMR spektrumában (75 MHz, THF-d_8, δ = 67,3) a következő jellemző vonalak észlelhetők: 138,1 (C), 133,7 (q, J = 3,87 Hz, C), 133,4 (CH), 126,3 (CH), 123,4 (q, J = 271,57 Hz, CF_3), ^{31}P-NMR spektrumában (300 MHz, THF-d_8) a következő jellemző vonal észlelhető: 28,77, és ^{19}F-NMR spektrumában (300 MHz, THF-d_8) a következő jellemző vonal észlelhető: -62,94.
A fenti vegyület előállítása és katalizátorként való alkalmazása is a találmány tárgyát képezi.

Szolgálati találmány

ÚJ PALLÁDIUM KATALIZÁTOR, ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSÁRA ÉS ALKALMAZÁSA

A találmány új palládium katalizátorra, közelebbről palládium(0) tri-[3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]-foszfin ligandumokkal képezett komplexére vonatkozik.

A találmány tárgyát képezi továbbá az új katalizátor előállítására szolgáló eljárás, és az új katalizátor felhasználása ilyen katalizátorokat igénylő reakciókban, közelebbről C-C kötés kialakítására (keresztkapcsolásos reakciók, pl. Suzuki-, Heck-, Stille- stb. kapcsolás), C-heteroatom (C-N, C-O, C-S, C-P, elsősorban C-N) kötés kialakítására (pl. Buchwald reakció) és hidrogénezésre.

Minthogy napjainkban a szerves kémiai szintézisekben a C-C kötés kialakítására kiemelkedő szerephez jutottak az átmeneti fémek (a leggyakrabban Pd és Ni) komplexei által katalizált keresztkapcsolásos (cross coupling) reakciók, amelyek alapjaiban változtatták meg a szintézisek lehetőségeit, a következőkben a találmányt keresztkapcsolásos reakciókra hivatkozva ismertetjük, anélkül, hogy oltalmi igényünket erre a felhasználásra korlátoznánk.

A keresztkapcsolásos reakciók bruttó folyamata a

$$R\text{-}X + R'\text{-}M' \xrightarrow{ML_n} R\text{-}R' + M'\text{-}X$$

egyenlettel írható le, ahol

R és R' az egymással C-C kötéssel összekapcsolandó szerves csoportokat jelenti,

M a komplex katalizátor fémkomponensét jelenti,

L a komplex katalizátorban lévő ligandumokat jelenti,

n a jelenlévő ligandumok száma,

X kilépő atomot vagy csoportot (pl. Cl, Br, I, triflát, mezilát, tozilát) jelent, és

M' az adott keresztkapcsolás típusának megfelelő fémet vagy fémtartalmú csoportot jelent (a fémkomponens például Suzuki-Miyaura kapcsolás esetén bór, Sonogashira

kapcsolás esetén réz, Kharash kapcsolás esetén magnézium, Hiyama kapcsolás esetén szilícium, Stille kapcsolás esetén ón, Negishi kapcsolás esetén cink).

A keresztkapcsolásos reakciók általános mechanizmusát az 1. ábra szemlélteti.

Ezeknek a módszereknek azonban a gyakorlati, különösen a gyógyszeripari alkalmazás szempontjából több hátránya van. Ide tartozik, hogy a reakció viszonylag nagy mennyiségű (a szubsztrátumra vonatkoztatva 1-5 mól %) katalizátort igényel, és a katalizátorból származó fémszennyezés általában csak nagyon nehezen és költségesen távolítható el a végtermékből. Különösen érvényes ez a palládium katalizátorokra, amelyek emellett még igen bomlékonyak. Az iparban gyakran használt (II) képletű palládium(0)-tetrakisz(trifenil-foszfin) katalizátorból például szobahőmérsékleten levegőn tárolva rövid időn belül tetemes mennyiségű palládiumfekete válik ki, ezért azt hűtőben, argon atmoszférában célszerű tárolni. Noha a palládium(0)-tetrakisz(trifenil-foszfin) katalizátort alkalmazó keresztkapcsolásos reakciókat inert atmoszférában végzik, mégis állandó kísérő jelenség a palládiumfekete kiválása, ami nemcsak tetemes katalizátor-veszteséget okoz, hanem bonyolult, idő- és költségigényes tisztítási műveletek beiktatását is szükségessé teszi.

Célul tűztük ki olyan új palládium(0) komplex katalizátor kialakítását, amelynek stabilitása lényegesen meghaladja a keresztkapcsolásos reakciókban felhasznált palládium(0) komplex katalizátorokét, és egyúttal az 1 mól szubsztrátumra vonatkoztatott katalizátor-igény jelentős csökkentését is lehetővé teszi. Ezen belül kiemelt célunk volt a palládiumfekete képződésének kiküszöbölése. A különféle Pd(0) komplexekből képződő palládiumfekete ugyanis végállapot, amihez további katalitikus hatás már nem fűződik.

Munkánk során azt tapasztaltuk, hogy a találmány szerinti palládium(0) komplex katalizátor eleget tesz a fenti követelményeknek, és további előnyökkel is rendelkezik.

A találmány tárgyát képező vegyület élénk citromsárga színű szilárd anyag. Kiemelkedő a katalizátor stabilitása: még a több mint 1 évig szobahőmérsékleten levegőn tárolt mintáknál sem észleltük palládiumfekete képződését.

A találmány szerinti vegyületet 6 hónapon keresztül változó T hőmérsékletű és páratartalmú légtérben tároltuk. A tárolt termékből meghatározott időközönként mintát vettünk, és ^{31}P, ^{19}F, ^{13}C és ^{1}H NMR spektrum alapján vizsgáltuk a termék bomlását. Az eredményeket a következő táblázatban foglaljuk össze:

Idő (hó)	T, °C	Páratartalom, %	A tárolt termék színe és bomlásának mértéke
1	5	Fokozatosan változtatva	Citromsárga; mintavétel nem történt
	25	60	Citromsárga; NMR-ben nem tapasztalható bomlás
	30	65	Citromsárga; NMR-ben nem tapasztalható bomlás
	40	75	Citromsárga; NMR-ben nem tapasztalható bomlás
3	5	Fokozatosan változtatva	Citromsárga; mintavétel nem történt
	25	60	Citromsárga; NMR-ben nem tapasztalható bomlás
	30	65	Citromsárga; NMR-ben nem tapasztalható bomlás
	40	75	Citromsárga; NMR-ben nem tapasztalható bomlás
6	5	Fokozatosan változtatva	Citromsárga; mintavétel nem történt
	25	60	Citromsárga; NMR-ben nem tapasztalható bomlás
	30	65	Citromsárga; NMR-ben nem tapasztalható bomlás
	40	75	Citromsárga; NMR-ben nem tapasztalható bomlás

A találmány szerinti vegyületet DSC-vel vizsgálva légköri nyomáson és levegő atmoszférában 169,5°C-on észleltünk bomlást; a vizsgálatot inert atmoszférában végezve a vegyület olvadáspontját 220°C-nak mértük.

Összehasonlításként olyan Pd(0) - [tri-(szubsztituált fenil)-foszfin] komplex katalizátorok stabilitását is megvizsgáltuk, ahol a foszforatomhoz kapcsolódó három 3,5-(tri-fluor-metil)-fenil-csoportból kettőt változatlanul megtartottunk, a harmadikat pedig mono-, di- vagy trimetoxi-fenil-csoportra, tri-izopropil-fenil-csoportra, vagy 2-piridil-csoportra cseréltük. Tárolási stabilitás szempontjából az így kialakított katalizátorok egyike sem közelítette meg a találmány szerinti vegyületet. Az általunk tapasztalt kiemelkedő tárolási stabilitás tehát a találmány szerinti vegyület olyan rendkívül meglepő sajátsága, ami az igen közeli szerkezeti analógok esetén már nem jelentkezik.

A találmány szerinti katalizátor stabilitását a keresztkapcsolásos reakciók körülményei közötti vizsgálva megállapítottuk, hogy a katalizátor a hőmérséklet növelésére nem érzékeny; olvadáspontja alatti hőmérsékleteken mindvégig megtartja stabilitását. Hasonlóan, a nyomás növelése sem volt hatással a katalizátor stabilitására.

A találmány szerinti katalizátor stabilitását oldószerekben vizsgálva a következőket tapasztaltuk:

A katalizátor az iparban releváns hőmérsékleteken és nyomáson vízben nem oldódik, ugyanakkor vízbe helyezve korlátlanul stabil.

A katalizátor alkoholokban való oldhatósága szobahőmérsékleten az alkohol szénatomszámával párhuzamosan nő, stabilitása viszont a vizsgált katalitikus reakciók hőmérsékletén (110-130°C) a szénatomszám növekedésével párhuzamosan csökken. Víz hozzáadásával azonban a katalizátor stabilitása fokozható, illetve teljesen visszaállítható. Vizes alkoholokban a katalizátor beoldódása 90°C körüli hőmérsékleten kezdődik, és (az adott alkoholtól függően) 110-130°C-on válik teljessé; ekkor érhető el a maximális katalitikus aktivitás. Palládiumfekete kiválását azonban még a teljes mértékű beoldódást eredményező hőmérsékleteken sem észleltünk,

csupán bizonyos tolerálható mértékű bomlást, amit a reakcióelegy színének enyhe mélyülése jelez (citromsárgától sárgásbarnáig). Figyelemreméltó azonban, hogy még ezekben az esetekben is elérhető volt a 100 %-os konverzió. Összehasonlításként közöljük, hogy amikor katalizátorként (II) képletű vegyületet használtunk, a reakciót metanol/víz elegyben az előzőnél jóval enyhébb körülmények között (atmoszferikus nyomáson, a reakcióelegy forráspontján) végezve sem tudtuk elkerülni a palládiumfekete képződését, ami egyértelműen a katalizátor jelentős mértékű bomlására utal.

Az iparilag kedvezőtlen túlnyomás elkerülése érdekében a katalizátor stabilitását olyan iparilag jelentős poláris aprotikus és apoláris aprotikus szerves oldószerekben, köztük például dimetil-szulfoxidban, dimetil-formamidban, etil-metil-ketonban, metil-izobutil-ketonban, N-metil-pirrolidinben és tetrahidrofuránban is megvizsgáltuk, amelyekbe a katalizátor már alacsonyabb hőmérsékleten is beoldódik. Ezeket az oldószereket használva sem képződött palládiumfekete, noha az elegy színe a katalitikus reakció során valamelyest mélyült (citromsárga szín helyett rózsaszín, narancssárga, piros, barnás elszíneződést észleltünk). Egyes ilyen oldószereknél - a fent tárgyalt metanolhoz hasonlóan - a reakcióelegyhez vizet adva a katalizátor enyhe stabilitáscsökkenése tetemesen visszaszorítható.

A találmány szerinti vegyület katalitikus aktivitását keresztkapcsolásos reakciókban vizsgálva megállapítottuk, hogy a vegyület esetén azonos szubsztrátumokon és egyébként azonos reakciókörülmények között a felhasznált katalizátor mennyisége a hasonló ismert katalizátorok mennyiségének töredékére (a szubsztrátumra vonatkoztatott 1-5 mol %-ról 0,1-0,3 mol %-ra) csökkenthető anélkül, hogy az adott reakcióidő alatt elért konverzió és termelés érdemben csökkenne. A katalizátor mennyiségének további csökkentése ugyan az adott körülmények és

adott idő alatt elérhető konverzió csökkenésével jár, de ez a hőmérséklet és/vagy a reakcióidő megnövelésével jól ellensúlyozható. Példaként közöljük, hogy 2-bróm-piridin és 2-(4-etoxi-3-metil-fenil)-1,3,2-dioxaborolán 10/1 térfogatarányú metanol/víz elegyben, K_2CO_3 jelenlétében 110°C-on nyomás alatt végzett Suzuki kapcsolásakor 0,25 mol % találmány szerinti katalizátor felhasználásával 1 óra alatt 100 %-os konverziót értünk el. A katalizátor mennyiségét 0,05 mol %-ra (az előző érték 20 %-a) csökkentve az 1 óra alatt elért konverzió még mindig igen jó érték (81 %) maradt, és még 0,005 mol % (az előző érték 2 %-a; az iparban szokásos érték 1-5 ezreléke) katalizátor felhasználásával is 1 óra alatt 50 %-os konverziót értünk el.

A termék palládiummentesítésére sok esetben nincs szükség, mert a felhasznált katalizátor csekély mennyiségére és jó stabilitására tekintettel a termékben palládium egyáltalán nem vagy csak a még elfogadható határérték alatti mennyiségben marad. Ha mégis szükség lenne a termék palládiummentesítésére, az erre a célra szokásosan használt költséges scavengeres módszerek [specifikus műveletek Pd(0) megkötésére] teljes mértékben elhagyhatók, mert palládiumfekete nincs jelen. A maradék (még komplexált) palládium az iparban szokásos egyszerű műveletekkel (kromatográfia, kioldás, kicsapás stb.) egyszerűen eltávolítható, és egynél több tisztítási műveletre rendszerint nincs szükség.

A találmány tárgya továbbá eljárás a találmány szerinti vegyület előállítására.

A találmány szerinti katalizátort egyszerűen előállíthatjuk úgy, hogy egy palládium(II)-sót legalább négyszeres moláris feleslegben vett tri-[3,5-bisz(tri-fluor-metil)-fenil]-foszfinnal reagáltatunk, és az így kialakult komplex sóban a palládium(II)-t palládium(0)-vá redukáljuk. Palládium(II)-sóként előnyösen palládium-dikloridot, redukálószerként pedig előnyösen hidrazin-hidrátot használhatunk. Tapasztalataink szerint a két lépés egyedényes reakcióban is végrehajtható, azaz a közbenső termékként képződött palládium(II)-só-komplex elkülönítésére nincs szükség.

A komplexképző szerként felhasznált tri-[3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]-foszfin ismert vegyület [lásd például H. G. Alt, R. Baumgaertner, H. A. Brune: Chemische Berichte 119(5) 1694-1703 (1986)].

A találmány szerinti vegyület C-C és C-heteroatom kapcsolásos reakciókban és hidrogénezésben katalizátorként való felhasználása is a találmány tárgyát képezi Tapasztalataink szerint az (I) képletű vegyület a fenti reakciók bármelyikében felhasználható. A reakciók körülményei megegyezhetnek az egyéb Pd(0) komplex katalizátorokat igénylő szokásos reakciók körülményeivel, azzal az eltéréssel, hogy a találmány szerinti vegyületből esetenként a szokásosnál jóval kisebb mennyiség is elegendő a reakció sikeres végrehajtásához. A találmány szerinti katalizátort alkalmazó reakciók optimális paramétereit szakember általános ismeretei és az itt közölt kitani-tás alapján, a katalizátor oldódási jellemzőit figyelembe véve rutin módszerekkel, esetenként egyszerű előkísérletekkel könnyen meghatározhatja.

A találmány további részleteit a következő példákkal szemléltetjük.

1. példa

A találmány szerinti katalizátor előállítása

30 ml dimetil-szulfoxidon szobahőmérsékleten argont buborékoltattunk keresztül, majd 6,7 g (0,01 mol) tri-[3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]-foszfint és 0,355 g (0,002 mol) palládium(II)-kloridot adtunk hozzá. Ezután az elegyet 110-130°C-ra melegítettük fel. Amikor az oldat teljesen kitisztult, ami a komplexképződés lezajlását jelezte, az elegyhez 0,5 g (0,01 mol) hidrazin-hidrátot adtunk. Ezután a lombikot jeges vízbe helyeztük. A terméket kiválása után üvegszűrőn kiszűrtük, és háromszor 5 ml kloroformmal mostuk. Élénk citromsárga színű kristályos anyagot kaptunk 90 %-os hozammal.

NMR spektrumok jellemző adatai: ^{1}H-NMR (300 MHz, THF-d_8, δ = 3,58 ppm) 8,17 (s, 12 H), 7,84 (s, 24 H); ^{13}C-NMR (75 MHz, THF-d_8, δ = 67,3 ppm) 138,1 (C), 133,7 (q, J = 38,7 Hz, C), 133,4 (CH), 126,3 (CH), 123,4 (q, J = 271,57 Hz, CF_3); ^{31}P--NMR =300 MHz, THF-d_8) 28,77; ^{19}F-NMR (300 MHz, THF-d_8) -62,94.

2. példa

2-(4-Etoxi-3-metil-fenil)-piridin előállítása Suzuki kapcsolással, 10:1 térfogatarányú metanol/víz oldószerelegyben, a találmány szerinti katalizátor felhasználásával

Általános előirat:

Egy lombikba az alábbiakban közlendő mennyiségű találmány szerinti katalizátort, 618 mg (3 mmól) 2-(4-etoxi-3-metil-fenil)-1,3,2-dioxaborolánt és 553 mg (4 mmól) kálium-karbonátot mértünk be. Ezután a lombikba argon védőgáz alatt 10 ml metanolt, 1 ml vizet, végül automata pipettával 316 mg (190 µl, 2 mmól) 2-brómpiridint (szubsztrátum) juttattunk. Ezután a lombikot lezártuk, és a reakcióelegyet az alábbiakban közlendő ideig és hőmérsékleten kevertük, adott esetben atmoszferikusnál nagyobb nyomáson.

Feldolgozás céljából a lehűtött reakcióelegyet négyszer 5 ml kloroformmal extraháltuk; ezzel a művelettel a termékből a katalizátor csaknem teljes mennyiségét eltávolítottuk. Minthogy a kloroformos extraktum még tartalmazott dioxoborolán szennyezést, az így elkülönített anyagot szilikagél oszlopon kromatografálva (eluálószer: 3:1 térfogatarányú hexán/etil-acetát elegy) tovább tisztítottuk.

(A) kísérletsorozat:

Ebben a kísérletsorozatban a reakciót 110°C hőmérsékleten, atmoszferikusnál nagyobb nyomáson végeztük 1 órán keresztül. Változtattuk a bemért katalizátor mennyiségét, és vizsgáltuk, hogy ez a változás hogyan befolyásolja az elért konverziót.

A konverziót a jelen leírásban említett összes esetben ^{1}H NMR spektrum alapján vagy gázkromatográfiás úton határoztuk meg. Az eredményeket az 1. táblázatban közöljük. Noha az izolált termelést ezeknél a kis tételû tesztreakcióknál befolyásolja a feldolgozás, tájékoztatás céljából ezeket az adatokat is megadjuk.

1. táblázat

A katalizátor mennyisége		1 óra alatt elért konverzió	Izolált termelés, %
mg	Szubsztrátumra von. mol %		
56	1	100	89
28	0,5	100	87
14	0,25	100	88
2,8*	0,05	81	69
0,28*	0,005	50	39

*A katalizátort tetrahidrofurános törzsoldat formájában adtuk az elegyhez.

Palládiumfekete kiválását egyetlen esetben sem észleltük; a reakcióelegy színe mindvégig citromsárga maradt. Különösen figyelemre méltó, hogy mindössze 0,005 mol % találmány szerinti katalizátor jelenlétében is 1 óra alatt 50 %-os konverzió érhetõ el. Más kísérleteinkben szerzett tapasztalataink szerint ez a konverziócsökkenés a reakcióidõ és/vagy a hõmérséklet megnövelésével ellensúlyozható.

Ellenõrzõ kísérletekben megismételtük a fenti reakciót úgy, hogy a reakcióelegyhez nem adtunk katalizátort. Ezzel arról kívántunk megbizonyosodni, hogy a termék megjelenése valóban a hozzáadott rendkívül kis mennyiségû katalizátornak tulajdonítható, nem pedig az oldószerekben vagy a lombikokban esetleg jelenlévõ fémszennyezõk hatásának. Ilyen körülmények között a konverzió 0 % volt, tehát teljes bizonyossággal állítható, hogy a találmány szerinti katalizátor még 0,005 mol % mennyiségben is hatékony.

(B) kísérletsorozat

Ebben a kísérletsorozatban 1 mol 2-bróm-piridin szubsztrátumra vonatkoztatva 0,25 mol % találmány szerinti katalizátort használtunk, és a reakciót a 1 órán át végeztük a 2. táblázatban megadott hőmérsékleten; szükség esetén atmoszferikusnál nagyobb nyomáson. Vizsgáltuk, hogy a hőmérséklet változtatása hogyan befolyásolja az elért konverziót. A kapott eredményeket a 2. táblázatban közöljük; tájékoztatásként itt is megadjuk az izolált termelést.

2. táblázat

Hőmérséklet, °C	1 óra alatt elért konverzió, %	Izolált termelés, %
25	0	0
50	5	nem mértük
70	25	16
90	60	47
110	100	88

Az észlelt eredmények azt mutatják, hogy 10:1 térfogatarányú metanol/víz reakciókózeget használva a kapcsolási reakciót 90°C-ot meghaladó hőmérsékleten és a folyadékfázis fenntartását lehetővé tevő megnövelt nyomáson célszerű végezni. Ez azzal magyarázható, hogy a katalizátor beoldódása ilyen hőmérsékleteken válik már jelentőssé. Palládiumfekete mgjelenését vagy a katalizátor bomlására utaló más jelet egyetlen esetben sem tapasztaltunk. Összehasonlításként közöljük, hogy amikor a 110°C-on végzett reakcióban katalizátorként a találmány szerinti vegyület helyett azonos mennyiségű (II) képletű vegyületet használtunk, a reakcióelegy néhány perc elteltével megfeketedett. A reakció leállítása után a fémszennyezéseket igen nehéz eltávolítani. A termék a palládiumfekete teljes eltávolítása után még mindig narancs-sárga/ sötét narancssárga maradt, míg a találmány szerinti katalizátort használva hófehér terméket kaptunk.

A 2. példában kapott összes termékminta fizikai állandói a mérési hibahatárokon belül igen jól megegyeztek egymással és a hiteles termékminta adataival. Tájé-

koztatás céljából az alábbiakban közöljük a 10:1 arányú metanol/víz elegyben 110°C-on 1 órás reakcióban, 0,25 mol % (I) képletű katalizátor felhasználásával kapott 2-(4-etoxi-3-metoxi-fenil)-piridin általunk mért fizikai állandóit:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ_{TMS} = 0 ppm): 8,65 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,16 (m, 1H), 6,90 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,10 (q, J=6,9 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,45 (t, J=7,2 Hz).

^{13}C-NMR =75 MHz, $CDCl_3$, δ_{CDCl3} = 77,00 ppm): 158,2 (C), 157,3 (C), 149,3 (CH), 136,7 (CH), 131,1 (C), 129 (CH), 127,1 (C), 125,5 (CH), 121,2 (CH), 119,9 (CH), 111,0 (CH), 63,6 (CH_2), 16,4 (CH_3), 14,9 (CH_3).

IR (KBr, ν cm^{-1}): 1604, 1587, 1561, 1467, 1433, 1394, 1309, 1281, 1247, 1181, 1151, 1131, 1109, 1042, 926, 884, 777, 742, 618.

3. példa

2-(4-Etoxi-3-metil-fenil)-piridin előállítása Suzuki kapcsolással, 10:1 térfogatarányú metanol/víz oldószerelegytől eltérő reakcióközegekben, a találmány szerinti katalizátor felhasználásával

Szubsztrátumként 316 mg (190 µl, 2 mmól) 2-bróm-piridint és összesen 11 ml reakcióközeget használva megismételtük a 2. példában leírt Suzuki kapcsolást azzal a különbséggel, hogy a reakciókörülményeket (reakcióközeg összetétele, a katalizátor és a dioxoborolán reagens mennyisége, reakcióidő, hőmérséklet) a 3. táblázatban megadottak szerint változtattuk, és a 2. példában közöltek szerint mértük az elért konverziót. Az eredményeket a 3. táblázatban közöljük.

3. táblázat

Oldószer 10 ml/1 ml	Katalizátor mg/mol %	Idő óra	Dioxoborolán, ekv.	Hőmérséklet °C	Konverzió %
$EtOH/H_2O$	14/0,25	1	1,5	110	100
$iPrOH/H_2O$	14/0,25	1	1,5	110	100
$tBuOH/H_2O$	14/0,25	1	1,5	110	100

Oldószer 10 ml/1 ml	Katalizátor mg/mol %	Idő óra	Dioxoboro-lán, ekv.	Hőmérséklet °C	Konverzió %
Hexán/H_2O	14/0,25	1	1,5	110	27
DME/H_2O	14/0,25	1	1,5	110	48
THF/H_2O	14/0,25	1	1,5	110	85
THF/H_2O	0,112/0,002	19	1,5	110	26
THF/H_2O	0,112/0,002	72	1,5	110	78
THF/H_2O	0,112/0,002	1	1,5	130	39
THF/H_2O	0,112/0,002	3	1,5	130	74
THF/H_2O	0,112/0,002	19	1,5	130	100
THF/H_2O	0,112/0,002	3	1,1	130	33

Vizes etanol, vizes izopropanol és vizes terc-butanol használatakor a reakcióelegy színe az 1 órás reakció során az etanol - izopropanol - terc-butanol sorrendben fokozatosan barnult. Palládiumfekete azonban egyetlen esetben sem vált ki, és a katalizátor mindvégig megtartotta aktivitását, amit az jelez, hogy a konverzió 100 % maradt. A reakciót hexán/víz, dimetoxi-etán/víz és tetrahidrofurán/víz elegyben végezve megállapítható, hogy a reakcióelegy szerves oldószer-komponensének minősége jelentősen befolyásolja az adott időtartam alatt elérhető konverziót, ami a keresztkapcsolásos reakciók esetén szokásos jelenség. Ezeket az oldószereket használva sem képződött palládiumfekete, noha esetenként a reakcióelegy színe mélyült a reakció során. Külön figyelmet érdemelnek a tetrahidrofurán/víz elegyben végzett kísérletek, amelyeket extrém csekély (0,002 mol %; az ismert katalizátorok szükséges mennyiségének ezredrésze körüli) mennyiségű katalizátorral is elvégeztünk. A 2. példában közöltekkel egyezően ezt az extrém kis mennyiségű katalizátort tetrahidrofurános törzsoldat formájában juttattunk az elegybe. Az adatok jól szemléltetik, hogy a reakcióidő és/vagy a reakcióhőmérséklet növelésével jól ellensúlyozható a konverzió csökkenése: a hőmérsékletet 130°C-ra és a reakcióidőt 19 órára nö-

velve ezzel az extrém kis katalizátormennyiséggel is 100 %-os konverziót kaptunk. A 2. példában leírt (katalizátor nélküli) ellenőrző kísérleteket erre az esetre is végrehajtva ismét megbizonyosodtunk arról, hogy a termék megjelenése nem az oldószerekkel bevitt vagy a lombikokban jelenlévő esetleges fémszennyezéseknek, hanem kizárólag a katalizátornak tudható be. A találmány szerinti katalizátor kiemelkedő stabilitását jól szemlélteti az a tény, hogy még a 19 órán át 130°C-on végzett reakció (ami rendkívül erélyes körülményeket jelent) végén sem észleltünk a katalizátor esetleges bomlására utaló jelet.

4. példa

Piridin-származékok előállítása Suzuki kapcsolással, a találmány szerinti katalizátor felhasználásával

Általános előirat:

Egy lombikba 14 mg (a 2-bróm-piridin szubsztrátumra vonatkoztatva 0,25 mol %) találmány szerinti katalizátort, 3 mmól dioxaborolán reagenst és 553 mg (4 mmól) kálium-karbonátot mértünk be. Ezután a lombikba argon védőgáz alatt 10 ml metanolt, 1 ml vizet, végül automata pipettával 316 mg (190 µl, 2 mmól) 2-bróm-piridint juttattunk. Ezután a lombikot lezártuk, a reakcióelegyet a folyékony halmazállapot biztosításához szükséges nyomáson 110°C-ra melegítettük, és 1 órán át kevertük. Ezután a reakcióelegyet a 2. példában leírt módszerrel dolgoztuk fel.

A felhasznált reagenseket, a kapott végtermékeket és azok fizikai állandóit és az izolált termelést (%) a 4. táblázatban soroljuk fel.

4. táblázat

Termék	Reagens	^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)	Termelés
2-(4-Metoxi-3-metil-fenil)-piridin	2-(4-Metoxi-3-metil-fenil)-1,3,2-dioxaborolán	8,65 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,80 (m, 7,70 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 6,91 (d, J=8,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H). 2,30 (s, 3H)	73

Termék	Reagens	^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)	Termelés
3,4-Dimetoxi-fenil--piridin	2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-boronsav	8,65 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,5 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,59 (d, J=8,1 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H)	75
2-(4-Metoxi-fenil)--piridin	2-(4-Metoxi-fenil)--1,3,2-dioxaborolán	8,65 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J=9 Hz, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,99 (d, J=8,7 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H)	58
2-(p-Tolil)-piridin	2-(p-Tolil)-1,3,2--dioxaborolán	8,68 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 2,41(s, 3H)	62
2-(4-Fluor-fenil)--piridin	2-(4-Fluor-fenil)--1,3,2-dioxaborolán	8,67 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,98 (m, 3H)	26 90*

*16 órás reakció után elért termelés

A kapott termékek fizikai állandói a mérési hibahatáron belül megegyeztek a hiteles minták adataival. A reakcióelegy minden esetben (még a 16 órás reakcióidő végén is) citromsárga volt; a katalizátor bomlására utaló semmiféle jelet nem észleltünk.

5. példa

Indolszármazékok előállítása Suzuki kapcsolással, a találmány szerinti katalizátor felhasználásával

Általános előírat:

Egy lombikba 14 mg (az 5-bróm-indol szubsztrátumra vonatkoztatva 0,25 mol %) találmány szerinti katalizátort, 3 mmól dioxaborolán reagenst, 553 mg (4 mmól) kálium-karbonátot és 390 mg (2 mmól) 5-bróm-indolt mértünk be. Ezután a lombikba argon védőgáz alatt 10 ml metanolt és 1 ml vizet juttattunk. A lombikot lezártuk, a reakcióelegyet a folyékony halmazállapot biztosításához szükséges nyomáson 110°C-ra melegítettük, és 1 órán át kevertük.

A kapott végtermékek közül egyedül az 5-(p-tolil)-1H-indol oldódik vízben. Ennek a vegyületnek az előállításakor kapott reakcióelegyet a 2. példában leírt módszerrel dolgoztuk fel.

Az egyéb (vízben nem oldódó) indolvegyületeket tartalmazó reakcióelegyeket a következő módszerrel dolgoztuk fel:

A reakcióelegyhez 9 ml vizet adtunk, és a kivált szilárd anyagot - ami a katalizátort és a terméket tartalmazta - üvegszűrőn kiszűrtük. A kapott szilárd anyagot a katalizátor eltávolítása céljából kloroformban feloldottuk, a kloroformban oldhatatlan katalizátort kiszűrtük, a szűrletet nátrium-szulfát fölött szárítottuk, és vákuumban bepároltuk.

A felhasznált reagenseket, a kapott végtermékeket és azok fizikai állandóit és az izolált termelést (%) az 5. táblázatban soroljuk fel.

5. táblázat

Termék	Reagens	^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)	Termelés
5-(4-Etoxi-3-metil--fenil)-1H-indol	2-(4-Etoxi-3-metil--fenil)-1,3,2-dioxaborolán	8,10 (szs, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 6,91 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,11 (q, J=6,9 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,48 (t, J=6,9 Hz, 3H)	93
5-(4-Metoxi-3-metil-fenil)-1H-indol	2-(4-Metoxi-3-metil-fenil)-1,3,2-dioxaborolán	8,13 (szs, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 6,92 (d, J=9 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 2,32 (s, 3H)	90
5-(4-Metoxi-fenil)--1H-indol	2-(4-Metoxi-fenil)--1,3,2-dioxaborolán	8,12 (szs, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,22 (t, J= 3 Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,62 (t, J=2,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H)	87
5-(3,4-Dimetoxi--fenil)-1H-indol	2-(3,4-Dimetoxi--fenil)-boronsav	8,2 (szs, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,21 (m, 3H), 6,95 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,59 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (s, 3H)	94

Termék	Reagens	^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)	Termelés
5-(p-Tolil)-1H-indol	2-(p-Tolil)-1,3,2--dioxaborolán	8,13 (szs, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,28 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,6 (m, 1H), 2,43 (s, 3H)	92
5-Fenil-1H-indol	Fenilboronsav	8,12 (szs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,35 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,64 (m, 1H)	84
5-(4-Fluor-fenil)--1H-indol	2-(4-Fluor-fenil)--1,3,2-dioxaborolán	8,13 (szs, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,64 (m, 1H)	77

A kapott termékek fizikai állandói a mérési hibahatáron belül megegyeztek a hiteles minták adataival. A reakcióelegyben palládiumfekete megjelenését nem észleltük; az elkülönített katalizátor minden esetben citromsárga maradt.

6. példa

Izokinolin-származékok előállítása Suzuki kapcsolással, a találmány szerinti katalizátor felhasználásával

Általános előirat:

Egy lombikba 14 mg (az 5-bróm-izokinolin szubsztrátumra vonatkoztatva 0,25 mol %) találmány szerinti katalizátort, 3 mmól dioxaborolán reagenst, 553 mg (4 mmól) kálium-karbonátot és 416 mg (2 mmól) 5-bróm-inzokinolint mértünk be. Ezután a lombikba argon védőgáz alatt 10 ml metanolt és 1 ml vizet juttattunk. A lombikot lezártuk, a reakcióelegyet a folyékony halmazállapot biztosításához szükséges nyomáson 110°C-ra melegítettük, és 1 órán át kevertük. A kapott reakcióelegyeket a 2. példában ismertetett módszerrel dolgoztuk fel.

A felhasznált reagenseket, a kapott végtermékeket és azok fizikai állandóit és az izolált termelést (%) a 6. táblázatban soroljuk fel.

6. táblázat

Termék	Reagens	^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)	Termelés
5-(4-Etoxi-3-metil-fenil)-izokinolin	2-(4-Etoxi-3-metil-fenil)-1,3,2-dioxaborolán	9,22 (s, 1H), 8,40 (d, J=6 Hz, 1H) 7,87 (m, 1H), 7,70 (d, J=6 Hz, 1H) 7,50 (d, J=6 Hz, 1H), 7,10 (d, J= 6 Hz, 1H), 6,87 (d, J=9 Hz, 1H), 4,05 (q, J=6,9 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,41 (t, J=6,9 Hz, 3H)	89
5-(4-Metoxi-3-metil-fenil)-izokinolin	2-(4-Metoxi-3-metil-fenil)-1,3,2-dioxaborolán	9,29 (s, 1H), 8,48 (d, J=6 Hz, 1H) 7,95 (m 1H), 7,77 (d, J=6 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,96 (d, J=8,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)	85
5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-izokinolin	3,4-Dimetoxi-fenil-boronsav	9,31 (szs, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,78 (d, J=6 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,00 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H)	89
5-(4-Metoxi-fenil)--izokinolin	2-(4-Metoxi-fenil)--1,3,2-dioxaborolán	9,30 (s, 1H), 8,48 (d, J=6 Hz, 1H) 7,97 (m, 1H), 7,75 (d, J=6 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,05 (m, 2H), 3,90 (s, 3H)	57 90*
5-(p-Tolil)-izokinolin	2-(p-Tolil)-1,3,2-dioxaborolán	9,31 (s, 1H), 8,48 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,75 (d, J=6 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,35 (m, 4H), 2,43 (s, 3H)	59 91*
5-(4-Fluor-fenil)--izokinolin	2-(4-Fluor-fenil)--1,3,2-dioxaborolán	9,3 (s, 1H), 8,49 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,22 (m, 2H)	56

*3 órás reakció után elért termelés

A kapott termékek fizikai állandói a mérési hibahatáron belül megegyeztek a hiteles minták adataival. A reakcióelegy minden esetben citromsárga maradt; a katalizátor bomlására utaló semmiféle jelet nem észleltünk.

7. példa

Bifenil-származékok előállítása Suzuki kapcsolással, a találmány szerinti katalizátor felhasználásával

Általános előirat:

Egy lombikba 14 mg (a p-bróm-toluol szubsztrátumra vonatkoztatva 0,25 mol %) találmány szerinti katalizátort, 3 mmól dioxaborolán reagenst, 553 mg (4 mmól) kálium-karbonátot és 342 mg (2 mmól) p-bróm-toluolt mértünk be. Ezután a lombikba argon védőgáz alatt 10 ml metanolt és 1 ml vizet juttattunk. A lombikot lezártuk, a reakció-elegyet a folyékony halmazállapot biztosításához szükséges nyomáson 110°C-ra melegítettük, és 1 órán át kevertük. A kapott reakcióelegyeket az 5. példában ismertetett módszerrel dolgoztuk fel.

A felhasznált reagenseket, a kapott végtermékeket és azok fizikai állandóit és az izolált termelést (%) a 7. táblázatban soroljuk fel.

7. táblázat

Termék	Reagens	^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)	Termelés
4-Etoxi-3,4'-dimetil-bifenil	2-(4-Etoxi-3-metil-fenil)-1,3,2-dioxaborolán	7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 4,09 (q, J=6,9 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,47 (t, J=6,9 Hz)	95,5
4-Metoxi-3,4'-dimetil-bifenil	2-(4-Metoxi-3-metil-fenil)-1,3,2-dioxaborolán	7,48 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (s, 3H)	97

A kapott termékek fizikai állandói a mérési hibahatáron belül megegyeztek a hiteles minták adataival. A reakcióelegy minden esetben citromsárga maradt; a katalizátor bomlására utaló semmiféle jelet nem észleltünk.

Szabadalmi igénypontok

1. Palládium(0) tri-(3,5-bisz/trifluor-metil/-fenil)-foszfin ligandumokkal képezett komplexe, amely szilárd anyag, olvadáspontja inert atmoszférában DSC-vel meghatározva 220°C, bomlásponija levegőn DSC-vel meghatározva 169,5°C, ^{1}H-NMR spektrumában (300 MHz, THF-d_8, δ = 3,58 ppm) a következő jellemző vonalak észlelhetők: 8,17 (s, 12H), 7,84 (s, 24H), ^{13}C-NMR spektrumában (75 MHz, THF-d_8, δ = 67,3) a következő jellemző vonalak észlelhetők: 138,1 (C), 133,7 (q, J = 3,87 Hz, C), 133,4 (CH), 126,3 (CH), 123,4 (q, J = 271,57 Hz, CF_3), ^{31}P-NMR spektrumában (300 MHz, THF-d_8) a következő jellemző vonal észlelhető: 28,77, és ^{19}F-NMR spektrumában (300 MHz, THF-d_8) a következő jellemző vonal észlelhető: -62,94.

2. Az 1. igénypont szerinti komplex sárga szilárd anyag formájában, amiből 1 éven át szobahőmérsékleten levegőn tárolva nem válik ki palládiumfekete.

3. Eljárás palládium(0) tri-(3,5-bisz/trifluor-metil/-fenil)-foszfin ligandumokkal képezett komplexének előállítására, azzal *jellemezve*, hogy egy palládium(II)-sót tri-(3,5-bisz/trifluor-metil/-fenil)-foszfinnal reagáltatunk, az így kapott komplex sóban a palládium(II)-t palládium(0)-vá redukáljuk, és a terméket szilárd anyag formájában elkülönítjük.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal *jellemezve*, hogy a tri-(3,5-bisz/trifluor-metil/-fenil)-foszfint legalább négyszeres moláris feleslegben használjuk.

5. A 3. vagy 4. igénypont szerinti eljárás, azzal *jellemezve*, hogy az eljárást egyedényes reakcióban végezzük.

6. A 3-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal *jellemezve*, hogy palládium(II)-sóként palládium-dikloridot használunk.

7. A 3-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal *jellemezve*, hogy a redukciót hidrazin-hidráttal végezzük.

8. Palládium(0) tri-(3,5-bisz/trifluor-metil/-fenil)-foszfin ligandumokkal képezett komplexe a 3-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárással előállítva.

9. Az 1. vagy 8. igénypont szerinti komplex felhasználása katalizátorként C-C és C-heteroatom kapcsolásos reakciókban és hidrogénezésben.

10. A 9. igénypont szerinti felhasználás, azzal *jellemezve*, hogy a reakció C-N kapcsolás.

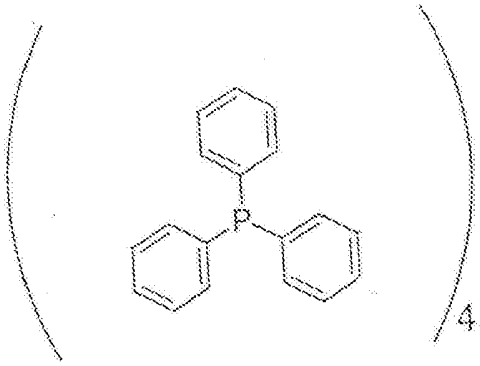
11. A 10. igénypont szerinti felhasználás, azzal *jellemezve*, hogy a reakció C-C keresztkapcsolás.

12. A 11. igénypont szerinti felhasználás, azzal *jellemezve*, hogy a kereszt-kapcsolásos reakció Suzuki kapcsolás.

13. A 11. vagy 12. igénypont szerinti felhasználás, azzal *jellemezve*, hogy a reakcióban az 1. vagy 8. igénypont szerinti komplexet 1 mol szubsztrátumra vonatkoztatva 0,25 mol % vagy annál kisebb mennyiségben használjuk.

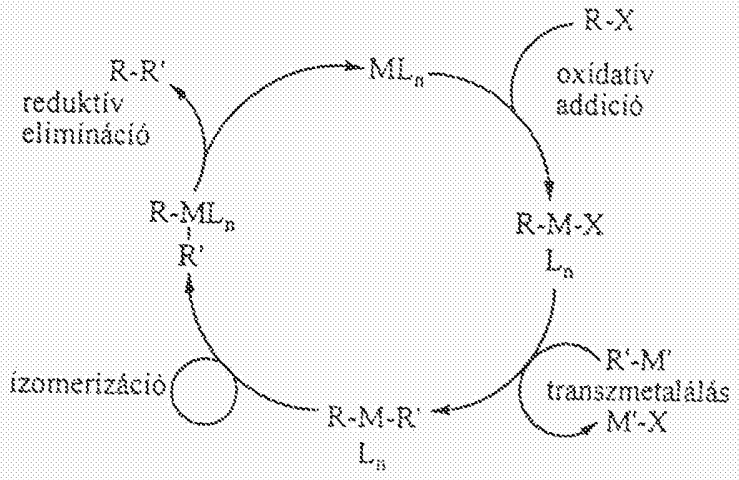
A meghatalmazott:

Dr. Miskolczi Mária
[illegible]
[illegible] Egry József u. 40.
Tel.: 215-4148, Fax: 215-4808



(II)

Dr. Miskolczi Mária
Ügyvéd
1111 Budapest, Egry József u. 40.
Tel.: 218-4148 Fax: 218-4928



ML_n: Pd (O), Ni (O)
X: Cl, Br, I, OTf, OSO_2R, SOR, SR, N_2^+
M': B = Suzuki-Miyaura kapcsolás, Cu = Sonogashira kapcsolás,
Mg = Kharash kapcsolás, Si = Hiyama kapcsolás, Sn = Stille kapcsolás,
Zn = Negishi kapcsolás

1. ábra

Dr. Jalsovszky Györgyné
ügyvéd
1111 Budapest, Egry József u. 40.
Tel.: 218-4148 Fax: 218-4508