



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 47/228
C 07 C 49/213
C 11 B 9/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ PATENTSCHRIFT A5

626 317

⑳ Gesuchsnummer: 7594/76

㉔ Anmeldungsdatum: 15.06.1976

㉓ Priorität(en): 16.06.1975 US 587183

㉒ Patent erteilt: 13.11.1981

㉑ Patentschrift
veröffentlicht: 13.11.1981

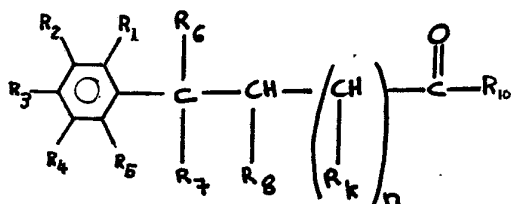
㉑ Inhaber:
L. Givaudan & Cie Société Anonyme,
Vernier-Genève, Patentdienst, Basel

㉒ Erfinder:
Alan J. Chalk, Kinnelon/NJ (US)
Steven A. Magennis, Wayne/NJ (US)

⑤④ Verfahren zur Herstellung von Aldehyden und Ketonen.

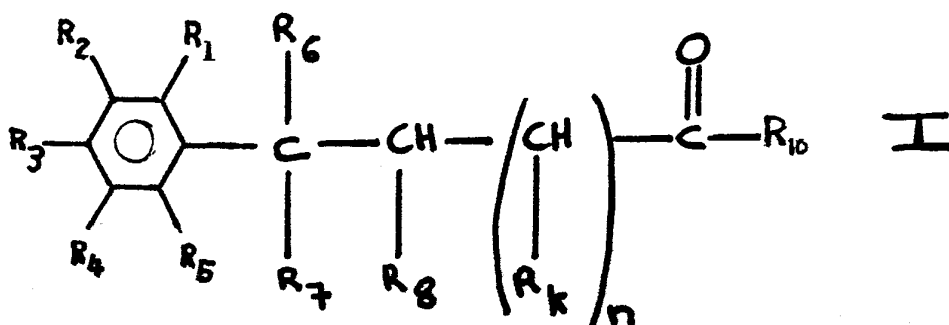
⑤⑦ Durch Reaktion von olefinischen Alkoholen mit Arylbromiden oder -jodiden in Anwesenheit eines Palladiumkatalysators werden arylsubstituierte Aldehyde und Ketone der Formel I erhalten. Die Bedeutung der einzelnen Symbole ergibt sich aus dem Anspruch 1.

Die Verbindungen finden als Riechstoffe Verwendung.



PATENTANSPRÜCHE

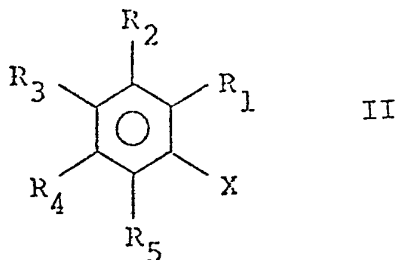
1. Verfahren zur Herstellung von arylsubstituierten Aldehyden und Ketonen der Formel



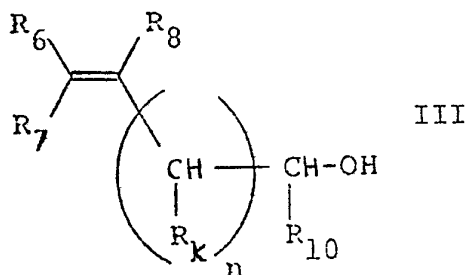
worin

R_1, R_2, R_3, R_4 und R_5 Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Nitro, Nitril, Formyl, Carboxy, Amido, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Alkoxy, Carboalkyloxy, Carboxyalkyl, Alkanoyl oder Alkanoyloxy bedeuten, oder zwei Glieder der Reste R_1, R_2, R_3, R_4 und R_5 zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$,

R_6, R_7, R_8, R_{10} und R_k Wasserstoff, Alkylreste mit 1–10 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylreste mit 1–10 Kohlenstoffatomen, Arylreste oder zwei Glieder zusammen Teile eines carbocyclischen Ringsystems darstellen, und entweder R_k oder R_7 Wasserstoff darstellen, und worin n einen ganze Zahl von 0 bis 10 darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Arylverbindung der Formel



mit einem Alkohol der Formel



wobei in den obigen Formeln II und III R_1 bis R_{10} , und R_k die angegebene Bedeutung besitzen, und X Brom oder Jod darstellt,

in Anwesenheit von

1. Palladiummetall, einem Palladiumsalz oder einem Palladiumkomplex;
2. einer Base, die
 - a) ein anorganisches Carbonat oder Bicarbonat, oder auch
 - b) ein aliphatisches tertiäres Amin in den Fällen, wo ein Aryljodid als Ausgangsmaterial Verwendung findet, ist,
3. eines nichtsauren polaren Lösungsmittels in den Fällen, wo ein anorganisches Carbonat oder Bicarbonat als Base verwendet wird;

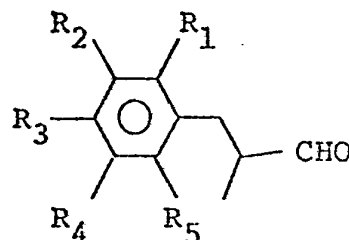
bei einer Temperatur im Bereich von 80 bis 160° umgesetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man unter Inertgasatmosphäre arbeitet.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin X Brom ist und zum Reaktionsgemisch eine solche Menge einer tertiären, aromatischen oder aliphatischen Phosphins oder Phosphits zugesetzt wird, dass das Verhältnis von Phosphor zu Palladium zwischen 1 und 10 beträgt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Reste R_1, R_2, R_3, R_4 und R_5 in der Formel II H, CH_3- , C_2H_5- , C_3H_7- , C_4H_9- , $\text{C}_5\text{H}_{11}-$, C_6H_5- , $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{OC}_3\text{H}_7$, $-\text{OC}_4\text{H}_9$, $-\text{CHO}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $\text{CH}_3\text{CONH}-$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ oder $\text{CH}_3\text{COO}-$ darstellen, oder zwei benachbarte Glieder R_1, R_2, R_3, R_4 und R_5 zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ sind, R_6, R_7, R_8, R_{10} und R_k in der Formel III Wasserstoff, Alkylreste mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylreste mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder zwei Glieder zusammen Teile von 6gliedrigen carbocyclischen Ringen darstellen und Natriumcarbonat oder Natriumbicarbonat als Base verwendet wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsmaterial Methallylalkohol einsetzt und das Reaktionsprodukt aus



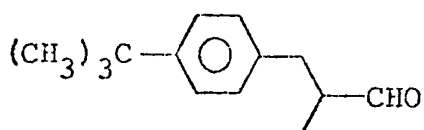
worin R_1 bis R_5 obige Bedeutung besitzen, besteht.

6. Verfahren nach Anspruch 5, worin $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 =$ Wasserstoff und R_3 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ oder $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ darstellt.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man unter Inertgasatmosphäre arbeitet, dass $\text{X}=\text{Br}$ ist und dass man

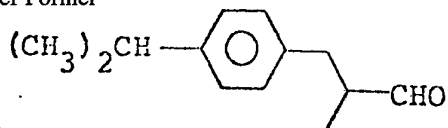
- a) 0,5 bis 2,0 Mole Methallylalkohol pro Mol Arylbromid;
- b) als Katalysator PdCl_2 , $\text{PdCl}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})_2$ oder $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pd}$ in Mengen von 0,01 bis 1,0%, bezogen auf das Arylbromid und
- c) 1 bis 2 Mole Natriumbicarbonat pro Mol Arylbromid und
- d) 0,01 bis 1,0 Mol Natriumjodid pro Mol Arylbromid
- e) in Hexamethylphosphoramid, Dimethylacetamid, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon oder Tetramethylharnstoff zur Umsetzung bringt.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass $\text{R} = (\text{CH}_3)_3\text{C}-$ und das Reaktionsprodukt die Verbindung der Formel



darstellt.

9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass $R = (CH_3)_2CH-$ und das Reaktionsprodukt die Verbindung der Formel



darstellt.

10. Verfahren nach Anspruch 5, worin

a) $R_1 = R_2 =$ Wasserstoff

b) $R_3 =$ Wasserstoff oder zusammen mit $R_4 = -O-CH_2-O-$;

c) $R_4 =$ Wasserstoff oder zusammen mit $R_3 = -O-CH_2-O-$;

d) $R_5 =$ Wasserstoff oder, falls R_3 und R_4 Wasserstoff sind, $-CH_3$ darstellt.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man unter Inertgasatmosphäre arbeitet, dass $X = Br$ ist und dass man

a) 0,5 bis 2,0 Mole Methallylalkohol pro Mol Arylbromid;

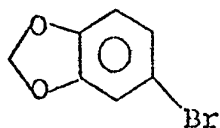
b) als Palladiumkatalysator $PdCl_2$, $PdCl_2(C_6H_5CN)_2$ oder $(CH_3COO)_2Pd$ in Mengen von 0,01 bis 1,0%, bezogen auf das Arylbromid;

c) 2 bis 4 Mole Triphenylphosphin pro Mol Palladium;

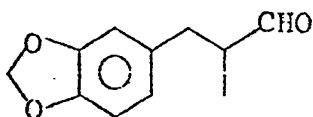
d) 1 bis 2 Mole Natriumcarbonat pro Mol Arylbromid in

e) Hexamethylphosphoramid, Dimethylacetamid, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon oder Tetramethylharnstoff zur Umsetzung bringt.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass man als Arylbromid die Verbindung der Formel

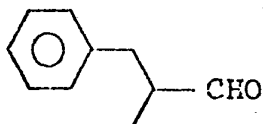


verwendet und die Verbindung der Formel



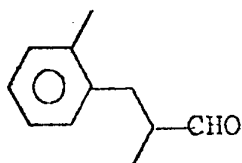
herstellt.

13. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel



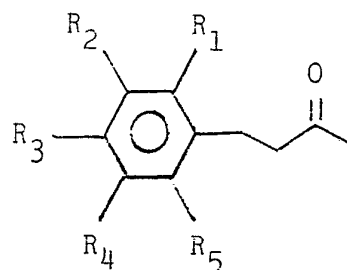
herstellt.

14. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel



herstellt.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsmaterial Methylvinylcarbinol einsetzt und als Reaktionsprodukt eine Verbindung der Formel



worin R_1 bis R_5 obige Bedeutung besitzen, erhält.

16. Verfahren nach Anspruch 15, worin $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 =$

Wasserstoff und $R_3 = H, OH$ oder $-O-C(=O)-CH_3$ darstellen.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass man unter Inertgasatmosphäre arbeitet, dass $X = Br$ ist und dass man

a) 0,5 bis 2,0 Mole Methylvinylcarbinol pro Mol Arylbromid;

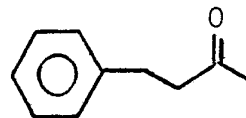
b) $PdCl_2$, $PdCl_2(C_6H_5CN)_2$ oder $(CH_3COO)_2Pd$ in Mengen von 0,01 bis 1,0%, bezogen auf das Arylbromid als Katalysator;

c) 2 bis 4 Mole Triphenylphosphin pro Mol Palladium;

d) 1 bis 2 Mole Natriumbicarbonat pro Mol Arylbromid;

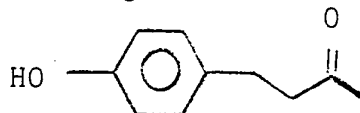
e) in Hexamethylphosphoramid, Dimethylacetamid, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon oder Tetramethylharnstoff zur Umsetzung bringt.

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel



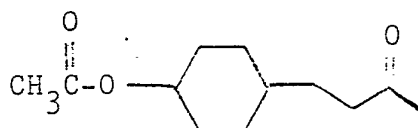
herstellt.

19. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel



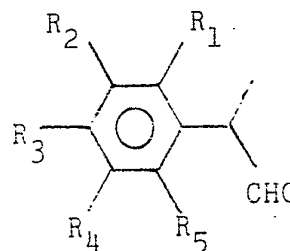
herstellt.

20. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel



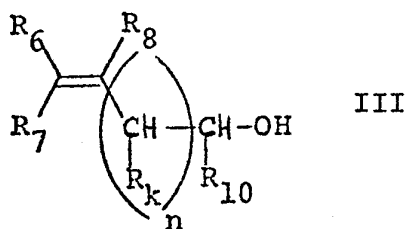
herstellt.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man Methallylalkohol als Ausgangsmaterial einsetzt, und die Verbindungen

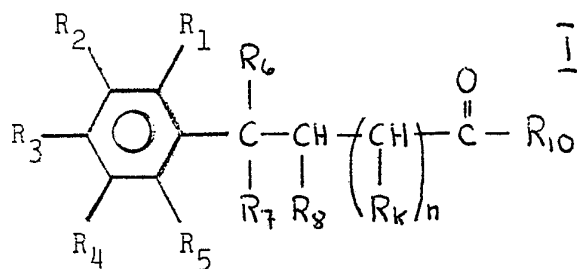


worin R_1 bis R_5 obige Bedeutung besitzen, herstellt.

22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet,

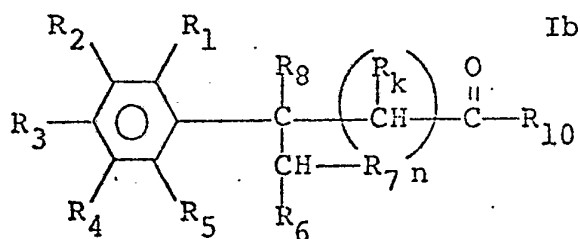


worin R_6 bis R_{10} , und R_k geeignete Substituenten – wie unten definiert – und n eine gerade Zahl, einschliessend 0, darstellt wobei die obere Grenze aus praktischen Gründen 10 ist, umgesetzt, wobei eine Verbindung der Formel I



entsteht.

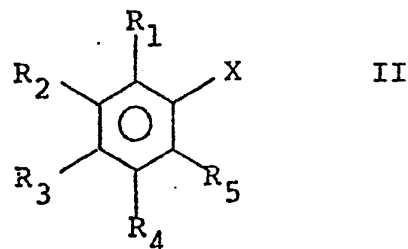
Sie kann in gewissen Fällen zusammen mit einem kleineren Anteil eines Produktes der Formel



aufzutreten.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen sind Aldehyde, falls R_{10} Wasserstoff ist und stellen Ketone dar, falls R_{10} nicht Wasserstoff ist.

Die als Ausgangsmaterialien verwendeten Arylverbindungen können durch die Formel

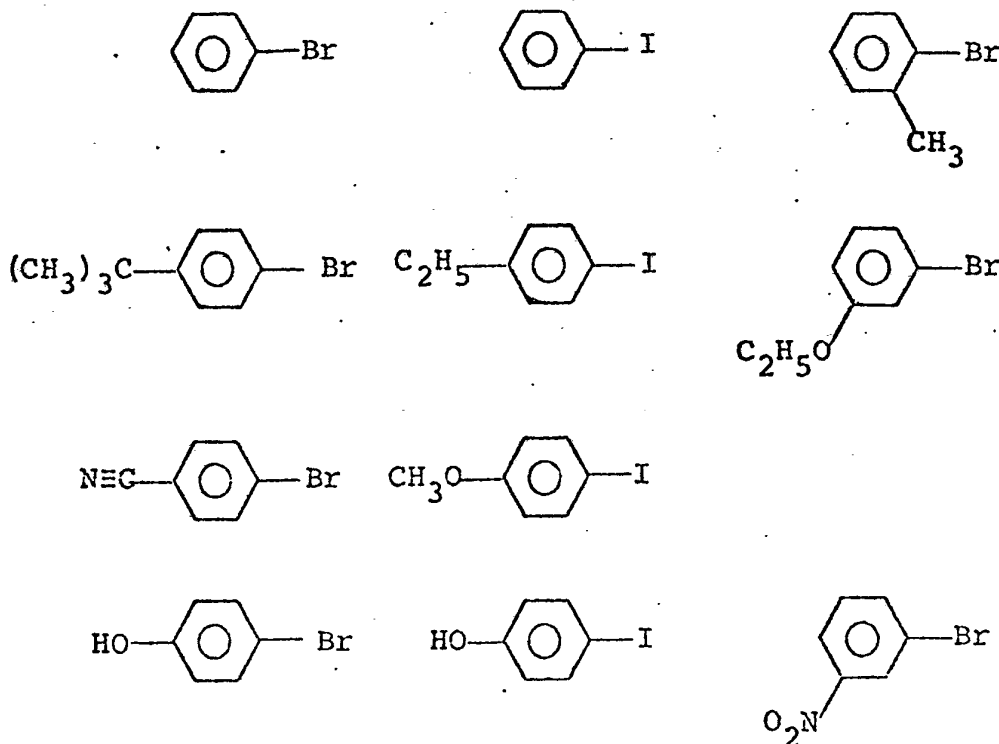


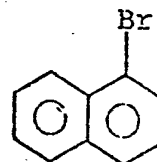
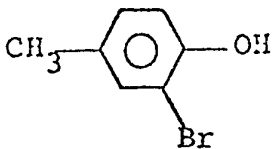
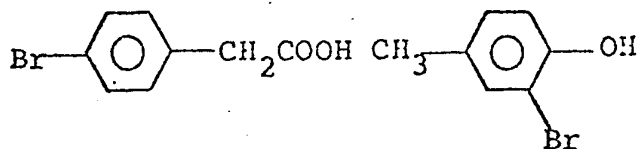
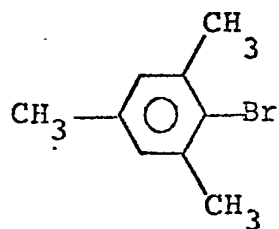
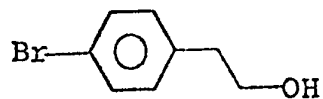
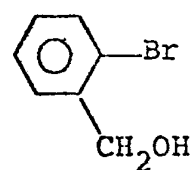
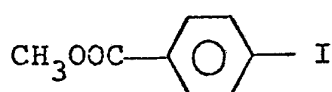
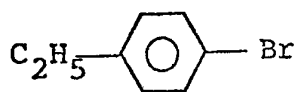
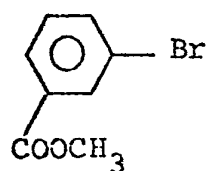
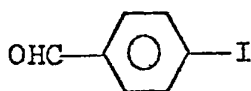
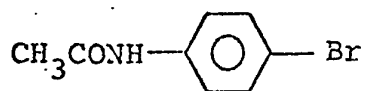
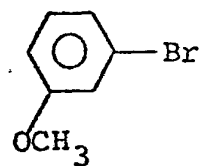
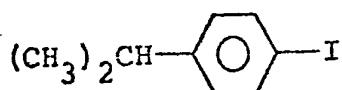
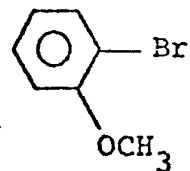
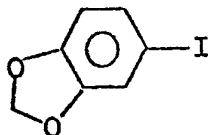
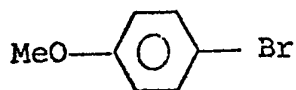
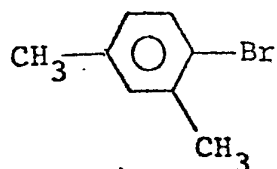
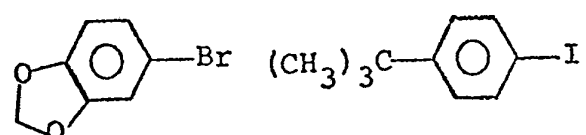
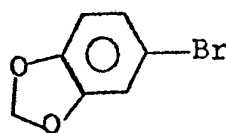
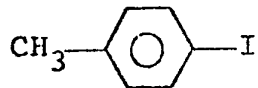
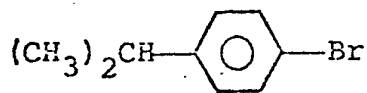
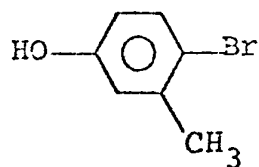
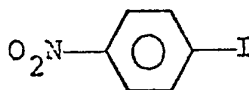
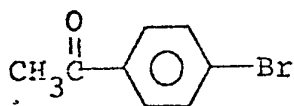
dargestellt werden, worin X Brom oder Jod ist. Die Substituenten R_1 bis R_5 stellen dar: Wasserstoff, Alkyl (z. B. CH_3 -, C_2H_5 -, C_3H_7 -, C_4H_9 -, C_5H_{11} -, usw.), Cycloalkyl, Aryl (z. B. C_6H_5 -, usw.), Nitro, Nitril, Formyl, Carboxy, Amido (z. B. CH_3CONH -, usw.), Hydroxy, Hydroxyalkyl (z. B. HOCH_2 -, HOCH_2CH_2 -, usw.), Alkoxy (z. B. CH_3O -, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ -, $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$ -, $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$ -, usw.), Carboalkyloxy (z. B. CH_3OOC -, usw.), Carboxyalkyl (z. B. HOCH_2 -, usw.), Alkanoyl (z. B. CH_3CO -, usw.), Alkanoyloxy (z. B. CH_3COO -, usw.). Zwei Reste können zum Ring gebunden sein (Naphthyl-, Tetralin- oder $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ - Typ).

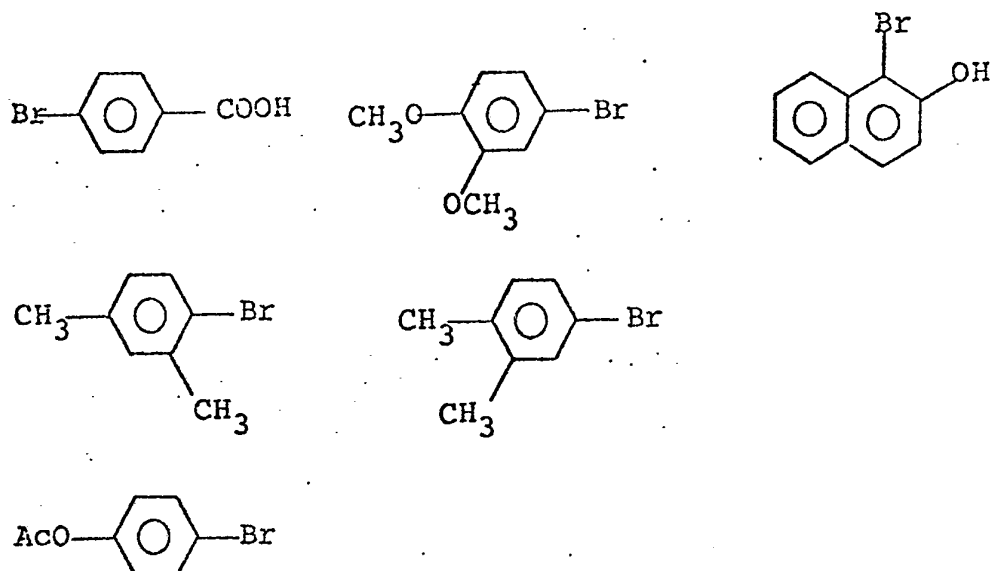
Aus den obigen Definitionen ist ersichtlich, dass eine sehr grosse Menge Ausgangsmaterialien in Frage kommen, bevorzugt sind jedoch solche Bromide und Jodide, die leicht erhältlich sind, oder auf einfache Weise hergestellt werden können. Aus diesem Grunde werden denn auch die Reste Alkyl, Alkoxy und Alkanoyloxy wie im obigen Zusammenhang für R_1 bis R_5 verwendet, aus praktischen Gründen 1–6 C-Atome enthalten.

Im folgenden sind einige bevorzugte aromatische Jodide und Bromide aufgeführt:

Tabelle I





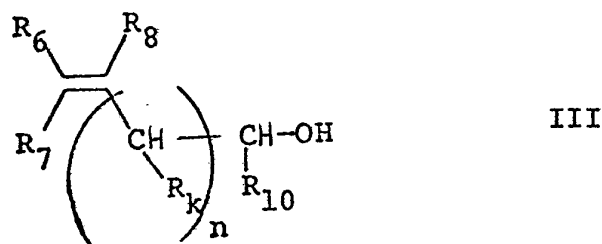


Obschon aus dem Vorangegangenen ersichtlich ist, dass Jodide und Bromide in Frage kommen, sind Bromide doch in vielen Fällen bevorzugt, da sie leichter zugänglich und billiger sind.

Auf der anderen Seite sind die Jodide oft reaktionsfähiger

als die Bromide, so dass bei Verwendung der Jodide in gewissen Fällen eine wesentlich höhere Ausbeute resultieren kann, in diesen Fällen also die Jodide bevorzugt sind.

Die als Ausgangsmaterialien eingesetzten olefinischen Alkohole können wie vorne gesagt durch die Formel



dargestellt werden, wiederum ist eine Limitierung der Substituentendefinition nur durch die Zugänglichkeit solcher Alkohole gegeben.

Aus diesem Grunde stellen die R-Gruppen – R_6 , R_7 , R_8 , R_k , R_{10} , R_{11} , R_{12} – Wasserstoff, C_{1-10} -Alkyl, C_{1-10} -Cycloalkyl, Aryl oder Teile von carboxycyclischen, beispielsweise C_6 -Rin-

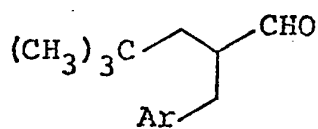
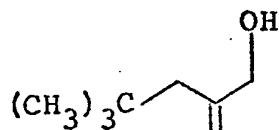
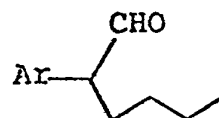
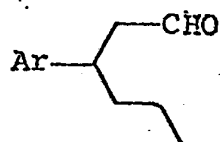
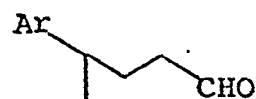
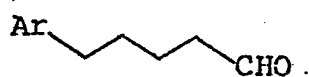
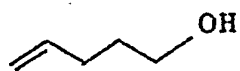
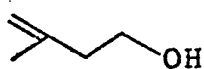
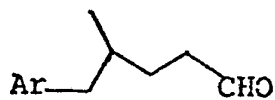
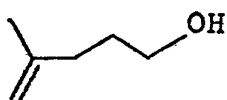
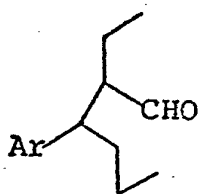
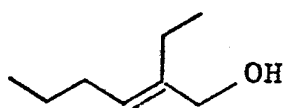
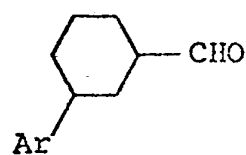
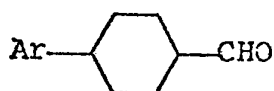
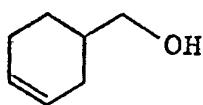
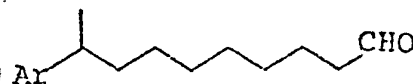
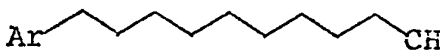
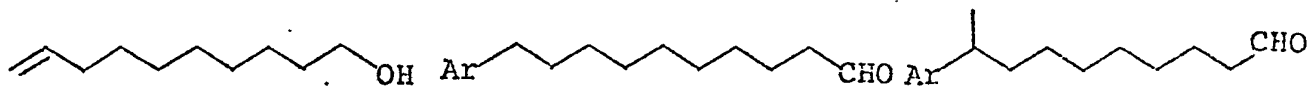
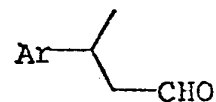
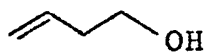
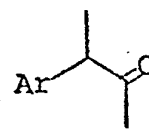
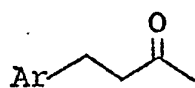
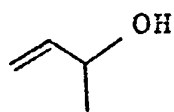
gen dar, mit anderen Worten, zwei der R-Gruppen, beispielsweise, R_k und R_8 , R_k und R_7 , usw., stehen für Teile von carbo-

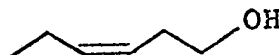
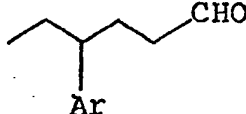
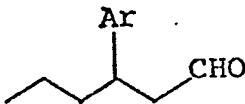
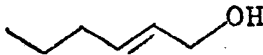
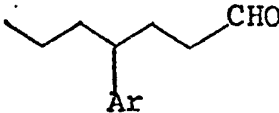
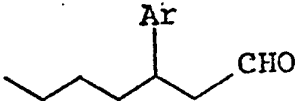
40 cyclischen Ringen, wobei dann also die Formel III auch cyclische Verbindungen umfasst.

Im folgenden sind Beispiele für in Frage kommende Alkohole (Ausgangsmaterialien) und Produkte aufgeführt.

Tabelle II

A. Produkte: Aldehyde Ausgangsmaterial: Alkohol		Produkte



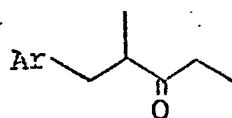
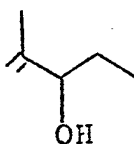
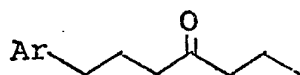
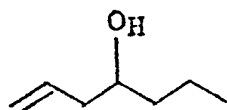
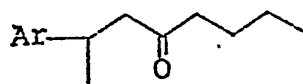
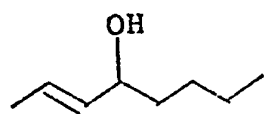
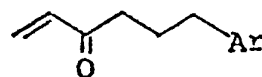
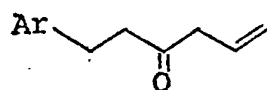
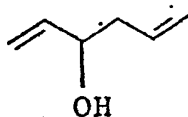
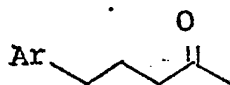
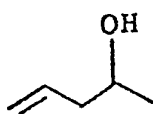
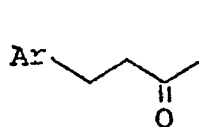
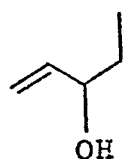
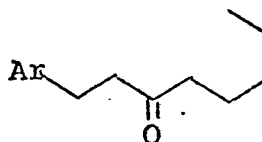
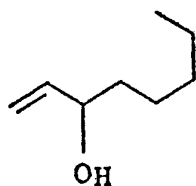
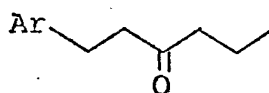
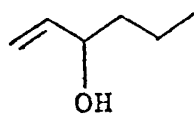
Ausgangsmaterial: Alkohol	Produkte	
		
		

B Ketone

Ausgangsmaterial: Alkohol	Produkte
---------------------------	----------

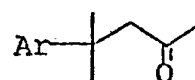
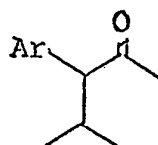
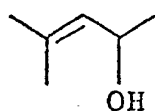
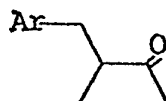
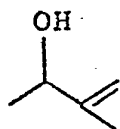
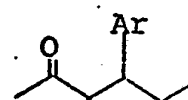
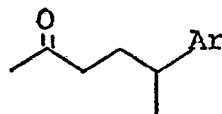
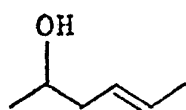
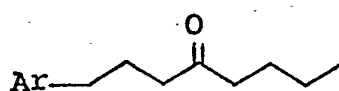
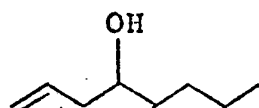
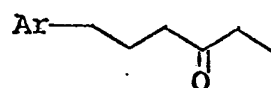
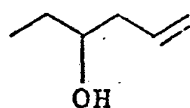
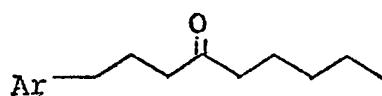
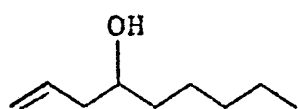
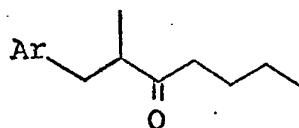
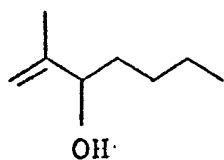
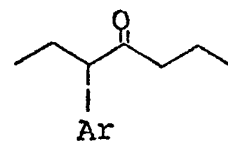
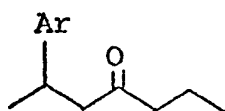
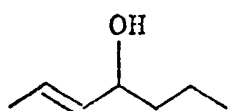
Ausgangsmaterial: Alkohol

Produkte

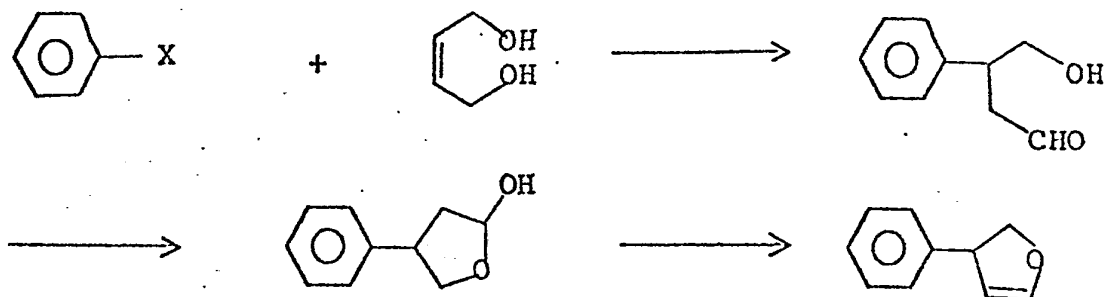


Ausgangsmaterial: Alkohol

Produkte



Wie bereits vorne ausgeführt, ist die Reaktion generell anwendbar und kann sogar auf polyfunktionelle Moleküle ange-



Aus den vorangehenden Tabellen ist ersichtlich, dass, falls die Wanderung der Doppelbindung nicht blockiert wird, Aldehyde und Ketone entstehen, auch wenn beispielsweise mehr als 9 Bindungen das Olefin und die alkoholische Gruppe trennen. Es wurde weiter gefunden, dass der Arylsubstituent sich an beiden Enden der Doppelbindung anlagern kann, üblicherweise aber die Addition an das weniger substituierte Kohlenstoffatom überwiegt. Unter «üblicherweise» wird verstanden, dass in jedem Fall das Produkt stark überwiegt, dass durch Anlagerung des Arylsubstituenten an das weniger substituierte Kohlenstoffatom entsteht.

Die oben aufgezählten Reaktanden werden erfindungsgemäss in Anwesenheit eines geeigneten Palladiumkatalysators, eines geeigneten Lösungsmittels und einer geeigneten Base umgesetzt.

Eine grosse Menge Palladiumsalze, Palladiumkomplexe, oder auch elementares Palladium, können als Katalysatoren Verwendung finden. Beispiele sind PdCl_2 , $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pd}$, $\text{PdCl}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})$, PdI_2 , $\text{Pd}(\text{CN})_2$, PdBr_2 , PdSO_4 , $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$, $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_2$, $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{C}_2\text{H}_5)_3]_2$, $(\text{C}_3\text{H}_5\text{PdCl})_2$, $\text{Pd}(\text{C}_2\text{H}_7\text{O}_2)_2$, $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{C}_4\text{H}_9)_3]_2$ usw.

Die obige Liste der Katalysatoren soll nicht limitierend verstanden werden, es handelt sich dabei vielmehr um bevorzugte Aspekte.

Wie ausgeführt, kann auch elementares Palladium, beispielsweise Palladium aufgebracht auf einem Träger wie Aktivkohle, Aluminiumoxyd, Calciumcarbonat etc. Verwendung finden. Bei Verwendung von metallischem Palladium ist dieses zu Beginn der Umsetzung weniger effizient, die katalytische Aktivität steigt jedoch an, in dem Mass, wie das Metall in Lösung setzt. Zugabe von Komplexbildnern, beispielsweise tertiären Phosphinen, kann diesen Löseprozess fördern.

Solche Komplexbildner können auch die Ausfällung von Palladium verhindern, in den Fällen, wo ein lösliches Palladiumsalz oder ein Palladiumkomplex als Katalysator zum Einsatz gelangen.

Die jeweils bevorzugte Base hängt von einer Zahl von Faktoren ab. Anorganische Carbonate wie NaHCO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , ZnCO_3 , MgCO_3 , und CaCO_3 haben sich beispielsweise als vorteilhaft erwiesen. Besonders bevorzugt sind Natriumbicarbonat und Natriumcarbonat. Ganz speziell bevorzugt ist Natriumbicarbonat, da unter Verwendung dieser Base die höchsten Ausbeuten an Produkt der Formel I erhalten werden. Falls Aryljodide verwendet werden, können auch Amine zum Einsatz gelangen. Geeignete Amine sind insbesondere tertiäre aliphatische Amine wie Triäthylamin, Tripropylamin, Tributylamin, Diisopropyläthylamin, Dicyclohexylmethylamin, Tridodecylamin, Triäthylendiamin, Tetramethyläthylendiamin, N-Äthylmorpholin, Triäthanolamin usw. Im folgenden soll der Begriff «tertiäres Amin» für «tertiäres aliphatisches Amin» stehen.

Falls Arylbromide als Ausgangsmaterialien zum Einsatz gelangen, entstehen bei der blossen Verwendung von tertiären

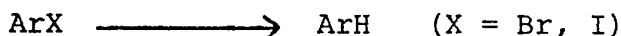
wandt werden. So entstand beispielsweise durch Umsetzung von 2-Buten-1,4-diol mit Jod oder Brombenzol folgendes:

15

Aminen niedrige Ausbeuten, es sei denn, dieses Amin werde in katalytischen Mengen eingesetzt, und ein Überschuss einer anorganischen Base wie beispielsweise Natriumbicarbonat, werde des weiteren zugesetzt.

20

Ein weiterer Vorteil bei der Verwendung von Natriumbicarbonat als Base wurde festgestellt: In den Fällen, wo gewisse Elektronendonatorenguppen wie OH, OCH_3 , usw. im Molekül vorhanden sind, konnte bei Verwendung von tertiärem Amin eine nachweisbare Hydrogenolyse des Arylhalogenids festgestellt werden. Diese Reaktion kann wie folgt dargestellt werden:



30

Die Nebenreaktion kann weitgehend verhindert werden, wenn, wie oben gesagt, Natriumbicarbonat verwendet wird.

35

Es wird als höchst überraschend angesehen, dass Natriumbicarbonat allen andern Basen überlegen ist. So ist beispielsweise nicht erklärlich warum Amine, die so gut bei Verwendung von Jodiden arbeiten, bei Bromiden versagen, dass aber Bicarbonate und – und in kleinerem Ausmass auch Carbonate – für Jodide und Bromide in Frage kommen. Es ist ferner überraschend, dass andere schwache Basen, wie beispielsweise Natriumacetat, schlechte Ausbeuten zeitigen.

40

Die Verwendung eines nichtsauren, aprotischen polaren Lösungsmittels in den Fällen, in denen ein anorganisches Carbonat als Base verwendet wird, ist erforderlich. Solche Lösungsmittel sind insbesondere Hexamethylphosphoramid (HMP), N-Methylpyrrolidon (NMP), Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMAC), Tetramethylharnstoff (TMU) usw. Während wie gesagt, solche aprotische polare Lösungsmittel bevorzugt sind, kommen auch nichtsaure polare aprotische Lösungsmittel wie Äthylenglykol (EG), Propylen glykol (PG) usw. in Frage. Im folgenden soll unter einem nichtsauren polaren Lösungsmittel ein solches verstanden werden, das eine Dielektrizitätskonstante aufweist, die grösser als 20 ist und gegenüber Litmuspapier nicht sauer reagiert.

45

Bei Verwendung von tertiären Aminen als Basen ist üblicherweise ein Lösungsmittel nicht erforderlich. Wahrscheinlich beruht dies darauf, dass das Lösungsmittel im Falle des anorganischen Carbonates dieses letztere in Lösung bringt. Es wurde auch festgestellt, dass Rühren der Lösung während der Reaktion zweckmässig ist.

50

Im Falle der Verwendung von Arylbromiden und anorganischen Carbonaten als Basen ist die Zugabe eines aromatischen oder aliphatischen tertiären Phosphins oder Phosphites angezeigt. Als solche Verbindungen kommen beispielsweise in Frage: Triphenylphosphin $[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]$, bis-1,2-Diphenylphosphinoäthan $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2]$, Tributylphosphin $[\text{P}(\text{C}_4\text{H}_9)_3]$, Tricyclohexylphosphin $[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_{11})_3]$, Triäthylphosphit $\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$, Tributylphosphit $\text{P}(\text{OC}_4\text{H}_9)_3$, Triphenylphosphit $\text{P}(\text{OC}_6\text{H}_5)_3$, usw. Wiederum soll diese Aufzählung beispielhaft, nicht limitierend verstanden werden.

Wahrscheinlich beruht dieser nützliche Effekt der Zugabe eines tertiären Phosphins oder Phosphits darauf, dass das Palladium im nullwertigen Zustand (komplexartig) stabilisiert wird. So ist ja beispielsweise der Komplex $\text{Pd}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ein äusserst potenter Katalysator für die erfindungsgemässe Reaktion. Andere Reagenzien, die komplexierend und stabilisierend auf das Palladium im nullwertigen Zustand wirken, zeigen diesen nützlichen Effekt auch, beispielsweise tertiäre Arsine und tertiäre Antimonverbindungen, usw.

Da die als Ausgangsmaterialien verwendeten Jodide reaktiver sind als die Bromide und stabilere katalytische Zwischenprodukte ergeben, erweist sich die Zugabe von kleinen Mengen Aryljodid nützlich, wenn an und für sich von einem Arylbromid ausgegangen wird. Es kann beispielsweise auch Natriumjodid zu diesem Zweck eingesetzt werden. Es wird vermutet, dass der Palladiumkatalysator durch das Natriumjodid komplexiert wird, da bei Zugabe eben dieses Natriumjodids die Bildung von metallischem Palladium stark abnimmt.

Das Verhältnis der Reaktanden zueinander ist nichtkritisch, das molare Verhältnis von Olefin zu Arylhalogenid kann beispielsweise zwischen 0,1 und 10 liegen, wobei das jeweilige Verhältnis von der in Frage kommenden Reaktion und der Kosten der Reaktanden abhängig sein wird. Ein bevorzugter Bereich ist derjenige zwischen 0,5 und 2.

Das Verhältnis von Lösungsmittel zu Reaktanden liegt vorzugsweise zwischen 0 bis 4 (V/V), es kann aber auch 10 betragen und in gewissen Fällen höher liegen; die obere Grenze ist nichtkritisch. Die Menge Lösungsmittel wird üblicherweise von der verwendeten Base abhängen. Wie schon gesagt, ist kein Lösungsmittel erforderlich, falls tertiäre Amine als Basen zum Einsatz gelangen. Bei anorganischen Carbonaten und Bicarbonaten ist das Verhältnis von Lösungsmittel zu Reaktanden vorzugsweise nicht wesentlich unter 1 (V/V).

Der Palladiumkatalysator wird vorzugsweise in einer Menge von ungefähr 0,01 bis 1 %, bezogen auf das Gewicht der Reaktanden verwendet.

Die bevorzugte Menge Base (Amin, anorganisches Carbonat oder Bicarbonat) entspricht zweckmässigerweise ungefähr dem molaren Äquivalent des Arylhalogenides oder etwas mehr als dieser Menge.

In den Fällen, in denen ein tertiäres Phosphin verwendet wird, beträgt das Verhältnis von Phosphor zu Palladium vorzugsweise 1 bis 10, ganz besonders bevorzugt ist ein Verhältnis von 2:4.

Wiederum sind die Angaben bezüglich Reagenzien, Reaktanden und deren Verhältnisse illustrierend und nichtlimitierend zu verstehen.

Die Effizienz des Palladiumkatalysators ist durch die Zahl der Mole Produkt, die pro Mol Palladium erzeugt werden können, bestimmt. Die Zahl kann erhöht werden, indem der Katalysator nach Abtrennung von den Reaktionsprodukten recycelt wird. Die Separation des Katalysators kann durch Lösungsmittelextraktion, Fällung und Filtration oder noch besser durch Abdestillation der Produkte vom Katalysator bewerkstelligt werden. Da ja die Form des Katalysators nichtkritisch ist, kann er als Metall oder als Komplex, wie beispielsweise als Triphenylphosphinkomplex zurückgewonnen werden. Allerdings muss bei der Verwendung von Triphenylphosphin in Kombination mit dem Palladiumkatalysator darauf geachtet werden, dass beim Aufarbeiten keine Oxidation des Phosphins stattfindet. Falls Oxidation stattfand, wobei Phosphinoxyd entsteht, wird vorzugsweise vor der Wiederverwendung des Katalysators die entsprechende Menge Triphenylphosphin wieder zugegeben.

Natriumbromid und Natriumjodid können ebenfalls aus dem Reaktionsgemisch, beispielsweise durch wässrige Extraktion, abgetrennt werden. Auf diese Weise können diese Salze wiederverwendet werden.

Die Reaktionstemperatur beträgt 80 bis 160°. Vorzugsweise wird aber zwischen 100 und 150 °C gearbeitet.

Man wird üblicherweise bei Atmosphärendruck arbeiten, obschon Unter- oder Überdruck ebenfalls in Frage kommen. Weiter wird vorzugsweise in inerter Atmosphäre, beispielsweise unter einer Stickstoffdecke, Kohlendioxyd, Argon, Helium, usw. gearbeitet. Obschon auch Luft verwendet werden kann, ergeben sich üblicherweise hier doch schlechtere Ausbeuten an gewünschtem Produkt.

Die vorne beschriebene Reaktion ist generell anwendbar auf die Addition von Arylsubstituenten an eine Doppelbindung eines olefinischen Alkohols. Es resultieren Vorteile, wenn in gewissen Fällen die Reaktionsbedingungen den Ausgangsmaterialien oder Produkten angepasst werden.

Beispielsweise ergibt sich, dass bei der Umsetzung von alkylsubstituierten Brombenzolen der Katalysator deaktiviert wird, indem metallisches Palladium ausfällt. Dem kann dadurch entgegengewirkt werden, dass ein Stabilisator für die Organo-palladiumzwischenprodukte zugegeben wird, beispielsweise ein tertiäres Phosphin oder Natriumjodid.

In vielen Fällen hat es sich auch als zweckmässig erwiesen, die Reaktion abubrechen, sobald 100% Konversion des Halogenids stattgefunden hat; in gewissen Fällen ist ein Abbruch auch schon vorher angezeigt. Dadurch wird vermieden, dass durch längere Reaktionszeiten Zerfall des Reaktionsproduktes eintritt. Dies ist insbesondere bei der Reaktion von Allylalkohol und Brombenzol zur Herstellung von Hydratropaldehyd und Phenylpropionaldehyd der Fall. In vielen anderen Fällen ist es weiterhin zweckmässig, die Reaktion bei der niedrigst möglichen Reaktionstemperatur durchzuführen, um einer Zersetzung des Katalysators und der gewünschten Produkte vorzubeugen.

Die beschriebene erfindungsgemässe Reaktion wird vorzugsweise bei der Herstellung von kommerziell wichtigen Produkten angewandt. So ist sie insbesondere bei der Synthese von Riech- und/oder Aromastoffen angezeigt. Solche Riechstoffe sind beispielsweise in «Perfumery and Flavoring Synthetics», P. Z. Bedoukian, zweite Auflage, Elsevier N. Y., 1967, und «Perfume and Flavor Chemicals», S. Arctander, Montclair, N. J. 1969 zusammengestellt. Ganz besonders geeignet ist die erfindungsgemässe Reaktion für die Herstellung von folgenden Riech- und Aromastoffen:

3-(p-t-Butylphenyl)-2-methylpropionaldehyd, aus p-t-Butylbrombenzol und Methallylalkohol; 1-(4-Hydroxyphenyl)-3-butanon (Erdbeerketon), aus p-Bromphenol oder p-Jodphenol und Methylvinylcarbinol; 3-(p-Isopropylphenyl)-2-methylpropionaldehyd (Cyclamenaldehyd), aus p-Isopropylbrombenzol und Methallylalkohol; α -Methyl-3,4-methylen-dioxyhydrozimtaldehyd (Helional) aus 3,4-Methylenedioxybrombenzol und Methallylalkohol; Benzylacetone aus Brombenzol und Methylvinylcarbinol; Phenylpropionaldehyd und Hydratropaldehyd aus Brombenzol und Allylalkohol.

Beispiele

In den folgenden Beispielen sind die Temperaturen in °C angegeben, Abweichungen sind besonders vermerkt. mm bedeutet Millimole.

Beispiel 1 stellt ein typisches Beispiel einer präparativen Reaktion dar. Andere Beispiele wurden auf ähnliche Weise durchgeführt, die Umsetzungen und Ausbeuten wurden jeweils aus gaschromatographischen (GC) Daten unter Verwendung eines internen Standards errechnet. Alle Produkte wurden mittels NMR-, IR- und MS-Daten identifiziert.

Beispiel 1

Herstellung von 3-Phenyl-2-methylpropionaldehyd
Der Palladiumkatalysator (0,80 g PdCl_2) wurde in 200 ml Hexamethylphosphortriamid (HMP) bei 140° unter Rühren

gelöst. Die Lösung wurde abgekühlt, und es wurden 150 g Natriumbicarbonat, 79 g Brombenzol und 54 g Methallylalkohol zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 3 Stunden unter Stickstoffatmosphäre bei 145°, wobei stark gerührt wurde, wurde 3-Phenyl-2-methylpropionaldehyd (Konversion 98%) erhalten. Die Identifikation geschah mittels Gaschromatographie. Das Lösungsmittel (HMP) wurde durch Extraktion mit Wasser entfernt und hierauf das Produkt unter einem Druck von 10 mm Hg destilliert, wobei 52,7 g Aldehyd (73% Ausbeute) erhalten wurden. Die Struktur des reinen Produktes

wurde mittels NMR, MS und Elementaranalyse erhärtet.

Die durch Variation der Base eintretenden Effekte sind in der Tabelle 1 aufgeführt. Es handelt sich hier um die Beispiele 2 bis 20. Aus der Tabelle ist die Überlegenheit von Natriumbicarbonat über andere Basen, insbesondere über tertiäre Amine klar ersichtlich. Diese Überlegenheit ist dann auch weiter hinten aus der Tabelle 2 wiederum ersichtlich. Bei der Tabelle 2 die die Resultate der Beispiele 21–30 wiedergibt, wurden andere Katalysatoren und Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 1
Reaktion von Brombenzol und Methallylalkohol unter Verwendung von $\text{PdOAc}_2 \cdot 2\text{P}\Phi_3$ als Katalysator^a

Beispiel	Base	Amin Katalysator ^b	Temp.	Zeit (h)	Konversion ^c (%)	Ausbeute ^c (%)
2	Aet_3N		130	2	81	Spuren
3	Aet_3N^g		110	5	42	6
4	NaHCO_3	nein	130	2	100	100
5	NaHCO_3	ja	130	2	100	84
6	Na_2CO_3	nein	130	10,5	91	73
7	Na_2CO_3	ja	130	4	99	88
8	$\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	nein	110	10	79	63
9	$\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	ja	110	10	77	54
10	Na_2HPO_4	nein	130	9	46	16
11	Na_2HPO_4	ja	130	9	52	19
12	CaCO_3	nein	130	18	20	2
13	CaCO_3	ja	130	13	56	12
14	MgCO_3	nein	140	10	33	20
15	MgCO_3	ja	140	10	32	28
16	NaOAc	nein	130	6	24	10
17	NaOAc	ja	130	6	37	14
18	$\text{Na}_2\text{HPO}_4^d$	nein	120	2	46 ^e	21
19	$\text{Na}_2\text{HPO}_4^d$	ja	115	3	42 ^e	31
20	NaOMe	nein	80	2	50	Spuren ^f

^a 7,9 g ΦBr (50 mm), 5,4 g  (75 mm), 60 mm Base, 0,1 g PdOAc_2 , 0,24 g $\text{P}\Phi_3$ in 20 ml DMF

^b 0,1 g Aet_3N zugegeben wo angezeigt

^c Konversion von Brombenzol basierend auf der Zugabe eines internen Standards nach Beendigung der Reaktion; Berechnung aus gaschromatographischen Daten

^d 2 ml H_2O zugegeben

^e Konversion nach weiteren 2,5 Stunden unverändert

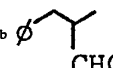
^f Bindung höher molekular Produkte

^g Ohne Lösungsmittel (DMF).

Tabelle 2
Reaktion von Brombenzol (7,9 g) mit Methallylalkohol (5,0 g)^a

Beispiel	Phosphin	Base	Temp.	Zeit (h)	Konversion ^b
21	nein	NaHCO_3	145	3	98
22	nein	NaOAc	145	0,5 ^c	9
23	nein	Na_2CO_3	145	2 ^c	16
24	nein	NBu_3	145	5 1/2	Spuren
25	ja	NaHCO_3	145	2	100
26	ja	Na_2CO_3	145	5	56
27	ja	NBu_3	145	5	9
28	nein	CaCO_3	140	5	Spuren
29	nein	MgCO_3	140	0,5 ^c	9
30	nein	ZnCO_3	140	0,5 ^c	25

^a Verwendung von 60 mm Base, 0,08 g PdCl_2 in 20 ml Hexamethylphosphoramid unter Stickstoff

^b  als hauptsächliches Produkt, daneben Spuren von Biphenyl in allen Fällen

^c Konversion nach längerer Reaktionszeit unverändert.

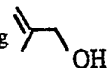
Aus der Tabelle 3 (Beispiele 31–38) ist ersichtlich, dass tertiäre Amine als Basen bei der Reaktion von Jodbenzol mit Methylalkohol, nicht aber bei der Reaktion von Brombenzol mit Methylalkohol geeignet sind. Aus der Tabelle 4, die die

Ergebnisse der Beispiele 39–43 zusammenfasst, ist die Verwendung einiger anorganischen Basen für die Reaktion von Jodbenzol und Methallylalkohol ersichtlich.

5

Tabelle 3
Verwendung von Aminen als Basen bei der Reaktion von Halobenzolen mit Methylalkohol¹

Beispiel	Amin	Halogenid	PPh ₃ ³	Zeit (h)	Temp. °C	Konv. (%)	Ausbeute ⁴ %
31	iPr ₂ NAet	I	0	1	130	97	93
32	Bu ₃ N	I	0	1	130	97	70
33	N(C ₂ H ₅) ₃ N	I	0	5 ^{1/2}	130	50	70
34	 NAet	I	0	2	130	90	77
35	iPr ₂ NAet	Br	0	20	117	19	Spuren
36	iPr ₂ NAet	Br	2	20	119	40	30
37	iPr ₂ NAet ²	Br	2	20	130	25	72
38	Bu ₃ N	Br	0	12	125	42	Spuren

¹ 5,4 g , 0,10 g PdOAc₂, 50 mm Halogenbenzol, 50 mm Base ausser Beispiel 77, wo 25 mm Base

² 20 ml Hexamethylphosphoramid

³ Mole PPh₃ pro Mol PdOAc₂

⁴ Basierend auf der Konversion.

Tabelle 4
Reaktion von Jodbenzol (50 mm) mit Methallylalkohol (75 mm)^a

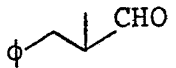
Beispiel	Lösungsmittel ^b	Base	Temp. °C	Zeit (h)	Konversion ^c (%)	Verhältnis  CHO/φφ
39	HMP	NaHCO ₃	130	2,5	98 ^e	14
40	HMP ^d	NaHCO ₃	130	3	92	15
41	HMP	NaOAc	150	5	80 ^f	8
42	HMP ^d	NaOAc	140	7	75	8
43	NMP	NaHCO ₃	130	2	100	22

^a 60 mm Base, 0,08 PdCl₂ in 20 ml Lösungsmittel unter Stickstoff

^b HMP = Hexamethylphosphoramid, NMP = N-Methylpyrrolidinon

^c Konversion von Jodbenzol ex. GC

^d 0,35 g Triphenylphosphin zugegeben

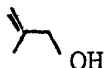
^e Ausbeute an  CHO = 60%

^f Konversion nach weiteren 4 Stunden bei 150 °C unverändert.

Die in der Tabelle 5 zusammengestellten Beispiele 44–50 illustrieren den Lösungsmittelleffekt.

Tabelle 5
Lösungsmittelleffekt bei der Umsetzung von Brombenzol und Methallylalkohol^a

Beispiel	Temp.	Zeit (h)	Lösungsmittel ^b	Katalysator	Konversion (%)
44	140	4	DMF	PdCl ₂	40
45	100	1	DMF	PdCl ₂	40
46	120	5	DMF	PdOAc ₂	98
47	140	0,5	EG	PdCl ₂	38
48	100	2,0	EG	PdCl ₂	40
49	120	5	DG	PdCl ₂	0
50	110	4	NMP	PdOAc ₂	98 ^c

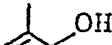
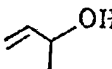
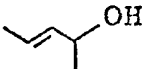
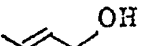
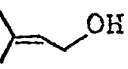
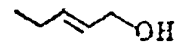
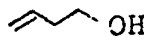
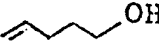
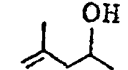
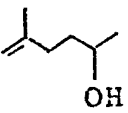
^a 7,9 g C₆H₅Br, 5,4 g , 5,0 g NaHCO₃, 0,24 g P(C₆H₅)₃, 45 Millimole Palladiumkatalysator und 20 ml Lösungsmittel

^b DMF = Dimethylformamid, EG = Äthylenglykol, DG = Diglym, NMP = N-Methylpyrrolidinon

^c Ausbeute 97%.

Die Tabellen 6 und 7 (Beispiele 51–69) illustrieren die bei der Variation des ungesättigten Alkoholes erhaltenen Ergebnisse.

Tabelle 6
Reaktion von Jodbenzol (50 m Mole) mit ungesättigten Alkoholen^a (75 m Mole)

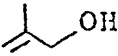
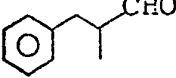
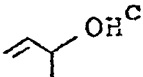
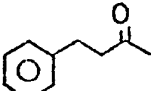
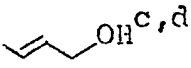
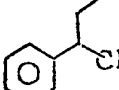
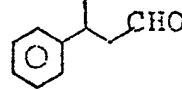
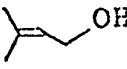
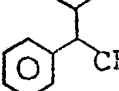
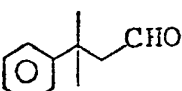
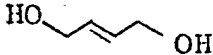
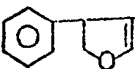
Beispiel	Alkohol	Zeit (h)	Konversion (%)	Produkte, Ausbeuten (%)
51		2	100	 CHO, 19 (10 ^c);  CHO 81 (23 ^c)
52		4	100	 CHO (100 ^b)
53		2	100	 (89 ^b)
54		20	99	 , 20;  , 80/50 ^c)
55		1	100	 CHO, 31 (24 ^c);  CHO
56		10	72	 CHO, 23;  CHO, 48 69 (61 ^c)
57		0,5	95	
58		2	100	 CHO 23 (12) ^c  CHO 77 (30) ^c
59		2	98	 CHO 23  CHO 77
60		12	52	
61		5	58	
62		4	93	 CHO und 23  CHO 72

^a 60 m Mole NaHCO₃ und 80 mg PdCl₂ in 20 ml N-Methylpyrrolidinon bei 130 °C

^b Ausbeute gemäss internem Standard (GC)

^c Ausbeute durch Isolierung.

Tabelle 7
Reaktion von Brombenzol (50 m Mole) mit Allylalkohol (75 m Mole)^a

Beispiel	Alkohol	Zeit (h)	Konversion (%)	Produkte, Ausbeuten (%)
63		4	100	 (86 ^b)
64		2	100	 (63 ^e)
65		1,5	93	 31 (21 ^e);  69 (45 ^e)
66		4	100	 29;  42
67		2	100	

^a 60 m Mole NaHCO₃, 80 mg PdCl₂, und 350 mg PΦ₃, (P/Pd=3) in 20 ml Hexamethylphosphoramid bei 140 °C

^b Ausbeute gemäss internem Standard (GC)

^c Enthält 180 mg [(C₆H₅)₂PCH₂]₂

^d In N-Methylpyrrolidinon

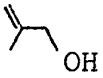
^e Ausbeute durch Isolierung.

Tabelle 8 illustriert die Variation des Arylhalogenides (Beispiele 70–81) Beispiele 77, 78 und 79 illustrieren den Vorteil von Natriumcarbonat über tertiäres Amin.

Tabelle 8
Reaktionen von Arylhalogeniden mit Methallylalkohol^a

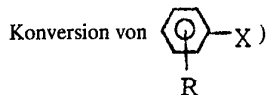


Beispiel	R	X	Temp.	Zeit (h)	Konversion (%)	Ausbeute ^b (%)
68	4-COOAet ^c	Br	130	0,7	100	82
69	4-CHO	Br	130	7	100	57
70	4-CN	Br	130	4	79	52
71	2-CH ₃	I	140	0,7	100	77
72	4-OCH ₃	I	125	16,5	100	61
73	4-OH	I	130	2,5	100	42
74	4-NO ₂	I	130	5,5	100	50
75	3,4-OCH ₂ O ^e	Br	135	4	80	49 ^d
76	3,4-OCH ₂ O ^{e,f}	Br	135	4	80	52 ^d
77	3,4-OCH ₂ O ^{e,g}	Br	135	4	100	^h
78	4-tBu	I	130	6	100	95 ^d
79	4-tBu ⁱ	Br	130	4 1/2	52	32 ^d

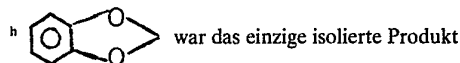
^a 50 mm Arylhalogenid, 75 mm , 60 mm NaHCO₃, 0,45 mm PdCl₂ (+0,9 mm P(C₆H₅)₃ falls X=Br),

20 ml LM (NMP falls nicht anders angegeben)

^b Isolierte Ausbeute basierend auf 100%iger Konversion

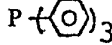
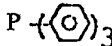
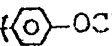
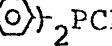
^c LM = HMP^d Ausbeute gemäss Gaschromatographie unter Verwendung eines internen Standards (basierend auf 100%iger

5

^c LM = DMF^f 60 mm NaCHO₃ + 1 mm Pr₃N^g 60 mm Pr₃Nⁱ 0,45 mm PdOAc₂, 1,35 mm P(C₆H₅)₃, 1,5 mm iPr₂NAet und 30 ml DMF.

Die Tabellen 9 und 10 exemplifizieren die Synthese des kommerziell wichtigen 3-(p-t-Butylphenyl)-2-methylpropionaldehyds (Beispiele 82–101).

Tabelle 9
Beispiele betr. Reaktion zwischen p-t-Butylbrombenzol und Methallylalkohol

Beispiel	Temp. °C	Zeit (h)	Katalysator	Additiv ²	LM ³	Konversion ⁶ (%)
80	130	2	PdCl ₂		HMP	8
81	130	5	PdCl ₂	NaI	HMP	40
82	130	2	PdCl ₂	NaI	NMP	24
83	130	4	PdCl ₂		HMP	47
84	130	18	Pd(CN) ₂		DMAC	40
85	110	18	PdCl ₂		DMAC	20
86	110	4	PdI ₂		DMAC	22
87	130	24	PdCl ₂	P-() ₃	DMAC	50
88	130	24	PdI ₂	P-() ₃	DMAC	58
89	130	8	PdCl ₂	P(cyclo C ₆ H ₁₁) ₃	DMAC	26
90	130	8	PdCl ₂	P-() ₃	NMP	14
91	130	18	PdCl ₂	[() ₂ PCH ₂] ₂	DMAC	18
92	110	4	PdOAc ₂	NaI	HMP	76 ⁴
93	110	4	PdOAc ₂	NaI	HMP	86 ⁵

¹ 5,4 g , 5 g NaHCO₃, 0,45 m Mole Kat. 20 ml LM und, für die Beispiele 82–84, 94 und 95, 10,6 g  für die Beispiele 85–93, 9 g -Br und 2 g -I

² 2,5 g NaI für die Beispiele 82, 83, 94 und 95, 1,8 m Mole Phosphin (B. 89–92) und 0,9 mm Phosphin (B. 93)

³ Für die Abkürzungen siehe den Text

⁴ 40 ml LM (Ausbeute 79%)

⁵ 60 ml LM (Ausbeute 96%)

⁶ Konversion des -Br ex. GC-Daten unter Verwendung eines internen Standards.

Tabelle 10
Weitere Beispiele der Reaktion zwischen p-t-Butylbrombenzol und Methallylalkohol^a

Beispiel	LM vol. ml	NaI ^c	Temp. °C	Zeit (h)	Konversion (%)	Ausbeute ^e (%)
94	20	0,33	110	6	19	
95	40	0,33	110	4	76	79
96	60	0,33	110	4	86	96
97	40	0,33 ^d	110	4	77	75
98	40 ^b	0,33	110	3	34	
99	40	0,67	110	2	60	

^a 50 mm -Br, 60 mm NaHCO₃, 75 mm , 0,5 mm PdOAc₂ in Hexamethylphosphorimid als LM unter Stickstoff

^b Enthaltend 5% H₂O

^c Mole/Mol -Br

^d 0,1 g Inhibitor (BHT)

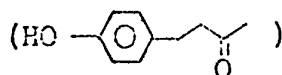
^e Berechnet unter Verwendung eines internen Standards (GC) und basierend auf der Konversion des -Br.

Die folgenden Beispiele illustrieren die vorteilhafte Arbeitsweise der Zugabe einer katalytischen Menge eines Amins

in Anwesenheit von Natriumbicarbonat bei der Synthese von tertiären Alkoholen.

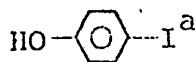
Beispiel 100 und 101

Die Tabelle 11 illustriert den Vorteil von Bicarbonat über tertiäres Amin bei der Herstellung von Himbeerketon



ausgehend von Jodbenzol.

Tabelle 11
Himbeerketon aus



Beispiel	Base	Temp. °C	Zeit (h)	Konversion (%)	Ausbeuten ^d %	C ₆ H ₅ OH
108	Ac ₃ N ^b	110	4	92	39	48
109	NaHCO ₃ /Ac ₃ N	120	3 ¹ / ₂	87	89	2

^a 50 mm HO-C₆H₄-X, 75 mm , 0,10 g PdOAc₂, 120 °C unter N₂

^b 5,2 g Ac₃N

^c 0,1 g Ac₃N und 5,0 g NaHCO₃ in 20 ml Dimethylacetamid

^d Basierend auf der Konversion von HO-C₆H₄-I (GC, interner Standard).

Beispiel 102

0,1 g Palladiumacetat, 0,48 g Triphenylphosphin, 8,7 g 4-Bromphenol und 5,4 g Methylvinylcarbinol wurden unter Stickstoffatmosphäre 2¹/₂ Stunden auf 120° erhitzt. Als Reaktionsprodukt entstand gemäss gaschromatographischer Analyse Himbeerketon.

Beispiel 103

0,1 g Palladiumacetat, 0,48 g Triphenylphosphin, 8,7 g 4-Bromphenol und 5,4 g Methallylalkohol wurden unter Stickstoffatmosphäre 1¹/₂ Stunden bei 130 °C gerührt. Gemäss gaschromatographischer Analyse handelte es sich bei dem Reaktionsprodukt um 3-p-Hydroxy-phenyl-2-methyl-propionaldehyd.

Beispiel 104

0,1 g Palladiumacetat und 0,24 g Triphenylphosphin wurden in 20 ml N-Methylpyrrolidinon gelöst. Es wurden 5,0 g Natriumbicarbonat, 10,0 g 4-Bromacetophenon und 5,4 g Methylvinylcarbinol zugegeben und das Gemisch unter Stickstoffatmosphäre 1¹/₂ Stunden bei 120 °C gehalten. Die Konversion von 4-Bromacetophenon in das 4-(p-Acetylphenyl)-2-butanon betrug 100%.

Beispiel 105

0,1 g Palladiumacetat und 2,5 g Natriumjodid wurden in 60 ml Hexamethylphosphoramid gelöst. 10,0 g p-Bromcumol, 5,4 g Methallylalkohol und 5,0 g Natriumbicarbonat wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Stickstoffatmosphäre auf 110 °C erhitzt. Es wurde gerührt und nach 11 Stunden 93%ige Konversion des p-Bromcumols in Cyclamenaldehyd festgestellt (Ausbeute 80%). [Konversion und Ausbeute aus gaschromatographischen Daten unter Verwendung eines internen Standards errechnet].

Beispiel 106

0,1 g Palladiumacetat, 10,2 g Jodbenzol, 4,4 g Allylalkohol und 6,0 g Triäthylamin wurden unter Rühren und Stickstoffatmosphäre auf 100 °C erhitzt. Nach einer Stunde Reaktionszeit

hatte sich das Jodbenzol zu 97% umgesetzt, und man erhielt 27% 3-Phenylpropanal und 13% Hydratropaldehyd.

Beispiel 107

0,1 g Palladiumacetat, 10,2 g Jodbenzol, 4,4 g Allylalkohol und 9,3 g Tributylamin wurden zusammen mit 20 ml Diphenyläther als Lösungsmittel und 2 g Tridecan als internem Standard erhitzt. Nach 45 Minuten Reaktionszeit bei 135° hatte sich das Jodbenzol zu 91% umgesetzt, und es wurden 62% 3-Phenylpropanal und 13% Hydratropaldehyd, basierend auf der Konversion des Ausgangsmaterials, erhalten.

Beispiel 108

0,1 g Palladiumacetat, 0,36 g Triphenylphosphin, 7,9 g Brombenzol, 0,2 g Diisopropyläthylamin, 4,4 g Natriumbicarbonat und 20 ml N-Methylpyrrolidinon wurden unter Rühren und Stickstoffatmosphäre auf 140 °C erhitzt. Als interner Standard wurden 2 g Tridecan zugegeben. 4,4 g Allylalkohol wurden innert 25 Minuten nach und nach zugegeben; es wurden 13% Hydratropaldehyd und 36% Phenylpropionaldehyd (basierend auf der eingesetzten Menge Brombenzol) erhalten.

Beispiel 109

Beispiel 120 wurde wiederholt, aber das Natriumbicarbonat durch 5,4 g Natriumcarbonat ersetzt und der Allylalkohol innert 58 Minuten bei 120 °C zugesetzt. Die Ausbeute an Hydratropaldehyd betrug 16%, diejenige des Phenylpropionaldehyds 35%, immer berechnet auf Brombenzol.

Beispiel 110

0,08 g Palladiumchlorid und 0,22 g Triäthylphosphit wurden in 20 ml Hexamethylphosphoramid gelöst. Man gab 7,9 g Brombenzol, 5,4 g Methallylalkohol und 5 g Natriumbicarbonat zu und erhitzte das Reaktionsgemisch unter Rühren und Stickstoffatmosphäre auf 145 °C. Nach 5 Stunden hatte sich das Brombenzol zu 96% in 3-Phenyl-2-methylpropionaldehyd umgesetzt.

Beispiel 111

Beispiel 123 wurde wiederholt, jedoch 0,41 g Triphenylphosphit an Stelle des Triäthylphosphits verwendet. Nach 2 Stunden Reaktionszeit bei 130 °C und 3 weiteren Stunden bei 145 °C wurde gemäss gaschromatographischer Analyse eruiert, dass sich das Brombenzol zu 35% umgesetzt hatte, wobei 3-Phenyl-2-methylpropionaldehyd entstand.

Beispiel 112

0,1 g Palladiumacetat und 0,24 g Triphenylphosphin wurden in 20 ml Dimethylacetamid gelöst und 10,6 g 4-Acetoxybrombenzol, 5,4 g Methylvinylcarbinol und 5 g Natriumbicarbonat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Stick-

stoffatmosphäre und Rühren bei 120° gehalten, bis 100%ige Konversion des Arylbromids festgestellt wurde; das Reaktionsprodukt war 4-(p-Acetylphenyl)-2-butanon.

Beispiel 113

0,1 g Palladiumacetat und 0,16 g Triphenylphosphin wurden in 20 ml Tetramethylharnstoff die 7,9 g Brombenzol und 5,4 g Methallylalkohol enthielten, gelöst. Man gab 5 g Natriumbicarbonat zum Gemisch und erhitzt dieses unter Stickstoffatmosphäre auf 120 °C. Nach 5 Stunden waren, basierend auf einer 92igen 4igen Konversion des Brombenzols, 77% 3-Phenyl-2-methyl-propionaldehyd entstanden.