(19) Bureau voor de Industriële Eigendom Nederland

(11) **1017138**

(12) C **OCTROOI**[20]

(21) Aanvrage om octrooi: **1017138**

(22) Ingediend: **18.01.2001**

(51) Int.Cl.[7]
C07B37/04, C07C67/30

(41) Ingeschreven:
22.07.2002

(47) Dagtekening:
22.07.2002

(45) Uitgegeven:
02.09.2002 I.E. 2002/09

(73) Octrooihouder(s):
DSM N.V. te Heerlen.

(72) Uitvinder(s):
Andreas Hendrikus Maria de Vries te Maastricht
Johannes Gerardus de Vries te Maastricht

(74) Gemachtigde:
Drs. W.C.R. Hoogstraten c.s. te 6160 MA Geleen.

(54) **Werkwijze voor een homogeen gekatalyseerde C-C koppelingsreactie.**

(57) De uitvinding betreft een werkwijze voor het uitvoeren van een homogeen gekatalyseerde C-C koppelingsreactie tussen een optioneel gesubstitueerde (hetero)aromatische broomverbinding en een tweede reactant, die gekozen wordt uit de groep van olefinen waarin ten minste één van de substituenten aan de olefinische sp^2-koolstofatomen een waterstofatoom is, en de groep van organoboorverbindingen met de formule $Ar\text{-}B(OR^1)\text{-}OR^2$, waarbij Ar staat voor een optioneel gesubstitueerde (hetero)arylgroep en R^1 en R^2 elk onafhankelijk H of een alkylgroep voorstellen of samen met de O-atomen waaraan ze gebonden zijn en het B-atoom een ring vormen met 2-5 C-atomen, in aanwezigheid van een aprotisch dipolair oplosmiddel en een base, waarbij als palladiumkatalysator een palladiumzout zonder ligand wordt toegepast en de reactie wordt uitgevoerd bij een verhouding tussen de hoeveelheid palladium aanwezig in het palladiumzout en de optioneel gesubstitueerde (hetero)aromatische broomverbinding tussen 0,00001 en 0,1 mol%.
Bij voorkeur bevat de optioneel gesubstitueerde (hetero)aromatische broomverbinding ten minste één heteroatoom gekozen uit N, O en S. De tweede reactant is bij voorkeur een optioneel gesubstitueerd, alifatisch olefine met 2-5 koolstofatomen, een olefine gesubstitueerd met een carboxygroep, een carboxyester, een nitril, een optioneel gesubstitueerde amidogroep, een nitrogroep of een gehalogeneerde koolwaterstof. In een andere uitvoeringsvorm is de tweede reactant bij voorkeur een arylboorzuur. Als aprotisch dipolair oplosmiddel wordt bij voorkeur dimethylformamide of N-methylpyrrolidinon gekozen.

NL C 1017138

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

WERKWIJZE VOOR EEN HOMOGEEN GEKATALYSEERDE C-C KOPPELINGSREACTIE

De uitvinding betreft een werkwijze voor het uitvoeren van een homogeen gekatalyseerde C-C koppelingsreactie tussen een optioneel gesubstitueerde (hetero)aromatische broomverbinding en een tweede reactant, die gekozen wordt uit de groep van olefinen waarin ten minste één van de substituenten aan de olefinische sp^2-koolstofatomen een waterstofatoom is, en de groep van organoboorverbindingen met de formule $Ar\text{-}B(OR^1)\text{-}OR^2$, waarbij Ar staat voor een optioneel gesubstitueerde (hetero)arylgroep en R^1 en R^2 elk onafhankelijk H of een alkylgroep voorstellen of samen met de O-atomen waaraan ze gebonden zijn en het B-atoom een ring vormen met 2-5 C-atomen, in aanwezigheid van een palladiumkatalysator, een aprotisch dipolair oplosmiddel en een base.

Homogeen gekatalyseerde C-C koppelingsreacties zijn bekend uit de literatuur. Voorbeelden van dergelijke reacties zijn aryleringen van olefinen en aryl-aryl-koppelingen, die worden beschreven in bijvoorbeeld "Metal-catalyzed Cross-coupling reactions", F. Diederich and P.J. Stang Eds., Wiley-VCH, Weinheim, 1998, Hoofdstuk 2 en 3. In de praktijk ligt in deze C-C koppelingsreacties de molaire verhouding tussen de hoeveelheid palladium en de optioneel gesubstitueerde (hetero)aromatische broomverbinding meestal tussen 1 en 3 mol% en zijn één of meer liganden aanwezig, die worden toegepast om de neerslag van metallisch palladium te voorkomen. Onder ligand wordt in het kader van de uitvinding dan ook verstaan een verbinding die wordt toegepast met als doel het palladium in oplossing te houden. Voorbeelden van in de praktijk toegepaste liganden worden genoemd in bijvoorbeeld "Metal-catalyzed Cross-coupling reactions", F. Diederich and P.J. Stang Eds., Wiley-VCH, Weinheim, 1998, Hoofdstuk 2 en 3. Veel gebruikte liganden zijn fosfines.

In W.A. Herrmann, V.P.W. Bohm and C.-P. Reisinger, J. Organomet.Chem., 576 (1999), p. 23-41 wordt de recente ontwikkeling van palladacycles beschreven. Palladacycles worden als palladiumkatalysatoren in C-C-koppelingsreacties toegepast bij relatief lage verhoudingen tussen de hoeveelheid palladium en de optioneel gesubstitueerde (hetero)aromatische

1017138

broomverbinding, namelijk tussen 0,0001 en 2 mol%. Palladacycles worden bereid uit een palladiumzout en liganden, bijvoorbeeld o-tolylfosfine, tris(2,4-di-tert-butyl)fosfiet of een benzylische thioether, en dienen dus te worden beschouwd als een combinatie van katalysator en ligand.

Een nadeel van bovenstaande werkwijzen is dat deze kostbaar zijn. De gebruikte liganden zijn in veel gevallen duur en kunnen na de C-C-koppelingsreactie de opwerking van het reactiemengsel bemoeilijken. Daarnaast worden ten opzichte van de hoeveelheid substraat doorgaans grote hoeveelheden katalysator toegepast, hetgeen de katalysatorkosten verhoogt en de opwerking van het reactiemengsel kan bemoeilijken. Voor het bereiden van met name palladacycles zijn veelal bewerkelijke methoden noodzakelijk.

Het doel van de uitvinding is een goedkope, eenvoudige en commercieel aantrekkelijke werkwijze te verschaffen voor homogeen gekatalyseerde C-C koppelingsreacties met een optioneel gesubstitueerde (hetero)aromatische broomverbinding.

Dit wordt volgens de uitvinding bewerkstelligd door als palladiumkatalysator een palladiumzout zonder ligand toe te passen en de reactie uit te voeren bij een verhouding van de hoeveelheid palladium aanwezig in het palladiumzout en de optioneel gesubstitueerde (hetero)aromatische broomverbinding tussen 0,00001 en 0,1 mol%.

Onder de hoeveelheid palladium aanwezig in het palladiumzout wordt in het kader van de uitvinding verstaan de hoeveelheid palladiumionen aanwezig in het totaal toegevoegde palladiumzout.

Verrassenderwijs is gebleken is dat met behulp van deze eenvoudige werkwijze, waarin geen ligand en slechts heel weinig palladiumzout wordt gebruikt, dusdanig gunstige resultaten worden behaald, dat een goedkoop proces kan worden ontwikkeld dat in de praktijk eenvoudig op te schalen is en derhalve bij uitstek geschikt is voor commerciële toepassingen. Verrassenderwijs is gebleken dat, ondanks de afwezigheid van ligand, de palladiumkatalysator gedurende de reactie niet of nauwelijks neerslaat. Verrassenderwijs blijkt de activiteit van de palladiumkatalysator zodanig hoog te zijn dat de werkwijze volgens de uitvinding geschikt kan worden toegepast in C-C-koppelingsreacties met optioneel gesubstitueerde (hetero)aromatische broomverbindingen, die relatief goedkoop zijn. Dit is met name verrassend, omdat van dergelijke broomverbindingen bekend is dat zij veel minder reactief zijn dan de veel

duurdere overeenkomstige jodiumverbindingen.

In de werkwijze volgens de uitvinding wordt een optioneel gesubstitueerde (hetero)aromatische broomverbinding gesubstitueerd door een olefine of een organoboorverbinding.

Geschikte voorbeelden van (hetero)aromatische groepen waarvan de broomverbinding is afgeleid zijn fenyl, naftyl, pyridyl, pyrrolyl, chinolyl, isochinolyl, furyl, thienyl, benzofuryl, indenyl, pyrimidinyl, pyrazolyl en imidazolyl. De (hetero)aromatische groep kan optioneel gesubstitueerd zijn met één of meerdere substituenten, in principe alle substituenten die inert zijn onder de gegeven reactiecondities. Geschikte voorbeelden van dergelijke substituenten zijn een alkylgroep met bijvoorbeeld 1 tot 20 koolstofatomen, bijvoorbeeld een methyl-, ethyl-, isobutyl of trifluormethylgroep; een alkenylgroep met bijvoorbeeld 2 tot 20 koolstofatomen; een (hetero)arylgroep met bijvoorbeeld 1 tot 50 koolstofatomen; een carboxylgroep; een alkyl- of arylcarboxylaatgroep met bijvoorbeeld 2 tot 50 koolstofatomen; een formylgroep; een alkanoyl- of aroylgroep met bijvoorbeeld 2 tot 50 koolstofatomen; een carbamoylgroep; een N-gesubstitueerde alkyl- of arylcarbamoylgroep met bijvoorbeeld 2 tot 50 koolstofatomen; een aminogroep; een N-gesubstitueerde alkyl- of arylaminogroepen met bijvoorbeeld 1 tot 50 koolstofatomen; een formamidogroep; een alkyl- of arylamidogroep met bijvoorbeeld 2 tot 50 koolstofatomen; een hydroxygroep; een alkoxy- of aryloxygroep met bijvoorbeeld 1 tot 50 koolstofatomen; cyano; nitro; halogeen en een alkyl- of arylthiogroep met bijvoorbeeld 1 tot 50 koolstofatomen.

In het bijzonder bleek de werkwijze volgens de uitvinding verrassenderwijs ook toepasbaar te zijn op verbindingen waarvan de optioneel gesubstitueerde (hetero)aromatische broomverbinding ten minste één heteroatoom gekozen uit N, O en S bevat. Geschikte voorbeelden van dergelijke verbindingen zijn broomacetofenonen, bijvoorbeeld 4-broomacetofenon; broompyridines, bijvoorbeeld 3-broompyridine; broombenzonitrillen, bijvoorbeeld 2-broombenzonitril of 4-broombenzonitril; broombenzaldehydes, bijvoorbeeld 2-broombenzaldehyde of 4-broombenzaldehyde; broomnitrobenzenen, bijvoorbeeld 4-broomnitrobenzeen; 2-broom-6-methoxynaftaleen en broomanisolen, bijvoorbeeld 4-broomanisool. Deze verbindingen vertonen een goede activiteit in de werkwijze volgens de uitvinding. Dit is verrassend, omdat de optioneel gesubstitueerde (hetero)aromatische broomverbinding in de werkwijze volgens de

uitvinding in zeer grote overmaat aanwezig is ten opzichte van de palladiumkatalysator en er verwacht werd dat deze verbinding door de aanwezigheid van één of meer heteroatomen als katalysatorgif zou optreden.

In een uitvoeringsvorm van de uitvinding wordt als tweede reactant een olefine toegepast met formule (1)

$$R^3R^4C=CHR^5 \qquad (1)$$

waarin R^3, R^4 en R^5 elk onafhankelijk van elkaar te kiezen zijn in functie van het gewenste eindproduct en zowel electronstuwende, electronzuigende als electronneutrale groepen kunnen voorstellen. Geschikte keuzes voor R^3, R^4 en R^5 zijn: waterstof; een alkylgroep met bijvoorbeeld 1 tot 20 koolstofatomen, bijvoorbeeld een methyl-, ethyl-, of trifluormethylgroep; een alkenylgroep met bijvoorbeeld 2 tot 20 koolstofatomen; een (hetero)arylgroep met bijvoorbeeld 1 tot 50 koolstofatomen; een carboxylgroep; een alkyl- of arylcarboxylaatgroep met bijvoorbeeld 2 tot 50 koolstofatomen; een formylgroep; een alkanoyl- of aroylgroep met bijvoorbeeld 2 tot 50 koolstofatomen; een carbamoylgroep; een N-gesubstitueerde alkyl- of arylcarbamoylgroep met bijvoorbeeld 2 tot 50 koolstofatomen; een aminogroep; een N-gesubstitueerde alkyl- of arylaminogroepen met bijvoorbeeld 1 tot 50 koolstofatomen; een formamidogroep; een alkyl- of arylamidogroep met bijvoorbeeld 2 tot 50 koolstofatomen; een alkoxy- of aryloxygroep met bijvoorbeeld 1 tot 50 koolstofatomen; cyano; nitro; halogeen en een alkyl- of arylthiogroep met bijvoorbeeld 1 tot 50 koolstofatomen.

Bij voorkeur is één van de drie substituenten R^3, R^4, R^5 waterstof, met meer voorkeur zijn twee van de drie substituenten waterstof.

Geschikte voorbeelden van olefinen met formule (1) zijn alifatische alkenen, bijvoorbeeld etheen, propeen, 1-buteen, 2-buteen, 1,3-butadieen en 1-deceen; acrylzuren, bijvoorbeeld acrylzuur, en methacrylzuur; zouten van acrylzuren, bijvoorbeeld natriumacrylaat; acrylaat esters, bijvoorbeeld methylacrylaat, n-butylacrylaat, t-butylacrylaat, 2-ethyl-hexylacrylaat, benzylacrylaat, methylmethacrylaat, en n-butylmethacrylaat; acroleine; acroleine-dimethylacetaal; olefinische nitrillen, bijvoorbeeld acrylonitril en methacrylonitril; olefinische amiden, bijvoorbeeld acrylamide en N,N-dimethylacrylamide; maleaten, bijvoorbeeld di-n-butylmaleaat; aromatische alkenen, bijvoorbeeld styreen, 2-vinylnaftaleen, 4-vinylanisool, 4-vinylaniline, 4-vinylbenzaldehyde, 4-

vinylbenzoëzuur en 4-vinylpyridine; olefinische ethers, bijvoorbeeld cyclohexylvinylether; 3-buteenzuur; 1-vinylacetamide; 1-vinylformamide; vinylacetaat; 1-vinyl-2-pyrrolidon; 1-vinyl-2-caprolactam; vinyltrimethylsilaan en natrium zout van vinylsulfonzuur. Ook optioneel gesubstitueerde cyclische olefinen, bijvoorbeeld cyclohexeen, indeen en cycloocteen, waarbij R^3 en R^4, R^3 en R^5 of R^4 en R^5 uit formule (1) samen met de koolstofatomen waaraan ze gebonden zijn een ringstructuur vormen, zijn olefinen die geschikt kunnen worden toegepast in de werkwijze volgens de uitvinding. Bij voorkeur worden optioneel gesubstitueerde alifatische olefinen met 2-5 koolstofatomen of olefinen gesubstitueerd met een carboxygroep, een carboxyester, een nitril, een optioneel gesubstitueerde amidogroep, een nitrogroep of een gehalogeneerde koolwaterstof toegepast.

In een andere uitvoeringsvorm van de uitvinding wordt als tweede reactant een organoboorverbinding toegepast met de formule Ar-B(OR^1)-OR^2, waarbij Ar staat voor een optioneel gesubstitueerde (hetero)arylgroep en R^1 en R^2 elk onafhankelijk H of een alkylgroep voorstellen of samen met de O-atomen waaraan ze gebonden zijn en het B-atoom een ring vormen met 2-5 C-atomen. Bij voorkeur wordt een optioneel gesubstitueerde (hetero)arylboorzuur toegepast. Geschikte voorbeelden van (hetero)arylgroepen en substituenten zijn dezelfde als hierboven genoemd voor de (hetero)aromatische broomverbinding. Geschikte (hetero)arylboorzuren zijn bijvoorbeeld fenylboorzuur en p-tolylboorzuur.

De C-C koppelingsreactie wordt in de werkwijze volgens de uitvinding uitgevoerd in aanwezigheid van een palladiumzout zonder ligand. Elk willekeurig palladiumzout kan als katalysator gebruikt worden, bijvoorbeeld een palladiumcarboxylaat, bijvoorbeeld het goedkope $Pd(OC(O)CH_3)_2$ of $Pd(OC(O)C_6H_5)_2$, een palladiumhalide, bijvoorbeeld $PdCl_2$, $PdBr_2$ of PdI_2, of een natriumpalladiumhalide, bijvoorbeeld Na_2PdCl_4 of Na_2PdCl_6.

De verhouding tussen palladium berekend als de hoeveelheid palladium in het palladiumzout, en de optioneel gesubstitueerde (hetero)aromatisch broomverbinding ligt tussen 0,00001 en 0,1 mol%, bij voorkeur tussen 0,0001 en 0,05 mol%, met meer voorkeur tussen 0,0005 en 0,02 mol%.

Geschikte oplosmiddelen die kunnen worden toegepast in de werkwijze volgens de uitvinding zijn aprotische dipolaire oplosmiddelen, bijvoorbeeld dimethyl formamide (DMF), dimethylaceetamide (DMA),

1-methylpyrrolidinon (NMP), dimethylsulfoxide (DMSO) of acetonitril. In specifieke gevallen kunnen reactanten en/of producten als oplosmiddel fungeren.

De C-C koppelingsreactie wordt in de werkwijze volgens de uitvinding uitgevoerd in aanwezigheid van een base. Voorbeelden van geschikte basen worden genoemd in bijvoorbeeld "Metal-catalyzed Cross-coupling reactions", F. Diederich and P.J. Stang Eds., Wiley-VCH, Weinheim, 1998, Hoofdstuk 2 en 3. De base wordt bij voorkeur gekozen uit de groep van tertiaire amines, pyridines, alkalimetaalacetaten, -hydroxides, -alkoxydes, -fosfaten, -carbonaten, en -waterstofcarbonaten. Met meer voorkeur wordt gekozen voor NaOAc, KOAc, K_2CO_3, Na_2CO_3, $CaCO_3$, K_3PO_4, $NaHCO_3$ of trialkylamines, waarin de alkylgroepen elk onafhankelijk van elkaar bij voorkeur 1 tot 20, in het bijzonder 1 tot 10 koolstofatomen bevatten, bijvoorbeeld triethylamine, tri(n-butyl)amine, methyldiisopropylamine of methyldicyclohexylamine.

De werkwijze volgens de uitvinding kan worden toegepast in ~~aanwezigheid van één of meer additieven, die gebruikelijk zijn in dergelijke~~ reacties en genoemd worden in bijvoorbeeld "Metal-catalyzed Cross-coupling reactions", F. Diederich and P.J. Stang Eds., Wiley-VCH, Weinheim, 1998, Hoofdstuk 2 en 3. Additieven die bijvoorbeeld kunnen worden toegepast zijn fase-transferkatalysatoren, bijvoorbeeld quaternaire ammoniumzouten, in het bijzonder tetrabutylammoniumchloride- of bromide, triethylbenzylammoniumbromide, trioctylbenzylammoniumchloride, tetrapropylammoniumbromide, of tetraethylammoniumchloride, en carbonylverbindingen, bijvoorbeeld (α)-diketonen, in het bijzonder 1,2-cyclohexaandion, α-hydroxyketonen, bijvoorbeeld 2-hydroxycyclohexanon, alifatische aldehyden en benzochinon.

De temperatuur waarbij de C-C koppelingsreactie wordt uitgevoerd is niet bijzonder kritisch. De optimale temperatuur kan door de vakman eenvoudig bepaald worden voor zijn specifieke reactiesysteem. Bij voorkeur ligt de reactietemperatuur tussen 25 en 250°C, met meer voorkeur tussen 50 en 175°C.

De uitvinding wordt verder toegelicht aan de hand van de voorbeelden.

1017

Voorbeelden

Definities

C_{einde} = aantal mol product dat aan het einde van de reactie gevormd is.
D_0 = aantal mol optioneel gesubstitueerde (hetero)aromatische broomverbinding aan het begin van de reactie.
D_e = aantal mol optioneel gesubstitueerde (hetero)aromatische broomverbinding aan het eind van de reactie.

Opbrengst = C_{einde}/D_0 * 100 %
Conversie = $(D_0-D_e)D_0$ * 100 %
Selectiviteit = (opbrengst/conversie) * 100 %

Voorbeeld I

C-C koppelingsreactie van 4-broomacetofenon en n-butylacrylaat

In een Schlenkvat van 50 ml werden afgewogen: NaOAc (OAc staat voor $OC(O)CH_3$) (2,46 g, 30 mmol) en 4-broomacetofenon (3,03 g, 15,2 mmol). Na toevoeging van 27 ml 1-methylpyrrolidinon (NMP) en een magnetische roerder werd het Schlenkvat afgesloten met een rubber septum. Onder stikstofatmosfeer werd vervolgens al roerende m.b.v. een injectiespuit toegevoegd: $Pd(OAc)_2$ (0,4 mg; 0,0018 mmol, 0,012 mol% t.o.v. 4-broomacetofenon), opgelost in 3 ml NMP en dihexylether (328 mg, 1,76 mmol) als interne standaard voor GC-analyse. Het reactiemengsel werd verwarmd. Bij 100°C werd m.b.v. een injectiespuit n-butylacrylaat (3,78 g, 29,5 mmol) toegevoegd. Het reactiemengsel werd op de reactietemperatuur gebracht (130°C) en de conversie werd gevolgd door onderwerping van getrokken monsters aan GC-analyse. Na 120 minuten bedroeg de conversie 95% en de selectiviteit 96%.

Voorbeeld II

C-C koppelingsreactie van 3-broompyridine en n-butylacrylaat

In een Schlenkvat van 50 ml werd NaOAc (2,46 g, 30 mmol) afgewogen. Na toevoeging van 27 ml NMP en een magnetische roerder werd het Schlenkvat afgesloten met een rubber septum. Onder stikstof atmosfeer werd

vervolgens al roerende m.b.v. een injectiespuit toegevoegd: 3-broompyridine (2,57 g, 16,3 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,4 mg ; 0,0018 mmol, 0,011 mol% t.o.v. 3-broompyridine), opgelost in 3 ml NMP en dihexylether (355,4 mg, 1,91 mmol) als interne standaard voor GC-analyse. Het reactiemengsel werd verwarmd en bij 100°C werd m.b.v. een injectiespuit n-butylacrylaat (3,53 g, 26,2 mmol) toegevoegd. Het reactiemengsel werd op de reactietemperatuur gebracht (130°C) en de conversie werd gevolgd door GC-analyse van getrokkken monsters. Na 21,5 uur bedroeg de conversie 94% en de selectiviteit 95%.
Na afkoelen werd het reactiemengsel uitgegoten in 150 ml water en geëxtraheerd met 80 ml tolueen. De waterlaag werd nogmaals geëxtraheerd met 50 ml tolueen. De gezamenlijke organische laag werd gewassen met water (3 maal 125 ml), verzadigde waterige NaCl oplossing (1 maal 150 ml), gedroogd m.b.v. Na_2SO_4, en gefiltreerd over Celite. Het anorganische materiaal werd gewassen met tolueen (1 maal 150 ml) en het filtraat werd m.b.v. een filmverdamper ingedikt. ^1H NMR van de lichtoranje vloeistof (3,6 g) toonde het koppelingsproduct en spoortjes van de uitgangsstof en dihexylether.

Voorbeeld III tot XVIII

C-C koppelingsreactie van verschillende arylbromides en n-butylacrylaat

In een geautomatiseerde syntheserobot werden 16 reactievaatjes elk gevuld met NaOAc (270 mg, 3,3 mmol) afgesloten met een septum en geïnertiseerd met stikstof. Vervolgens werd aan elk reactievaatje 1,5 ml NMP en dihexylether (0,501 mmol) toegevoegd. 16 verschillende arylbromides (2,0 mmol elk) werden onafhankelijk opgelost in steeds 2,0 ml NMP en toegevoegd aan de reactievaatjes (1 arylbromide per reactievaatje). Aan elk reactievaatje werd 0,25 ml (0,05 mol% t.o.v. het arylbromide) van de katalysatoroplossing (4,0 mg $Pd(OAc)_2$ in 5 ml NMP) toegevoegd en alle reactievaten werden verwarmd naar 130 °C. Bij 125 °C werd aan elk reactievaatje 2,44 mmol n-butylacrylaat toegevoegd. Van elk reactievaatje werd na 1, 2, 5, 15, en 40 uur een 0,1 ml monster genomen. Alle monsters werden verdund met aceton en geanalyseerd m.b.v. GC.

Resultaten:

Binnen 1 uur waren de volgende arylbromides voor > 95% omgezet met > 90% selectiviteit naar het trans-koppelingsproduct: 4-broombenzonitril, 2-broombenzonitril, 4-broombenzaldehyde, 4-broomnitrobenzeen, en 4-

broomacetofenon.
Binnen 2 uur waren de volgende arylbromides voor > 95% omgezet met > 90% selectiviteit naar het trans-koppelingsproduct: 4-broombifenyl, 9-broomfenanthreen, 1-broomnaftaleen, en 2-broom-6-methoxynaftaleen.
Binnen 5 uur waren de volgende arylbromides voor > 95% omgezet met > 90% selectiviteit naar het trans-koppelingsproduct: 2-broombenzaldehyde en 4-broomanisool.
Binnen 15 uur waren de volgende arylbromides voor > 95% omgezet met > 90% selectiviteit naar het trans-koppelingsproduct: broombenzeen, 2-broombifenyl, en 3-broompyridine.
Binnen 40 uur waren de volgende arylbromides voor > 95% omgezet met > 90% selectiviteit naar het trans-koppelingsproduct: 3-broomtolueen en 4-broombenzoezuur.

Voorbeeld XIX

C-C koppelingsreactie van 4-broomacetofenon en n-butylacrylaat op 2,5 liter-schaal

In een 3 liter dubbelwandige reactor wordt onder stikstof ingezet: $Pd(OAc)_2$ (30,4 mg, 0,135 mmol, 0,0099 mol% t.o.v. 4-broomacetofenon), 2 liter NMP, 4-broomacetofenon (272 g, 1,36 mol), en NaOAc (152 g, 1,85 mol). Het reactiemengsel wordt verwarmd tot 110 °C en op die temperatuur wordt begonnen met het portiegewijs toevoegen van n-butylacrylaat (300 g, 2,34 mol, in ca. 1 uur). Het mengsel wordt ondertussen doorverwarmd naar 140 °C. Binnen 30 minuten na alle n-butylacrylaat te hebben toegevoegd is de conversie > 99% (GC-analyse). Na afkoelen tot ca. 80 °C werd het reactiemengsel uitgegoten in 1000 g ijs en geëxtraheerd met 800 ml tolueen. De waterlaag werd nogmaals geëxtraheerd met tolueen (3 x 400 ml). De gezamenlijke organische laag werd gewassen met water (3 x 250 ml), verzadigde waterige NaCl oplossing (2 x 150 ml), gedroogd m.b.v. Na_2SO_4, en gefiltreerd. Het filtraat werd m.b.v. een filmverdamper ingedikt tot 420 g en m.b.v. GC geanalyseerd. De opbrengst aan gekoppeld product bedroeg 98%.

Voorbeeld XX

C-C koppelingsreactie van 3-broompyridine en n-butylacrylaat op 2,5 liter-schaal

In een 3 liter dubbelwandige reactor werd onder stikstof ingezet:

$Pd(OAc)_2$ (152 mg, 0,68 mmol, 0,049 mol% t.o.v. 3-broompyridine), 2 liter NMP, 3-broompyridine (220 g, 1,39 mol), en NaOAc (152 g, 1,85 mol). Het reactiemengsel werd verwarmd tot 110° en op die temperatuur werd begonnen met het portiegewijs toevoegen van n-butylacrylaat (300 g, 2,34 mol, in ca. 1 uur). Het mengsel werd ondertussen doorverwarmd naar 140°C. Na 22 uur reactie is de conversie > 99% (GC-analyse). Na afkoelen tot ca. 80°C werd het reactiemengsel uitgegoten in 1000 g ijs en geëxtraheerd met 800 ml tolueen. De waterlaag werd nogmaals geëxtraheerd met tolueen (3 keer 400 ml). De gezamenlijke organische laag werd gewassen met water (3 maal 250 ml), verzadigde waterige NaCl oplossing (2 maal 150 ml), gedroogd m.b.v. Na_2SO_4, en gefiltreerd. Het filtraat werd m.b.v. een filmverdamper ingedikt tot 409 g en m.b.v. GC geanalyseerd. De opbrengst aan gekoppeld product bedroeg 87%.

Voorbeeld XXI

C-C koppelingsreactie van 3-broompyridine en t-butylacrylaat

In een Schlenkvat van 100 ml werden $Pd(OAc)_2$ (3,5 mg; 0,0156 mmol, 0,044 mol% t.o.v. 3-broompyridine) en NaOAc (3,8 g, 48,3 mmol) afgewogen. 50 ml NMP en een magnetische roerder werden toegevoegd en het Schlenkvat werd afgesloten met een rubber septum. Onder stikstofatmosfeer werd vervolgens al roerende m.b.v. een injectiespuit 3-broompyridine (5,51 g, 34,9 mmol) toegevoegd. Het reactiemengsel werd verwarmd en bij 100°C werd m.b.v. een injectiespuit t-butylacrylaat (7,4 gr, 57,8 mmol) toegevoegd. Het reactiemengsel werd op de reactietemperatuur gebracht (130°C) en de conversie werd gevolgd door GC-analyse van getrokken monsters. Na 18 uur was de conversie > 95%.

Voorbeeld XXII

C-C koppelingsreactie van 4-broomacetofenon en 2-indenylboorzuur

In een Schlenkvat van 50 ml werden afgewogen: K_2CO_3 (260 mg, 1,88 mmol), 4-broomacetofenon (205 mg, 1,03 mmol) en 2-indenylboorzuur (190 mg, 1,19 mmol). 5 ml NMP en een magnetische roerder werden toegevoegd en het Schlenkvat werd afgesloten met een rubber septum. Onder stikstof atmosfeer werd vervolgens al roerende m.b.v. een injectiespuit toegevoegd: 0,1 ml (0,05 mol% t.o.v. 4-broomacetofenon) van de katalysator oplossing (5,5 mg $Pd(OAc)_2$ in 4 ml NMP) en dihexylether (257,5 mg, 1,38 mmol). Het

reactiemengsel werd verwarmd tot 75 °C. Binnen 5 uur was de conversie 95% en de selectiviteit 90%.

Voorbeeld XXIII

C-C koppelingsreactie van 2-broombenzonitrile en p-tolylboorzuur

In een Schlenkvat van 50 ml werden afgewogen: K_2CO_3 (250 mg, 1,82 mmol), 2-broombenzonitrile (182 mg, 1,0 mmol) en p-tolylboorzuur (150 mg, 1,1 mmol). 5 ml NMP en een magnetische roerder werden toegevoegd en het Schlenkvat werd afgesloten met een rubber septum. Onder stikstof atmosfeer werd vervolgens al roerende m.b.v. een injectiespuit toegevoegd: 0,1 ml (0,01 mol% t.o.v. 2-broombenzonitrile) van de katalysator oplossing (24,8 mg $Pd(OAc)_2$ in 100 ml NMP). Het reactiemengsel werd verwarmd tot 110 °C. Na 16 uur was de conversie 80%, en de selectiviteit 92%.

CONCLUSIES

1. Werkwijze voor het uitvoeren van een homogeen gekatalyseerde C-C koppelingsreactie tussen een optioneel gesubstitueerde (hetero)aromatische broomverbinding en een tweede reactant, die gekozen wordt uit de groep van olefinen, waarin ten minste één van de substituenten aan de olefinische sp^2-koolstofatomen een waterstofatoom is, en de groep van organoboorverbindingen met de formule $Ar\text{-}B(OR^1)\text{-}OR^2$, waarbij Ar staat voor een optioneel gesubstitueerde (hetero)arylgroep en R^1 en R^2 elk onafhankelijk H of een alkylgroep voorstellen of samen met de O-atomen waaraan ze gebonden zijn en het B-atoom een ring vormen met 2-5 C-atomen, in aanwezigheid van een palladiumkatalysator, een aprotisch dipolair oplosmiddel en een base, met het kenmerk, dat als palladiumkatalysator een palladiumzout zonder ligand wordt toegepast en dat de reactie wordt uitgevoerd bij een verhouding tussen de hoeveelheid palladium aanwezig in het palladiumzout en de optioneel gesubstitueerde (hetero)aromatische broomverbinding tussen 0,00001 en 0,1 mol% .
2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de optioneel gesubstitueerde (hetero)aromatische broomverbinding ten minste één heteroatoom bevat gekozen uit N, O en S.
3. Werkwijze volgens conclusies 1 of 2, met het kenmerk, dat de tweede reactant een optioneel gesubstitueerd, alifatisch olefine met 2-5 koolstofatomen is.
4. Werkwijze volgens conclusies 1 of 2, met het kenmerk, dat de tweede reactant een olefine gesubstitueerd met een carboxygroep, een carboxyester, een nitril, een optioneel gesubstitueerde amidogroep, een nitrogroep of een gehalogeneerde koolwaterstof is.
5. Werkwijze volgens één der conclusies 1 en 2, met het kenmerk, dat de tweede reactant een arylboorzuur is.
6. Werkwijze volgens één der conclusies 1-5, met het kenmerk, dat de verhouding tussen de hoeveelheid palladium aanwezig in het palladiumzout en de optioneel gesubstitueerde (hetero)aromatische broomverbinding tussen 0,0005-0,02 mol% ligt.
7. Werkwijze volgens één der conclusies 1-6, met het kenmerk, dat het

aprotische dipolaire oplosmiddel gekozen wordt uit dimethylformamide en N-methylpyrrolidinon.

8. Werkwijze volgens één der conclusies 1-7, met het kenmerk, dat tevens een fase-transferkatalysator wordt toegepast.

9. Werkwijze volgens één der conclusies 1-8, met het kenmerk, dat tevens een carbonylverbinding wordt toegepast.

SAMENWERKINGSVERDRAG (PCT)

RAPPORT BETREFFENDE NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

IDENTIFICATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE	KENMERK VAN DE AANVRAGER OF VAN DE GEMACHTIGDE 4350 NL
Nederlands aanvraag nr. 1017138	Indieningsdatum 18 januari 2001
	Ingeroepen voorrangsdatum
Aanvrager (Naam) DSM N.V.	
Datum van het verzoek voor een onderzoek van internationaal type	Door de Instantie voor Internationaal Onderzoek (ISA) aan het verzoek voor een onderzoek van internationaal type toegekend nr. SN 36771 NL

I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven)

Volgens de internationale classificatie (IPC)

Int. Cl.7: C07B37/04 C07C67/343 C07C69/738 C07D213/55 C07C253/30

II. ONDERZOCHTE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte minimum documentatie

Classificatiesysteem	Classificatiesymbolen
Int. Cl.7:	C07B C07C C07D

Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen

III. ☐ **GEEN ONDERZOEK MOGELIJK VOOR BEPAALDE CONCLUSIES** (opmerkingen op aanvullingsblad)

IV. ☐ **GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING** (opmerkingen op aanvullingsblad)

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek
NL 1017138

A. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP
IPC 7 C07B37/04 C07C67/343 C07C69/738 C07D213/55 C07C253/30

Volgens de Internationale Classificatie van octrooien (IPC) of zowel volgens de nationale classificatie als volgens de IPC.

B. ONDERZOCHTE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte miminum documentatie (classificatie gevolgd door classificatiesymbolen)
IPC 7 C07B C07C C07D

Onderzochte andere documentatie dan de mimimum documentatie, voor dergelijke documenten, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen

Tijdens het internationaal nieuwheidsonderzoek geraadpleegde elektronische gegevensbestanden (naam van de gegevensbestanden en, waar uitvoerbaar, gebruikte trefwoorden)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie °	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
X	WALLOW T I ET AL: "HIGHLY EFFICIENT AND ACCELERATED SUZUKI ARYL COUPLINGS MEDIATED BY PHOSPHINE-FREE PALLADIUM SOURCES" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, deel 59, nr. 17, 1994, bladzijden 5034-5037, XP002030761 ISSN: 0022-3263 bladzijde 5034, rechter kolom, regel 3 - regel 7 claims 1-13 Tabel 1, ingang 11-15 ---	1-9
X	DE 197 12 388 A (STUDIENGESELLSCHAFT KOHLE MBH) 1 Oktober 1998 (1998-10-01) samenvatting voorbeelden 35,39,44,45 --- -/--	1-9

[X] Verdere documenten worden vermeld in het vervolg van vak C.

[X] Leden van dezelfde octrooifamilie zijn vermeld in een bijlage

° Speciale categorieën van aangehaalde documenten

"A" document dat de algemene stand van de techniek weergeeft, maar niet beschouwd wordt als zijnde van bijzonder belang

"E" eerder document, maar gepubliceerd op de datum van indiening of daarna

"L" document dat het beroep op een recht van voorrang aan twijfel onderhevig maakt of dat aangehaald wordt om de publikatiedatum van een andere aanhaling vast te stellen of om een andere reden zoals aangegeven

"O" document dat betrekking heeft op een mondelinge uiteenzetting, een gebruik, een tentoonstelling of een ander middel

"P" document gepubliceerd voor de datum van indiening maar na de ingeroepen datum van voorrang

"T" later document, gepubliceerd na de datum van indiening of datum van voorrang en niet in strijd met de aanvrage, maar aangehaald ter verduidelijking van het principe of de theorie die aan de uitvinding ten grondslag ligt

"X" document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet als nieuw worden beschouwd of kan niet worden beschouwd op inventiviteit te berusten

"Y" document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet worden beschouwd als inventief wanneer het document beschouwd wordt in combinatie met één of meerdere soortgelijke documenten, en deze combinatie voor een deskundige voor de hand ligt

"&" document dat deel uitmaakt van dezelfde octrooifamilie

Datum waarop het nieuwheidsonderzoek van internationaal type werd voltooid	Verzenddatum van het rapport van het nieuwheidsonderzoek van internationaal type
8 Oktober 2001	

Naam en adres van de instantie	De bevoegde ambtenaar
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Diederen, J

1

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek
NL 1017138

C.(Vervolg). VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie °	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
X	REETZ M T ET AL: "A New Catalyst System for the Heck Reaction of Unreactive Aryl Halides" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, DE, deel 37, nr. 4, 1998, bladzijden 481-483, XP002160618 ISSN: 0570-0833 tabel 1 bladzijde 482, rechter kolom, alinea 2 -bladzijde 483, linker kolom, alinea 3	1-9
X	REETZ, M.T., WESTERMANN, E.: "Phosphane free palladium catalyzed coupling reactions: the decisive role of Pd nanoparticles" ANGEW. CHEM. INT. ED., deel 39, nr. 1, 3 Januari 2000 (2000-01-03), bladzijden 165-8, XP002179534 bladzijde 165, rechter kolom, alinea 2 - alinea 3 bladzijde 167, linker kolom, alinea 3 -rechter kolom, alinea 3 "We assume - colloid." bladzijde 166, regel 9 - regel 13	1-9
X	REETZ M T ET AL: "Suzuki and Heck Reactions Catalyzed by Preformed Palladium Clusters and Palladium/Nickel Bimetallic Clusters" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, deel 37, nr. 26, 24 Juni 1996 (1996-06-24), bladzijden 4499-4502, XP004029050 ISSN: 0040-4039 bladzijde 4499 bladzijde 4501, alinea 2 - alinea 3 tabel 1	1-9
X	REETZ M T ET AL: "A Highly Active Phosphine-free Catalyst System for Heck Reactions of Aryl Bromides" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, deel 39, nr. 46, 12 November 1998 (1998-11-12), bladzijden 8449-8452, XP004139440 ISSN: 0040-4039 tabel 1 bladzijde 8451, alinea 1 - alinea 4	1-9

-/--

1

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek
NL 1017138

C.(Vervolg). VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie °	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
X	MEHNERT ET AL.: "Palladium-grafted mesoporous MCM-41 material as heterogeneous catalyst for Heck reactions" CHEM. COMMUN., 1997, bladzijden 2215-6, XP002179535 het gehele document	1-9
X	BELLER M ET AL: "First palladium-catalyzed Heck reactions with efficient colloidal catalyst systems" JOURNAL OF ORGANOMETALLIC CHEMISTRY, ELSEVIER-SEQUOIA S.A. LAUSANNE, CH, deel 520, nr. 1, 9 Augustus 1996 (1996-08-09), bladzijden 257-259, XP004036483 ISSN: 0022-328X tabel 1 bladzijde 259, linker kolom, regel 9 - regel 23	1-9
A	JEFFERY: "Highly stereospecific palladium-catalyzed vinylation of vinylic halides under solid-liquid phase transfer conditions" TETRAHEDRON LETTERS, deel 26, nr. 22, 1985, bladzijden 2667-70, XP002179536 het gehele document	1
A	BUMAGIN ET AL.: "Palladium-catalyzed phenylation and vinylaton" BULL. ACAD. SCI. USSR DIV. CHEM. SCI. (ENGL. TRANSL.), deel 39, nr. 11, 1990, bladzijde 2426 XP002179537 het gehele document	1

1

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

Informatie over leden van dezelfde octrooifamilie

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek
NL 1017138

In het rapport genoemd octrooigeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)		Datum van publicatie
DE 19712388 A	01-10-1998	DE	19712388 A1	01-10-1998
		WO	9842644 A1	01-10-1998
		EP	0970028 A1	12-01-2000