

**(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG**

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Juli 2011 (28.07.2011)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2011/089072 A1

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07C 45/61 (2006.01) *C07C 49/76* (2006.01)
C07C 67/30 (2006.01) *C07C 69/612* (2006.01)
C07D 295/192 (2006.01)

tents, Patents and Licensing, Building 6100, Alfred-Nobel-Str. 50, 40789 Monheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2011/050456

(22) Internationales Anmeldedatum:

14. Januar 2011 (14.01.2011)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

61/296,081 19. Januar 2010 (19.01.2010) US
10151081.6 19. Januar 2010 (19.01.2010) EP

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)



WO 2011/089072 A1

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING ARYL AND HETEROARYLACETIC ACID DERIVATIVES

(54) Bezeichnung : VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ARYL- UND HETEROARYLESSIGSÄURE-DERIVATEN

(57) Abstract: The invention relates to a novel method for producing α -arylmethyl-carbonyl compounds of formula (III), characterized in that aryl and heteroarylacetic acids and derivatives thereof of formula (I) having α -halogenmethyl-carbonyl compounds of formula (II) are converted in the presence of a palladium catalyst, a phosphine ligand, an inorganic base and a phase transfer catalyst, optionally using an organic solvent.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von α -Arylmethyl-carbonylverbindung der Formel (III) dadurch gekennzeichnet, dass man Aryl- und Heteroarylessigsäuren und deren Derivate der Formel (I) mit α -Halogenmethyl-carbonylverbindungen der Formel (II) in Gegenwart eines Palladiumkatalysators, eines Phosphin-Liganden, einer anorganischen Base, und eines Phasentransferkatalysators gegebenenfalls unter Verwendung eines organischen Lösungsmittels umsetzt.

Verfahren zur Herstellung von Aryl- und Heteroarylessigsäure-Derivaten

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Aryl- und Heteroarylessigsäuren und ihrer Derivate durch Umsetzung von Aryl- oder Heteroarylboronsäurederivaten mit α -Halogenessigsäuren bzw. ihrer Derivate in Gegenwart eines Palladiumkatalysators, einer Base und eines Phasentransfer-
5 katalysators. Dieses Verfahren ermöglicht die Darstellung einer Vielzahl funktionalisierter Aryl- und Heteroarylessigsäuren und ihrer Derivate. Es ist darüber hinaus auch anwendbar zur Herstellung anderer α -Arylcarbonylverbindungen.

Üblicherweise werden Phenylessigsäure-Derivate in mehrstufigen Synthesen hergestellt, die meist eine geringe Gruppentoleranz aufweisen. Die Herstellung kann beispielsweise ausgehend von Acetophenonen durch eine Willgerodt-Kindler-Reaktion erfolgen (siehe beispielsweise *H.E. Zaugg et al., J. Amer. Chem. Soc. 70 (1948) 3224-8*). Bei dieser Methode fallen jedoch große Mengen schwefelhaltiger Abfälle an. Außerdem können stark geruchsbelästigende leichtflüchtige Schwefelverbindungen auftreten.
10

Eine weitere Methode zur Herstellung von Arylessigsäuren geht von Benzylbromiden oder -chloriden aus. Man stellt daraus z.B. mit Natriumcyanid die entsprechenden Nitrile her, welche anschließend verseift werden. Die benötigten Benzylbromide oder -chloride können beispielsweise durch Brom- oder Chlormethylierung der entsprechenden Aromaten erhalten werden. Hierbei ist allerdings nachteilig, dass das Auftreten stark kanzerogener Verbindungen wie Bis(chlormethyl)ether oder Bis(brommethyl)ether nicht ausgeschlossen werden kann, so dass technisch ein hoher Sicherheitsaufwand be-
20 trieben werden muss. Außerdem führt die Halogenmethylierung von substituierten Aromaten in vielen Fällen zu Isomerengemischen.

Die Carbonylierung von Benzylhalogeniden in Gegenwart von Alkoholen liefert ebenfalls Phenylessigsäureester. Die bereits genannte begrenzte Verfügbarkeit von Benzylhalogeniden und die Notwendigkeit, toxisches CO-Gas einzusetzen, gegebenenfalls auch unter erhöhtem Druck, sind weitere Nachteile
25 dieses Verfahrens.

Es ist auch bereits bekannt geworden, α -Chlor-acetophenone zu ketalisieren und die Ketale dann einer Umlagerungsreaktion zu unterwerfen (*C.Giordano et al., Angew. Chem. 96 (1984) 413-9*). Die α -Chlor-acetophenone erhält man entweder durch Chlorierung von Acetophenonen oder direkt durch eine Friedel-Crafts-Acylierung des betreffenden Aromaten mit Chloracetylchlorid. Damit ergibt sich wieder

der Nachteil, dass die Friedel-Crafts-Acylierungen an substituierten Aromaten häufig unselektiv verlaufen.

Eine weitere bekannte Methode zur Herstellung von Phenylsäuren besteht darin, ein entsprechendes Anilin im ersten Schritt zu diazotieren, die erhaltene Diazoniumverbindung im zweiten 5 Schritt mit Vinylidenchlorid umzusetzen, und die so erhaltene Trichlor- oder Brom-dichlorethylverbindung dann im dritten Schritt mit Wasser oder Alkoholen zur Arylsäure bzw. deren Estern umzusetzen (siehe beispielsweise *V.M.Naidan und A.V.Dombrovskii, Zhurnal Obshchei Khimii 34 (1984)1469-73; EP-A-835243*). Diese Reaktion liefert in der Regel jedoch nur mit solchen Anilinen 10 gute Ausbeuten, die elektronenziehende Reste am Aromaten tragen und in denen die Aminogruppe nicht sterisch blockiert ist.

Weiterhin bekannt ist die Umsetzung von Brombenzolen mit Chloressigsäurederivaten in Gegenwart von stöchiometrischen Mengen Silber oder Kupfer bei 180 – 200 °C. Nachteilig an diesen Verfahren ist die hohe Temperatur, die eine Anwendung bei temperaturempfindlichen Verbindungen ausschließt, die geringe Ausbeute und die Anwendung stöchiometrischer Mengen teurer und schwer wieder aufzuarbeitender Metalle. 15

Die Umsetzung von Aryl-Grignardverbindungen mit α -Halogenessigsäure-Derivaten führt ebenfalls zu Phenylsäurederivaten. Nachteilig ist allerdings die durch die Verwendung von schwer zu handhabenden, hochreaktiven Grignardverbindungen äußerst eingeschränkte Toleranz funktioneller Gruppen.

20 Ebenso ist bekannt geworden Arylsäurederivate dadurch herzustellen, dass man Arylhalogenide mit Dialkylmalonaten unter gleichzeitiger De-alkoxycarbonylierung umsetzt (*Tetrahedron Lett. 2004, 45, 5823-5*). Dies hat jedoch den Nachteil, dass als Base teures Cesiumcarbonat benötigt wird.

Alternativ zu den genannten Verfahren wurden auch Kreuzkupplungen von Arylhalogeniden mit Reformatsky-Reagenzien, Zinn-, Kupfer- und anderen Enolaten oder Ketenacetalen beschrieben (siehe 25 z. B. *J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 1627-1630*; *J. Organomet. Chem. 1979, 177, 273-281*; *Synth. Comm. 1987, 17, 1389-1402*; *Bull. Chem. Soc. Jpn. 1985, 58, 3383-3384*; *J. Org. Chem. 1993, 58, 7606-7607*; *J. Chem. Soc. Perkin 1 1993, 2433-2440*; *J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 2507-2517*; *J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 4833-4835*; *J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 1473-78*; *J. Org. Chem. 1991, 56, 261-263*, *Heterocycles 1993, 36, 2509-2512*, *Tetrahedron Lett. 1998, 39, 8807-8810*. Übersichten zu solchen 30 Reaktionen finden sich in: *Chem. Rev. 2010, 110, 1082-1146* und *Angew. Chem. 2010, 122, 686-718*).

- Diese Verfahren sind allerdings in ihrer Anwendbarkeit limitiert. So sind Reformatsky-Reagenzien und Ketenacetale aufwendig in der Darstellung und Handhabung. Die Verwendung von Zinnverbindungen ist aus toxikologischen Gründen nachteilig und der Einsatz von stöchiometrischen Mengen Kupfer verursacht erhebliche Kosten bei der Entsorgung. Die Verwendung von Enolaten ist in der Regel nur möglich, wenn keine weiteren enolisierbaren Gruppen im Molekül vorhanden sind. Beispielsweise sind Ketone daher als Substrate für derartige Verfahren ausgeschlossen. Einige elektrochemische Prozesse sind ebenfalls bekannt (*Synthesis* 1990, 369-381; *J. Org. Chem.* 1996, 61, 1748-1755), allerdings sind diese Verfahren aufgrund der aufwendigen Reaktionsführung und der geringen Raum-Zeit-Ausbeuten nachteilig.
- 10 Ebenfalls bereits bekannt ist eine Methode zur Herstellung von Phenylsigsäure-Derivaten durch eine Palladium-katalysierte Kupplungsreaktion zwischen breit zugänglichen, leicht handhabbaren und stabilen Arylboronsäuren und Ethylbromacetat (*L.J.Gooßen, Chem.Commun. 2001, 660-70; DE-A-10111262*). Allerdings konnte dieses Verfahren bisher nicht zur Herstellung von sterisch anspruchsvollen, beispielsweise 2,6-disubstituierten Phenylsigsäure-Derivaten verwendet werden. In *Chem. Commun. 2001, 660-70* wird zwar angegeben, dass auch sterisch gehinderte Arylboronsäuren unter den dort beschriebenen Bedingungen gut umgesetzt werden können. Die Beispiele enthalten jedoch nur die 2-Tolylboronsäure als sterisch gehindertes Substrat. Stärker sterisch eingeschränkte Arylboronsäuren wie z.B. 2,6-Dialkylphenyl-boronsäuren werden nicht beschrieben. Eigene Versuche (siehe Vergleichsbeispiel 1) belegen, dass die oben zitierte Methode in solchen Fällen nur unbefriedigende Ausbeuten an
- 15 Arylsigsäurederivaten liefert.
- 20 Alle bisher bekannt gewordenen Methoden zur Herstellung von sterisch anspruchsvoll substituierten Phenylsigsäure-Derivaten weisen demnach z.T. erhebliche Mängel und Nachteile auf, die ihre Anwendung erschweren. Da allgemein Phenylsigsäuren, und unter ihnen gerade auch sterisch anspruchsvoll substituierte, wichtige Vorprodukte beispielsweise für Wirkstoffe im Pflanzenschutz
- 25 sind, besteht Bedarf an einer technisch einfachen und hocheffizienten Methode zur Herstellung solcher Verbindungen.
- Überraschenderweise wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von Aryl- und Heteroarylsigsäuren und ihrer Derivate aus Aryl- und Heteroarylboronsäurederivaten und α -Halo-essigsäuren und ihren Derivaten gefunden, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass die Umsetzung in Gegenwart von einem
- 30 Palladiumkatalysator, einem Phosphin, einer anorganischen Base und einem Phasentransferkatalysator durchgeführt wird.

- 4 -

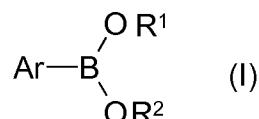
Die Entdeckung, dass der Zusatz eines Phasentransferkatalysators die Selektivität der Umsetzung positiv beeinflusst, war nicht vorhersehbar und macht die Entdeckung dieses Verfahrens besonders überraschend.

Durch den Einsatz des Phasentransferkatalysators ist es erstmals möglich, die Selektivität signifikant 5 zu Gunsten des gewünschten Produktes zu verschieben. Insbesondere wird die Bildung von Arenen über Protodeborylierung unterdrückt. Es entstehen nur noch geringe Anteile an unerwünschten Nebenprodukten.

Außerdem bewirkt der Zusatz des Phasentransferkatalysators, dass die für eine möglichst vollständige 10 Umsetzung notwendige Menge an Palladiumkatalysator stark gesenkt werden kann. Dies macht das Verfahren deutlich wirtschaftlicher als das nach dem Stand der Technik bekannte Verfahren

Das erfindungsgemäße Verfahren ist nicht auf sterisch anspruchsvoll substituierte Arylboronsäuren beschränkt. Auch andersartig substituierte Arylboronsäuren können unter den erfindungsgemäßen Bedingungen in besseren Ausbeuten umgesetzt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Aryl- und Heteroarylcarbonylverbindungen ist 15 dadurch gekennzeichnet, dass man Aryl- oder Heteroarylboronsäuren der Formel (I)



in welcher

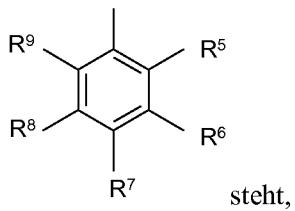
R^1 für Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl steht, oder

20 R^1 und R^2 gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind für einen gesättigten oder ungesättigten, substituierten oder unsubstituierten Cyclus stehen,

Ar für die Gruppe

- 5 -



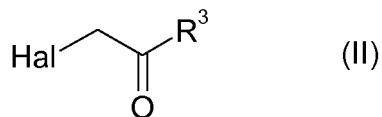
wobei

- 5 R^5, R^6, R^7, R^8 und R^9 unabhängig voneinander gleich oder verschieden für Wasserstoff, Halogen, für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$, $C_1\text{-}C_6\text{-Alkoxy}$, Phenyl, $-\text{CO-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$, $-\text{COO-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder $-\text{COO-C}_6\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$ stehen,

der Rest Ar kann darüber hinaus auch für einen heteroaromatischen Rest wie 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Furyl-, 3-Furyl, 2-Thienyl, oder 3-Thienyl stehen oder

der Rest Ar kann auch für 1- oder 2-Naphthyl stehen,

mit α -Halogenmethyl-carbonylverbindungen der Formel (II)



10

in welcher

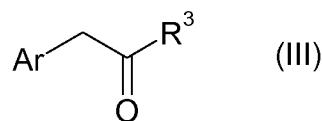
Hal für Halogen steht,

R^3 für Hydroxy, für jeweils gegebenenfalls substituiertes $C_1\text{-}C_8\text{-Alkyl}$, $C_1\text{-}C_8\text{-Alkoxy}$, Phenyl, Aryl, Phenoxy oder Aryloxy oder für NR^4R^4 steht,

- 15 wobei R^4 und R^4 unabhängig voneinander gleich oder verschieden für Wasserstoff, $C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl}$ oder für gegebenenfalls durch $C_1\text{-}C_3\text{-Alkyl}$, welches durch Fluor oder Chlor substituiert sein kann, durch Nitro, Cyano oder Di- $C_1\text{-}C_3\text{-Alkyl}$ amino substituiertes Phenyl stehen, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind für einen gesättigten oder ungesättigten, substituierten oder unsubstituierten Cyclus stehen,
- 20 in Gegenwart eines Palladiumkatalysators, eines Phosphin-Liganden, einer anorganischen Base, und eines Phasentransferkatalysators gegebenenfalls unter Verwendung eines organischen Lösungsmittels

- 6 -

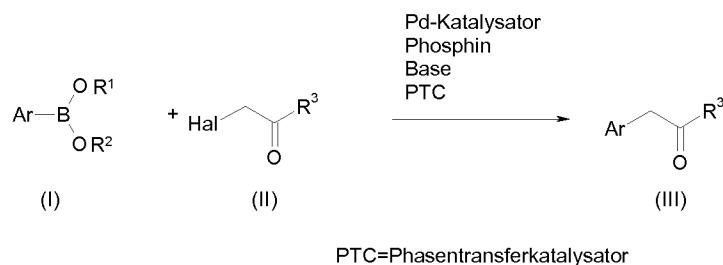
zu α -Arylmethyl-carbonylverbindungen der Formel (III)



in welcher Ar und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben

umsetzt.

- 5 Diese Umsetzung wird durch die folgende Reaktionsgleichung veranschaulicht:



Bevorzugte Substituenten bzw. Bereiche der in der oben und nachstehend erwähnten Formeln aufgeführten Reste werden im Folgenden erläutert:

R^1 steht bevorzugt für Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl,

- 10 R^2 steht bevorzugt für Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl, oder

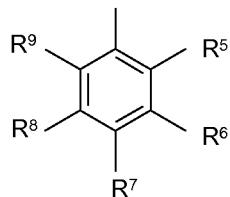
R^1 und R^2 stehen bevorzugt gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind für gegebenenfalls durch $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl oder Aryl (insbesondere Phenyl) substituiertes $\text{C}_2\text{-C}_3$ -Alkandiyl,

R^3 steht bevorzugt für Hydroxy, gegebenenfalls durch Fluor substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy, für jeweils gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Phenoxy oder für NR^4R^4 ,

- 15 wobei R^4 und R^4 bevorzugt unabhängig voneinander gleich oder verschieden für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl, n-Propyl oder für gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , Nitro, Cyano, $\text{N}(\text{Methyl})_2$, $\text{N}(\text{Ethyl})_2$, $\text{N}(\text{n-Propyl})_2$, $\text{N}(\text{i-Propyl})_2$ substituiertes Phenyl stehen, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind für einen gesättigten oder ungesättigten, substituierten oder unsubstituierten 5- oder 6-Cyclus stehen,

- 7 -

Ar steht bevorzugt für 1- oder 2-Naphthyl oder für die Gruppe



wobei

R^5, R^6, R^7, R^8 und R^9 stehen bevorzugt unabhängig voneinander gleich oder verschieden für

- 5 Wasserstoff, Fluor, Chlor, für gegebenenfalls durch Fluor substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Phenyl, $-CO-C_1-C_3$ -Alkyl, $-COO-C_1-C_4$ -Alkyl oder $-COO-C_6-C_8$ -Aryl stehen,

Hal steht bevorzugt für Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

R^1 steht besonders bevorzugt für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl oder n-Propyl,

R^2 steht besonders bevorzugt für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl oder n-Propyl, oder

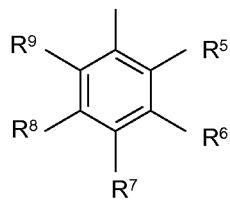
- 10 R^1 und R^2 stehen besonders bevorzugt gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind für gegebenenfalls einfach bis vierfach durch Methyl substituiertes C_2 -Alkandiyl, für gegebenenfalls einfach bis sechsfach durch Methyl substituiertes C_3 -Alkandiyl (hervorgehoben sind $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$),

- 15 R^3 steht besonders bevorzugt für Methyl, Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , Methoxy, Ethoxy, i-Propoxy, n-Propoxy oder tert.-Butoxy, für jeweils gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder für NR^4R^4 ,

wobei R^4 und $R^{4'}$ besonders bevorzugt unabhängig voneinander gleich oder verschieden für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl, n-Propyl oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind für einen gesättigten, unsubstituierten 5- oder 6-Cyclus stehen,

- 20 Ar steht besonders bevorzugt für 1-Naphthyl oder für die Gruppe

- 8 -



wobei

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ stehen besonders bevorzugt unabhängig voneinander gleich oder verschieden für

Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, Methoxy, Ethoxy,

5 Phenyl, -CO-Methyl, -CO-Ethyl, -COO-Methyl, -COO-Ethyl oder -COO-Phenyl stehen,

Hal steht besonders bevorzugt für Chlor, Brom oder Iod.

R¹ steht ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff,

R² steht ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff,

R³ steht ganz besonders bevorzugt für Methoxy, Ethoxy, tert.-Butoxy, Phenyl oder für NR⁴R⁴,

10 wobei R⁴ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind für einen gesättigten, unsubstituierten 6-Cyclus stehen,

Ar steht ganz besonders bevorzugt für 1-Naphthyl, Phenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 4-Acetylphenyl, 4-Chlor-2,6-dimethylphenyl, 2,6-Diethyl-4-methylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Ethoxycarbonylphenyl,

15 Hal steht ganz besonders bevorzugt für Brom.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen aufgeführten Restedefinitionen bzw. Erläuterungen können untereinander, also auch zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen beliebig kombiniert werden. Sie gelten für die Endprodukte sowie für die Zwischenprodukte entsprechend.

- 9 -

Die Boronsäuren der Formel (I) sind prinzipiell bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise aus den entsprechenden Bromaromaten, Magnesiummetall und Borsäure-trimethylester.

Wahlweise können die Boronsäuren auch *in situ* durch Umsetzung entsprechender Arylhalogenide 5 bzw. Heteroarylhalogenide entweder mit einer Diborverbindung oder einem Boran in Gegenwart eines Palladiumkatalysators gemäß dem Stand der Technik erzeugt werden.

Die Verbindungen der Formel (II) sind prinzipiell bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Als Basen werden im erfindungsgemäßen Verfahren anorganische Basen wie Alkali- oder Erdalkali-10 hydroxide, -carbonate, -bicarbonate, -oxide, -phosphate, -hydrogenphosphate, -fluoride oder -hydrogenfluoride eingesetzt. Vorzugsweise werden Alkali- und Erdalkaliphosphate, -carbonate oder -fluoride verwendet und besonders bevorzugt werden Kaliumfluorid, Kaliumcarbonat und Kaliumphosphat verwendet. Hervorgehoben ist Kaliumfluorid.

Im erfindungsgemäßen Verfahren werden 1 bis 10 Äquivalente der jeweiligen Base eingesetzt. 15 Vorzugsweise werden 2-7 Äquivalente der Base eingesetzt.

Als Palladium-Katalysatoren werden im erfindungsgemäßen Verfahren Palladium(II)-Salze wie etwa Palladiumchlorid, -bromid, -iodid, -acetat, -acetylacetonat, die wahlweise durch weitere Liganden wie z. B. Alkylnitrile stabilisiert sein können, bzw. Pd(0)-Spezies wie Palladium auf Aktivkohle, Pd(PPh₃)₄, Bis(dibenzylidenaceton)palladium oder Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium eingesetzt. 20 Bevorzugt sind Bis(dibenzylidenaceton)palladium, Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium, Palladiumchlorid, Palladiumbromid und Palladiumacetat; hervorgehoben ist Bis(dibenzylidenaceton)palladium.

Die Menge an im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzten Palladium-Katalysator beträgt 0,001 bis 5 Molprozent, bezogen auf eingesetzte Arylboronsäure. Bevorzugt werden 0,005 bis 3 Molprozent eingesetzt; besonders bevorzugt sind 0,01 bis 1 Molprozent.

25 Als Phosphinliganden werden im erfindungsgemäßen Verfahren Liganden PR¹⁰R¹¹R¹² eingesetzt, wobei die Reste R¹⁰, R¹¹ und R¹² für Wasserstoff, lineares und verzweigtes C₁-C₈-Alkyl, Vinyl-, Aryl-, oder Heteroaryl aus der Reihe Pyridin, Pyrimidin, Pyrrol, Thiophen oder Furan stehen, die ihrerseits mit weiteren Substituenten aus der Reihe lineares und verzweigtes C₁-C₈-Alkyl oder C₆-C₁₀-Aryl, lineares und verzweigtes C₁-C₈-Alkyloxy oder C₁-C₁₀-Aryloxy, halogeniertes lineares und verzweigtes

- 10 -

C₁-C₈-Alkyl oder halogeniertes C₆-C₁₀-Aryl, lineares und verzweigtes C₁-C₈-Alkyl oder C₆-C₁₀-Aryloxycarbonyl, lineares und verzweigtes C₁-C₈-Alkylamino, lineares und verzweigtes C₁-C₈-Dialkylamino, C₁-C₈-Arylamino, C₁-C₈-Diarylarnino, Formyl, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, und Halogene wie F, Cl, Br und I substituiert sein können.

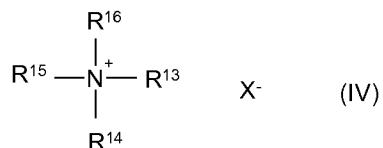
- 5 Bevorzugte Phosphinliganden sind Triphenylphosphin, Tri(1-naphthyl)phosphin und Tri(o-tolyl)phosphin. Hervorgehoben sind Tri(1-naphthyl)phosphin und Tri(o-tolyl)phosphin.

Alternativ dazu können auch definierte Palladiumkomplexe eingesetzt werden, die aus den oben genannten Liganden in einem oder mehreren Verfahrensschritten zuvor erzeugt wurden.

- 10 Beim erfindungsgemäßen Verfahren werden 1 - 20 Moläquivalente Phosphin bezogen auf die eingesetzte Menge Palladium eingesetzt. Vorzugsweise werden 1 – 4 Moläquivalente eingesetzt.

Im erfindungsgemäßen Verfahren wird ein Phasentransferkatalysator aus der Reihe der quaternären Ammoniumsalze, der quaternären Phosphoniumsalze und der Metallsalze, die ihrerseits durch Kronenether oder Kryptanden solubilisiert sind, eingesetzt.

Dieser Phasentransferkatalysator besitzt vorzugsweise die allgemeine Formel (IV)



15

Die Reste R¹³, R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ stehen unabhängig voneinander gleich oder verschieden für C₁-C₂₈-Alkyl, gegebenenfalls verzweigtes C₁-C₂₈-Alkyl, C₆-C₁₀-Aryl, oder Benzyl.

Der Rest X steht für Halogen, Hydrogensulfat, Sulfat, Dihydrogenphosphat, Hydrogenphosphat, Phosphat oder Acetat.

- 20 Bevorzugt steht X für Brom, Chlor, Fluor, Hydrogensulfat, Sulfat, Phosphat und Acetat.

Als solche Phasentransferkatalysatoren seien beispielhaft Tetrabutylammoniumfluorid, -chlorid, -bromid, -iodid, -acetat, Tetraethylammoniumiodid, Benzyltriethylammoniumbromid, Dodecyltri-

- 11 -

methylammoniumbromid und Methyl-tridecylammoniumchlorid (Aliquat 336) genannt. Hervorgehoben sind Tetrabutylammoniumfluorid, -acetat, und Benzyltriethylammoniumbromid.

Die Menge an Phasentransferkatalysator im erfindungsgemäßen Verfahren liegt zwischen 1 und 50 Molprozent, bezogen auf Arylboronsäure. Bevorzugt sind Mengen zwischen 5 und 20 Molprozent.

5 Das erfindungsgemäße Verfahren wird bei Temperaturen von –20 °C bis 200 °C, vorzugsweise bei 0 °C bis 150 °C und besonders bevorzugt bei 20°C bis 120 °C durchgeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann in Gegenwart eines Lösungsmittels oder in Substanz durchgeführt werden. Vorzugsweise wird in Gegenwart eines Lösungsmittels gearbeitet. Bevorzugte Lösungsmittel sind gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffe, alicyclische Kohlenwasserstoffe,

10 aromatische Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Amide, Sulfoxide, Sulfonate, Nitrile, Ester oder Ether.

Beispielsweise können als Lösungsmittel Pentan, Hexan, Heptan, Octan, Cyclohexan, Toluol, Xylole, Ethylbenzol, Mesitylen, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dibutylether, Methyl-t-butylether, Diisopropylether, Diethylenglycol-dimethylether, Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Methylacetat, Ethylacetat, t-Butylacetat, Dimethylformamid, Diethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethylacetamid, Di-15 methylsulfoxid, Sulfolan, Acetonitril, Propionitril oder Wasser eingesetzt werden.

Besonders bevorzugt werden aromatische Kohlenwasserstoffe, Amide, Ester und Ether eingesetzt. Ganz besonders bevorzugt werden Ether eingesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird üblicherweise bei Normaldruck durchgeführt, kann aber auch bei verringertem oder erhöhtem Druck durchgeführt werden.

20 Zur Isolierung der erfindungsgemäß hergestellten Aryl- und Heteroarylessigsäuren und ihrer Derivate wird das Reaktionsgemisch nach Beendigung der Reaktion vorzugsweise destillativ und/oder durch Extraktion aufgearbeitet. Vorzugsweise wird das Reaktionsgemisch durch Extraktion und anschließende Destillation aufgearbeitet.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht, ohne auf diese

25 eingeschränkt zu sein.

- 12 -

Beispiel 1: 2,6-Dimethylphenylessigsäure-ethylester

In einem 25 mL-Dreihalskolben mit Magnetrührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 20 mL Tetrahydrofuran (THF), das über Molsieb getrocknet wurde, vorgelegt. Man erhitzt das THF unter Durchleiten von Argon für einige Minuten auf 50°C und kühl dann wieder auf Raumtemperatur ab.

- 5 Weiterhin unter Argon werden nun zugegeben: 17.2 mg [0.03 mmol = 0.3 mol%] Bis(dibenzylidenaceton)palladium, 27.4 mg P(o-Tolyl)₃ (Tri-o-tolylphosphin) [0.09 mmol], 2.91 g Kaliumfluorid (getrocknet über P₂O₅ bei 140°C), 27.2 mg [1 mmol = 10 mol%] Benzyltriethylammoniumbromid, 1.5 g [10 mmol] 2,6-Dimethylphenyl-boronsäure und 2.56 g [15 mmol] Bromessigsäure-ethylester. Dieses Gemisch wird 24 Stunden im leichten Argonstrom unter 10 Rückfluss gerührt. Danach wird über etwas Celite filtriert und der Filterkuchen dreimal mit je 20 mL Essigester gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit 20 mL 1 N Salzsäure ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 20 mL Essigester rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann mit 20 mL gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Man erhält 2.16 g eines Öles, das lt. GC/MS neben 8.9 Fl.% m-Xylol 72.9 Fl.% 2,6- 15 Dimethylphenylessigsäure-ethylester enthält. Das entspricht einer Ausbeute von 81.9% der Theorie.

Vergleichsbeispiel 1: 2,6-Dimethylphenylessigsäure-ethylester

In einem 25 mL-Dreihalskolben mit Magnetrührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 20 mL Tetrahydrofuran (THF), das über Molsieb getrocknet wurde, und 0.36 ml Wasser vorgelegt. Man erhitzt unter Durchleiten von Argon für einige Minuten auf 50°C und kühl dann wieder auf 20 Raumtemperatur ab. Weiterhin unter Argon werden nun zugegeben: 17.2 mg [0.03 mmol = 0.3 mol%]

- Bis(dibenzylidenaceton)palladium, 27.4 mg P(o-Tolyl)₃ [0.09 mmol], 2.91 g Kaliumfluorid (getrocknet über P₂O₅ bei 140°C), 1.5 g [10 mmol] 2,6-Dimethylphenyl-boronsäure und 2.56 g [15 mmol] Bromessigsäure-ethylester. Dieses Gemisch wird 24 Stunden im leichten Argonstrom unter Rückfluss gerührt. Danach wird über etwas Celite filtriert und der Filterkuchen dreimal mit je 20 mL Essigester gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit 20 mL 1 N Salzsäure ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 20 mL Essigester rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann mit 20 mL gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Man erhält 1.59 g eines Öles, das lt. GC/MS neben 10.7 Fl.% m-Xylol 56.6 Fl.% 2,6-Dimethylphenylessigsäure-ethylester enthält. Das entspricht einer Ausbeute von 46.8% der Theorie.

- 13 -

Beispiele 2 bis 10

Allgemeine Versuchsbeschreibung:

Die Boronsäure (1.00 mmol), Pd(dba)₂ (Bis(dibenzylidenaceton)palladium) (1.73 mg, 3.00 µmol), Tri-*o*-tolylphosphin (2.74 mg, 9.00 µmol), Benzyltriethylammoniumbromid (27.8 mg, 0.10 mmol) und 5 Kaliumfluorid (174 mg, 3.00 mmol) werden in ein 20 mL Vial unter Luftsauerstoff gegeben. Das Gefäß wird verschlossen, dreimal evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Ethylbromacetat (167 mg, 166 µL, 1.50 mmol) und 2 mL THF (trocken, entgast mit Argon) werden unter Röhren hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 60 °C für 24 Stunden gerührt. Nach abgelaufener Reaktionszeit wird abgekühlt, 50 µL *n*-Tetradecan hinzugegeben, eine 0.25 mL Probe entnommen, in 3 mL 10 Ethylessigester und 2 mL Wasser gewaschen, 0.25 mL entnommen, durch eine Pipette mit Celite/ bas. Alox. gefiltert und anschließend per GC analysiert.

Aufarbeitung: Die Reaktionslösung wird über eine Celite / bas. Alox. (1:2) Kombination filtriert. Der Filterkuchen wird mit Ethylessigester gewaschen. Das Filtrat wird eingeengt und mittels Säulenchromatographie (5:1, Hexan / Ethylessigester, Kieselgel) gereinigt. Zurück bleibt das Produkt.

15 Beispiel 2: 2,4,6-Trimethylphenylessigsäureethylester

2,4,6-Trimethylphenylessigsäureethylester wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2,4,6-Trimethylphenylboronsäure (164 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Essigester, 5:1) erhält man 2,4,6-Trimethylphenylessigsäureethylester als farblose Flüssigkeit in einer Ausbeute von 62% d.Theorie. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ= 6.89 (s, 2H), 4.10-4.25 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.27-2.37 (m, 9H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ= 171.9, 137.4, 136.8, 129.3, 129.2, 61.1, 35.6, 21.3, 20.6, 14.7 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 206 (23) [M⁺], 160, (7), 133 (100), 105 (10) 91 (11); IR (NaCl): ν = 2978 (m), 2867 (w), 1732 (s), 1157 (m), 1031 (m) cm⁻¹.

Beispiel 3: 4-Acetylphenylessigsäureethylester

25 4-Acetylphenylessigsäureethylester wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Acetylphenylboronsäure (164 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Essigester, 5:1) erhält man 4-Acetylphenylessigsäureethylester als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 60% d. Theorie. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.11-4.17 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.20-1.27 (m, 3H) ppm;

- 14 -

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ= 197.7, 170.8, 139.5, 136.0, 129.6, 128.6, 61.1, 41.3, 26.6, 14.2 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 192 (100), 164 (16), 134 (14), 105 (19), 89 (11); IR (KBr): ν = 2981 (w), 1735 (s), 1682 (m), 1274 (m), 1178 (m) cm⁻¹; Elementar Analyse: (theor): C = 69.89, H = 6.84, (exp): C = 69.95, H = 6.99. Schmelzpunkt: 55-56°C.

5 Beispiel 4: 4-Chlor-2,6-dimethylphenylessigsäureethylester

4-Chlor-2,6-dimethylphenylessigsäureethylester wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-Chlor-2,6-dimethylphenylboronsäure (186 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Dabei wurden 290 mg [5 mmol] KF und 418 mg [2.5 mmol] Ethylbromacetat eingesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Essigester, 5:1) erhält man 4-Chlor-2,6-dimethylphenylessigsäureethylester als 10 farblose Flüssigkeit in einer Ausbeute von 68% d. Theorie.¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.02 (s, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ= 170.8, 139.0, 132.2, 131.6, 130.3, 127.9, 113.6, 60.8, 35.0, 20.1, 14.2 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 226 (22) [M⁺], 180 (9), 153 (100), 115 (17), 91 (11); IR (NaCl): ν = 2980 (m), 1733 (s), 1328 (w), 1155 (m), 1030 (m) cm⁻¹; Elementar Analyse: (theor): C = 63.58, H = 6.67, (exp): C = 15 63.30, H = 6.78.

Beispiel 5: 2,6-Diethyl-4-methylphenylessigsäureethylester

2,6-Diethyl-4-methylphenylessigsäureethylester wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 2,6-Diethyl-4-methylphenylboronsäure (186 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Dabei wurden 5.75 mg [0.01 mmol] Pd(db_a)₂ und 9.1 mg [0.03 mmol] P(o-Tolyl)₃ eingesetzt. Nach säulenchromatographischer 20 Aufarbeitung (Hexan / Essigester, 5:1) erhält man 2,6-Diethyl-4-methylphenylessigsäureethylester als farblose Flüssigkeit in einer Ausbeute von 54% d. Theorie. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 6.91 (s, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.61-2.69 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.19-1.28 (m, 9H) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ= 171.9, 143.0, 136.7, 127.2, 127.1, 60.6, 34.0, 26.4, 21.1, 15.1, 14.2 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 234 (37) [M⁺], 161 (100), 147 (33), 133 (40), 119 (13); IR (NaCl): ν = 2966 (s), 1739 (s), 1458 (w), 1156 (m), 1032 (m) cm⁻¹; Elementar Analyse: (theor): C = 76.88, H = 9.46, (exp): C = 75.85, H = 9.38.

Beispiel 6: 1-Naphthalinessigsäureethylester

1-Naphthalinessigsäureethylester wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 1-Naphthalinboronsäure (172 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer 30 Aufarbeitung (Hexan / Essigester, 5:1) erhält man 1-Naphthalinessigsäureethylester als farblose

- 15 -

Flüssigkeit in einer Ausbeute von 77% d. Theorie. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 4.16-4.20 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 1.23-1.27 (m, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 171.7, 133.9, 132.2, 130.8, 128.8, 128.1, 128.0, 126.4, 125.8, 125.6, 123.9, 61.0, 39.4, 14.3 ppm; 5 MS (70 eV), m/z (%): 214 (100) [M^+], 141 (34), 115 (45), 89 (9), 63 (6); IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3047 (w), 2981 (m), 1733 (s), 1173 (m), 1029 (m) cm^{-1} ; Elementar Analyse: (theor): C = 78.48, H = 6.59, (exp): C = 78.35, H = 6.86.

Beispiel 7: 4-Methoxyphenylessigsäureethylester

4-Methoxyphenylessigsäureethylester wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-10 Methoxyphenylboronsäure (152 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Essigester, 5:1) erhält man 4-Methoxyphenylessigsäureethylester als farblose Flüssigkeit in einer Ausbeute von 77% d. Theorie. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.13-4.26 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 1.24-1.26 (m, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 172.3, 159.1, 130.7, 126.7, 114.4, 61.1, 55.6, 40.9, 14.6 ppm; 15 MS (70 eV), m/z (%): 194 (24) [M^+], 121 (100), 91 (8), 77 (10), 51 (4); IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2981 (m), 2836 (w), 1732 (s), 1513 (s), 1247 (m), 1032 (m) cm^{-1} ; Elementar Analyse: (theor): C = 68.02, H = 7.27, (exp): C = 67.91, H = 7.18.

Beispiel 8: 4-Ethoxycarbonyl-phenylessigsäureethylester

1,4-Phenydiessigsäure-1,4-diethylester wurde nach der allgemeinen Versuchsvorschrift aus 4-20 Ethoxycarbonylphenylboronsäure (194 mg, 1.00 mmol) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Hexan / Essigester, 5:1) erhält man 1,4-Phenydiessigsäure-1,4-diethylester als gelbe Flüssigkeit in einer Ausbeute von 71% d. Theorie. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.38-4.42 (m, 1H), 4.34-4.37 (m, 1H), 4.12-4.16 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 1.36-1.42 (m, 4H), 1.22-1.26 (m, 2H) ppm; 25 $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 170.9, 166.4, 139.2, 130.2, 129.8, 129.4, 129.3, 127.2, 61.1, 61.0, 41.4, 14.4, 14.2 ppm; MS (70 eV), m/z (%): 237 (6) [M^+], 191 (39), 163 (100), 135 (39), 118 (13); IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2982 (m), 2938 (w), 1735 (s), 1718 (s) 1277 (s) cm^{-1} ; Elementar Analyse: (theor): C = 66.09, H = 6.83, (exp): C = 65.98, H = 7.05.

- 16 -

Beispiel 9: 2,6-Dimethylphenylessigsäure-ethylester

2,6-Dimethylphenylessigsäure-ethylester wurde nach der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von 0.1 mmol Tetrabutylammoniumfluorid anstelle von Benzyltriethylammoniumbromid in einer Ausbeute von 63% d. Th. hergestellt.

5 Beispiel 10: 2,6-Dimethylphenylessigsäure-ethylester

2,6-Dimethylphenylessigsäure-ethylester wurde nach der allgemeinen Vorschrift unter Verwendung von 0.1 mmol Tetrabutylammoniumacetat anstelle von Benzyltriethylammoniumbromid in einer Ausbeute von 66% d. Th. hergestellt

Beispiel 11: ω -(2,6-Dimethylphenyl)acetophenon

10 2,6-Dimethylphenylboronsäure (151 mg, 1.01 mmol), ω -Bromacetophenon (299 mg, 1.50 mmol),
Pd(dba)₂ (5.75 mg, 10.0 μ mol), Tri-*o*-tolylphosphin (10.0 mg, 32.9 μ mol),
Benzyltriethylammoniumbromid (27.2 mg, 0.10 mmol) und Kaliumfluorid (323 mg, 5.56 mmol)
werden in ein 20 mL Vial unter Luftsauerstoff gegeben. Das Gefäß wird verschlossen, dreimal
evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. 2 mL THF (trocken, entgast mit Argon) werden unter Rühren
15 hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 60 °C für 24 Stunden gerührt. Nach abgelaufener
Reaktionszeit wird abgekühlt, 50 μ L *n*-Tetradecan hinzugegeben, eine 0.25 mL Probe entnommen, in
3 mL Ethylessigester und 2 mL Wasser gewaschen, 0.25 mL entnommen, durch eine Pipette mit
Celite/ bas. Alox. gefiltert und anschließend per GC analysiert.

20 Aufarbeitung: Die Reaktionslösung wird über eine Celite / bas. Alox. (1:2) Kombination filtriert. Der
Filterkuchen wird mit Ethylessigester gewaschen. Das Filtrat wird eingeengt und mittels
Säulenchromatographie (5:1, Hexan / Ethylessigester, Kieselgel) gereinigt. Zurück bleiben : ω -(2,6-
Dimethylphenyl)acetophenon (106 mg, 0.473 mmol, 47% d.Th.).

25 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51-7.61 (m, 2H),
7.12-7.21 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 2.30 (s, 6H) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 196.9, 137.4,
137.0, 133.1, 132.5, 128.7, 128.1, 128.0, 126.9, 39.7 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 224 (11) [M⁺], 119

- 17 -

(9), 106 (8), 105 (100), 91 (9), 77 (33), 51 (11); Elementaranalyse: (theor): C = 85.68, H = 7.19, (exp): C = 85.39, H = 7.22; Schmelzpunkt: 113-114°C.

Beispiel 12: N-(Phenylacetyl)piperidin

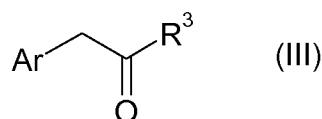
Benzolboronsäure (122 mg, 1.00 mmol), Pd(dba)₂ (1.73 mg, 3.0 µmol), Tri-*I*-naphthylphosphin (3.71 mg, 9.00 µmol), Benzyltriethylammoniumbromid (27.2 mg, 0.10 mmol) und Kaliumfluorid (290 mg, 5.00 mmol) werden in ein 20 mL Vial unter Luftsauerstoff gegeben. Das Gefäß wird verschlossen, dreimal evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. N-(Bromacetyl)-piperidin (309 mg, 1.50 mmol) und 2 mL THF (trocken, entgast mit Argon) werden unter Röhren hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 60 °C für 24 Stunden gerührt. Nach abgelaufener Reaktionszeit wird 10 abgekühlt, 50 µL *n*-Tetradecan hinzugegeben, eine 0.25 mL Probe entnommen, in 3 mL Ethylessigester und 2 mL Wasser gewaschen, 0.25 mL entnommen, durch eine Pipette mit Celite/ bas. Alox. gefiltert und anschließend per GC analysiert.

Aufarbeitung: Die Reaktionslösung wird über eine Celite / bas. Alox. (1:2) Kombination filtriert. Der Filterkuchen wird mit Ethylessigester gewaschen. Das Filtrat wird eingeengt und mittels 15 Säulenchromatographie (1:2, Hexan / Ethylessigester, Kieselgel) gereinigt. Zurück bleiben N-Phenylacetyl piperidin (169 mg, 0.714 mmol, 71% d.Th.).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ= 7.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.19-7.24 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 2H), 1.60-1.65 (m, 1H), 1.52-1.57 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.30-1.34 (m, 2H) ppm; ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ= 169.3, 135.5, 128.7, 126.6, 48.0, 47.3, 43.3, 42.9, 41.2, 20 31.0, 26.2, 25.5, 25.4, 24.3 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 203 (44) [M⁺], 112 (100), 91 (41), 84 (14), 69 (57), 65 (18), 41 (29).

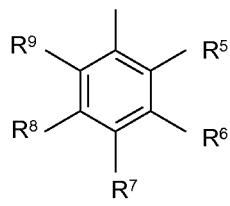
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (III)



5 in welcher

Ar für die Gruppe



steht oder

Ar für einen heteroaromatischen Rest wie 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Furyl-, 3-Furyl, 2-Thienyl, oder 3-Thienyl steht oder

10 Ar für 1- oder 2-Naphthyl steht,

wobei R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander gleich oder verschieden für Wasserstoff, Halogen, für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Phenyl, -CO-C₁-C₃-Alkyl, -COO-C₁-C₆-Alkyl oder -COO-C₆-C₁₀-Aryl stehen,

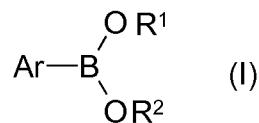
15 R³ für Hydroxy, für jeweils gegebenenfalls substituiertes C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, Phenyl, Aryl, Phenoxy oder Aryloxy oder für NR⁴R⁴ steht,

wobei R^4 und $R^{4'}$ unabhängig voneinander gleich oder verschieden für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder für gegebenenfalls durch C₁-C₃-Alkyl, welches durch Fluor oder Chlor substituiert sein kann, durch Nitro, Cyano oder Di-C₁-C₃-Alkylamino substituiertes Phenyl stehen, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind für einen gesättigten oder ungesättigten, substituierten oder unsubstituierten Cyclus stehen,

- 19 -

dadurch gekennzeichnet, dass man

Verbindungen der Formel (I)



in welcher

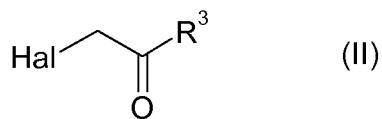
5 R¹ für Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl steht,

R² für Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl steht, oder

R^1 und R^2 gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind für einen gesättigten oder ungesättigten, substituierten oder unsubstituierten Cyclus stehen,

und Ar die oben angegebenen Bedeutungen hat

10 mit Verbindungen der Formel (II)



in welcher

Hal für Halogen steht,

und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen hat

15 in Gegenwart eines Palladiumkatalysators, eines Phosphin-Liganden, einer anorganischen Base, und eines Phasentransferkatalysators gegebenenfalls unter Verwendung eines organischen Lösungsmittels umsetzt.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (III) gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass

20 R¹ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht,

- 20 -

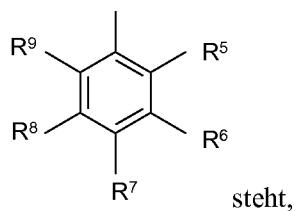
R² für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht, oder

R¹ und R² gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind für gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Aryl substituiertes C₂-C₃-Alkandiyl stehen,

5 R³ für Hydroxy, gegebenenfalls durch Fluor substituiertes C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, für jeweils gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Phenoxy oder für NR⁴R⁴ steht,

10 wobei R⁴ und R⁴ unabhängig voneinander gleich oder verschieden für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl, n-Propyl oder für gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, Nitro, Cyano, N (Methyl)₂, N(Ethyl)₂, N(n-Propyl)₂, N(i-Propyl)₂ substituiertes Phenyl stehen, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind für einen gesättigten oder ungesättigten, substituierten oder unsubstituierten 5- oder 6-Cyclus stehen,

Ar für 1- oder 2-Naphthyl oder für die Gruppe



wobei

15 R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander gleich oder verschieden für Wasserstoff, Fluor, Chlor, für gegebenenfalls durch Fluor substituiertes C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, -CO-C₁-C₃-Alkyl, -COO-C₁-C₄-Alkyl oder -COO-C₆-C₈-Aryl stehen,

Hal für Fluor, Chlor, Brom oder Iod steht.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (III) gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass

20 R¹ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl oder n-Propyl steht,

R² für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl oder n-Propyl, oder

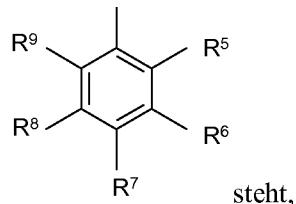
- 21 -

R^1 und R^2 gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind für gegebenenfalls einfach bis vierfach durch Methyl substituiertes C_2 -Alkandiyl, für gegebenenfalls einfach bis sechsfach durch Methyl substituiertes C_3 -Alkandiyl stehen,

5 R^3 für Methyl, Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , Methoxy, Ethoxy, i-Propoxy, n-Propoxy oder tert.-Butoxy, für jeweils gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder für NR^4R^4' steht,

wobei R^4 und R^4' unabhängig voneinander gleich oder verschieden für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl, n-Propyl oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind für einen gesättigten, unsubstituierten 5- oder 6-Cyclus stehen,

10 Ar für 1-Naphthyl oder für die Gruppe



wobei

15 R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 unabhängig voneinander gleich oder verschieden für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , Methoxy, Ethoxy, Phenyl, $-CO$ -Methyl, $-CO$ -Ethyl, $-COO$ -Methyl, $-COO$ -Ethyl oder $-COO$ -Phenyl stehen,

Hal für Chlor, Brom oder Iod steht.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (III) gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 für Wasserstoff steht,

20 R^2 für Wasserstoff steht,

R^3 für Methoxy, Ethoxy, tert.-Butoxy, Phenyl oder für NR^4R^4' steht,

- 22 -

wobei R⁴ und R^{4'} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind für einen gesättigten, unsubstituierten 6-Cyclus stehen,

Ar für 1-Naphthyl, Phenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 4-Acetylphenyl, 4-Chlor-2,6-dimethylphenyl, 2,6-Diethyl-4-methylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Ethoxycarbonylphenyl steht,

Hal für Brom steht.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (III) gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass als Palladiumkatalysatoren Bis(dibenzylidenaceton)palladium, Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium, Palladiumchlorid, Palladiumbromid oder Palladiumacetat eingesetzt werden.
- 10
6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (III), gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass als Phosphin-Liganden Triphenylphosphin, Tri(1-naphthyl)phosphin oder Tri(o-tolyl)phosphin eingesetzt werden.
- 15
7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (III), gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass als Basen Kaliumfluorid, Kaliumcarbonat oder Kaliumphosphat eingesetzt werden.
- 20
8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (III), gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Phasentransferkatalysatoren Tetrabutylammoniumfluorid, -chlorid, -bromid, -iodid, -acetat, Tetraethylammoniumiodid, Benzyltriethylammoniumbromid, Dodecyltrimethylammoniumbromid oder Methyl-tridecylammoniumchlorid eingesetzt werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/050456

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C45/61 C07C67/30 C07D295/192 C07C49/76 C07C69/612
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | <p>E. PAETZOLD, G. OEHME: "Efficient two-phase Suzuki reaction catalyzed by palladium complexes with water-soluble phosphine ligands and detergents as phase transfer reagents", JOURNAL OF MOLECULAR CATALYSIS A: CHEMICAL, vol. 152, 2000, pages 69-76, XP002588492, the whole document</p> <p>-----</p> <p>-/-</p> | 1-5 |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

1 March 2011

09/03/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cooper, Simon

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/050456

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | PIERRE GENET J ET AL: "Recent developments of palladium(0) catalyzed reactions in aqueous medium", JOURNAL OF ORGANOMETALLIC CHEMISTRY, ELSEVIER-SEQUOIA S.A. LAUSANNE, CH LNKD-DOI:10.1016/S0022-328X(98)01088-2, vol. 576, no. 1-2, 15 March 1999 (1999-03-15), pages 305-317, XP004166293, ISSN: 0022-328X First paragraph on p.310 ----- | 1-5 |
| A | LU T-Y ET AL: "Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of arylidioxaborolane with 2-bromo-N,N-dimethylacetamide", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL LNKD-DOI:10.1016/S0040-4039(03)00066-2, vol. 44, no. 8, 17 February 2003 (2003-02-17), pages 1587-1590, XP004405277, ISSN: 0040-4039 the whole document ----- | 1-5 |
| A | GOOSSEN L J: "PD-CATALYZED SYNTHESIS OF ARYLACETIC ACID DERIVATIVES FROM BORONIC ACIDS", CHEMICAL COMMUNICATIONS - CHEMCOM, ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, GB LNKD-DOI:10.1039/B100834J, no. 7, 1 January 2001 (2001-01-01), page 669/670, XP001088567, ISSN: 1359-7345 the whole document ----- | 1-5 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/050456

| | | | | |
|---|--|---|--|--|
| A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07C45/61 C07C67/30 C07D295/192 C07C49/76 C07C69/612 ADD. | | | | |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC | | | | |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole) C07C C07D | | | | |
| Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen | | | | |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data | | | | |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | | | |
| Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | | Betr. Anspruch Nr. | | |
| A | E. PAETZOLD, G. OEHME: "Efficient two-phase Suzuki reaction catalyzed by palladium complexes with water-soluble phosphine ligands and detergents as phase transfer reagents", JOURNAL OF MOLECULAR CATALYSIS A: CHEMICAL, Bd. 152, 2000, Seiten 69-76, XP002588492, das ganze Dokument ----- -/-/ | 1-5 | | |
| | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie | | | | |
| * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist | | "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts | | |
| 1. März 2011 | | 09/03/2011 | | |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Bevollmächtigter Bediensteter Cooper, Simon | | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/050456

| C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|---|--|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| A | PIERRE GENET J ET AL: "Recent developments of palladium(0) catalyzed reactions in aqueous medium", JOURNAL OF ORGANOMETALLIC CHEMISTRY, ELSEVIER-SEQUOIA S.A. LAUSANNE, CH LNKD-DOI:10.1016/S0022-328X(98)01088-2, Bd. 576, Nr. 1-2, 15. März 1999 (1999-03-15), Seiten 305-317, XP004166293, ISSN: 0022-328X First paragraph on p.310 ----- | 1-5 |
| A | LU T-Y ET AL: "Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of arylidioxaborolane with 2-bromo-N,N-dimethylacetamide", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL LNKD-DOI:10.1016/S0040-4039(03)00066-2, Bd. 44, Nr. 8, 17. Februar 2003 (2003-02-17), Seiten 1587-1590, XP004405277, ISSN: 0040-4039 das ganze Dokument ----- | 1-5 |
| A | GOOSSEN L J: "PD-CATALYZED SYNTHESIS OF ARYLACETIC ACID DERIVATIVES FROM BORONIC ACIDS", CHEMICAL COMMUNICATIONS - CHEMCOM, ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, GB LNKD-DOI:10.1039/B100834J, Nr. 7, 1. Januar 2001 (2001-01-01), Seite 669/670, XP001088567, ISSN: 1359-7345 das ganze Dokument ----- | 1-5 |