

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

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
29. Januar 2015 (29.01.2015)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2015/011032 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07F 9/50 (2006.01) C07C 231/12 (2006.01)
C07F 15/00 (2006.01) C07C 233/15 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2014/065463

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. Juli 2014 (18.07.2014)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
13177583.5 23. Juli 2013 (23.07.2013) EP

(71) Anmelder: **BAYER CROPSCIENCE AG** [DE/DE];
Alfred-Nobel-Str. 50, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder: **DOCKNER, Michael**; Mozartstr. 2, 50674
Köln (DE). **RODEFELD, Lars**; Am Scherfenbrand 110 A,
51375 Leverkusen (DE). **HEINRICH, Jens, Dietmar**; Am
Plattenbusch 6, 51381 Leverkusen (DE).

(74) Anwalt: **BIP PATENTS**; c/o Bayer Intellectual Property
GmbH, Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim am Rhein
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,

BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

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

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

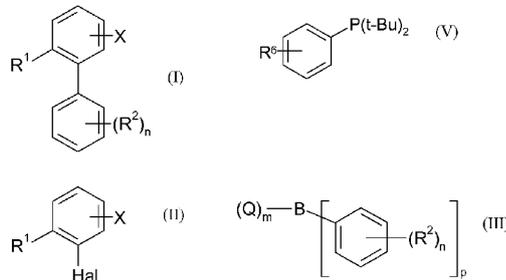
— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: IMPROVED PROCESS FOR PREPARING CHLORINATED BIPHENYLANILIDES AND BIPHENYLANILINES

(54) Bezeichnung : VERBESSERTES VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CHLORIERTEN BIPHENYLANILIDEN
UND BIPHENYLANILINEN



(57) Abstract: The present invention relates to a process for preparing substituted biphenylanilides of the formula I in which R¹ is selected from a protected amino group, NO₂, NH₂ and NHR³, in which a compound of the formula II is reacted in the presence of a base and of a palladium salt, in the presence of a phosphine ligand of the formula (V) as complex ligand or a salt thereof, in a solvent, with an organoboron compound of the formula (III), in which all the substituents are as defined in the description.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung substituierter Biphenylanilide der Formel I, worin R¹ ausgewählt ist aus einer geschützten Aminogruppe, NO₂, NH₂ und NHR³, bei dem man eine Verbindung der Formel II, in Gegenwart einer Base und eines Palladiumsalzes in Anwesenheit eines Phosphinliganden der Formel (V) als Komplexliganden oder einem Salz hiervon in einem Lösungsmittel, mit einer Organoborverbindung der Formel (III), worin alle Substituenten wie in der Beschreibung definiert sind, umsetzt.



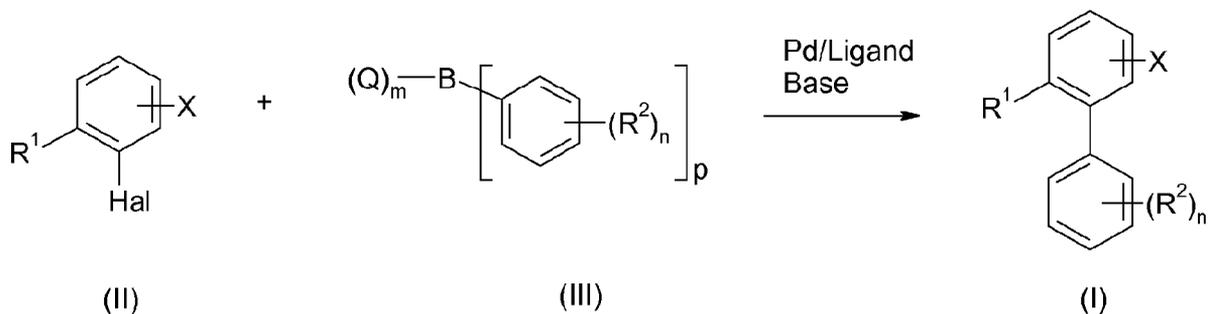
WO 2015/011032 A1

Verbessertes Verfahren zur Herstellung von chlorierten Biphenylaniliden und Biphenylanilinen

Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von halogenierten Biphenylaniliden und Biphenylanilinen durch Suzuki-Kupplung von Brom- oder Jodaniliden bzw. Brom- oder Jodanilinen mit chlorierten Organoborverbindungen. Biphenylanilide und Biphenylaniline dienen als Vorstufen zur
5 Herstellung von Pflanzenschutzmitteln mit fungizider Wirkung.

Durch Palladium katalysierte Kreuzkupplung halogenierter Aromaten der Formel (II) mit Organoborverbindungen der Formel (III) gewinnt man nach WO 2006/092429, WO 2007/138089 und WO 2009/135598 sowohl halogenierte Biphenylaniline als auch halogenierte Biphenylanilide der
10 allgemeinen Formel (I) nach dem folgenden Schema 1.

10 Schema 1



wobei die Substituenten wie folgt definiert sind:

- X ist Wasserstoff, Fluor oder Chlor;
- 15 Hal ist Halogen
- R^1 ist ausgewählt aus einer geschützten Aminogruppe, NO_2 , NH_2 und NHR^3 ;
- R^2 ist ausgewählt aus Cyano, Nitro, Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkenyl, C_1-C_6 -Alkynyl, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Haloalkyl, $(C_1-C_6$ -Alkyl)Carbonyl und Phenyl;
- R^3 ist ausgewählt aus Wasserstoff, $-CH_2-(C=O)CH_3$, C_1-C_8 -Alkyl, C_1-C_8 -Alkenyl, C_1-C_8 -Alkynyl
20 und C_6-C_{18} -Aryl
- n ist ausgewählt aus 1, 2 und 3,
- p ist ausgewählt aus 1, 2, 3 und 4 und

Q ist ausgewählt aus Hydroxyl, F, Cl, Br, I, C₁₋₄-Alkyl-, C₆₋₁₀-Aryl-, C₁₋₄-Alkoxy- und C₆₋₁₀-Aryloxy, C₁₋₄-Alkoxy Resten, die zusammen mit dem Boratom, an welches sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, der mit C₁₋₄-Alkyl-Resten substituiert sein kann

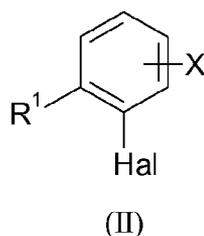
und die Verbindungen der Formel (III) unterschiedliche Organoborverbindungen umfassen.

5 Als Liganden für die im obigen Schema dargestellte Suzuki-Reaktion kommen unsubstituierte und substituierte Trialkyl- oder Triarylphosphine zur Anwendung. Darüber hinaus eignen sich nach WO 2001/042197 auch Dialkylarylphosphine als Liganden. Die Auswahl möglicher Phosphinliganden wird von WO 2004/052939, S. 34f um Phosphine erweitert, bei denen einer der Reste am Phosphor aus einem biphenylischen Grundgerüst besteht.

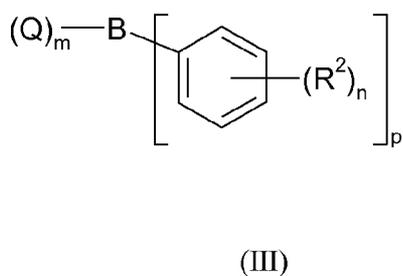
10 Stehen in der allgemeinen Formel (II) die Substituenten

Hal für Brom oder Iod, und

X für Wasserstoff, Fluor oder Chlor,



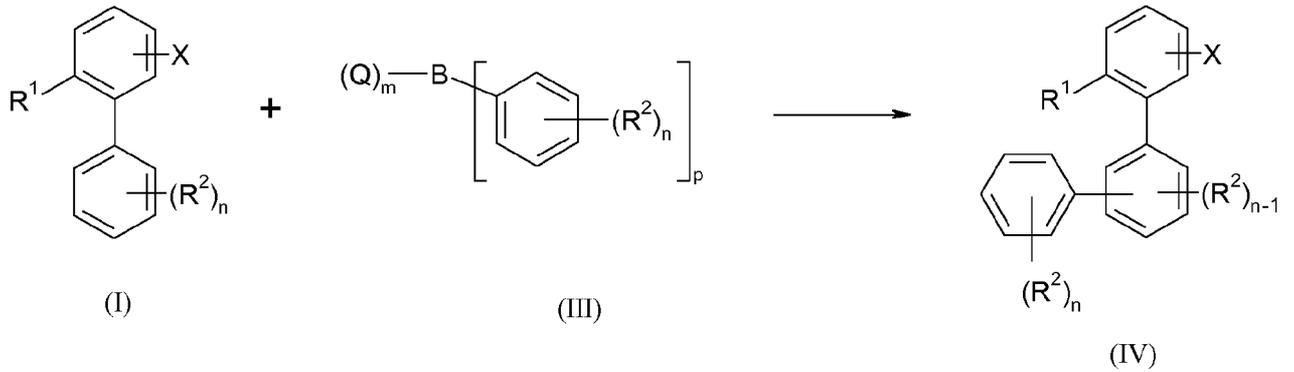
und der Substituent R² in der allgemeinen Formel (III) für Chlor,



15

so reagiert unter den Bedingungen der Suzuki-Reaktion gebildetes, chloriertes Biphenylanilid bzw. Biphenylanilin mit Borverbindungen der allgemeinen Formel (III) weiter zu Triarylen der allgemeinen Formel (IV) und seinen höheren Homologen (Schema 2). Daraus resultiert ein Ausbeuteverlust an dem gewünschten Biphenylanilid bzw. Biphenylanilin der allgemeinen Formel (I).

20 Schema 2



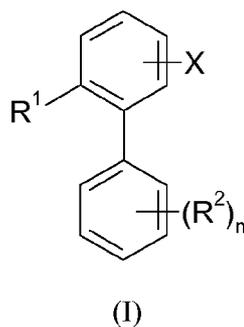
In welchem Ausmaß diese Folgereaktion stattfindet, bestimmt im Wesentlichen der in der Reaktion eingesetzte Phosphinligand.

- 5 WO 2004/052939 beschreibt die Verwendung von biphenylischen Phosphinen und Di(tert.-butyl)phenylphosphin, die die Suzuki-Reaktion von den im Vergleich zu Arylbromiden weniger reaktiven Arylchloriden mit Phenylboronsäuren selbst unter sehr milden Bedingungen katalysieren. Es ist in einem solchen Fall davon auszugehen, dass Triaryle in einem merklichen Ausmaß gebildet werden.
- 10 Durch die Einführung einer Schutzgruppe am Stickstoffatom gelingt es nach WO 2009/135598, den Anteil an Triarylen zu vermindern. In der Suzuki-Reaktion können sowohl Trialkyl- als auch Triarylphosphine eingesetzt werden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, einen Liganden zu finden, der Triaryle nicht oder in einem sehr geringen Maß entstehen lässt und so einen wirtschaftlicheren Zugang zu chlorierten

- 15 Biphenylaniliden bzw. Biphenylanilinen ermöglicht.

Die Aufgabe wird überraschend gelöst durch ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von chlorierten Biphenylaniliden und Biphenylanilinen der Formel (I)



wobei die Substituenten wie folgt definiert sind:

- 20 X ist ausgewählt aus Wasserstoff, Fluor und Chlor;

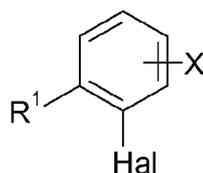
R¹ ist ausgewählt aus einer geschützten Aminogruppe, NO₂, NH₂ und NHR³;

R² ist Chlor;

R³ ist ausgewählt aus Wasserstoff, -CH₂-(C=O)CH₃, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkenyl, C₁-C₈-Alkynyl und C₆-C₁₈-Aryl.

5 n ist ausgewählt aus 1, 2 und 3,

durch Umsetzung von Halogenaromaten der allgemeinen Formel (II)



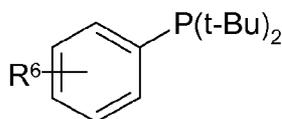
(II) ,

worin

Hal ausgewählt ist aus Brom und Jod; und X und R¹ wie oben definiert sind,

- 10 in Gegenwart einer Base und eines Palladium Katalysators ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
- einem Komplex bestehend aus Palladium in der Oxidationsstufe 0 und einem Phosphinliganden der Formel (V) oder einem Salz hiervon,
 - einem Palladiumsalz in Gegenwart eines Phosphinliganden der Formel (V) oder einem Salz hiervon und
- 15 c) metallischem, gegebenenfalls auf einen Träger aufgebrachtem Palladium, in Gegenwart eines Phosphinliganden der Formel (V) oder einem Salz hiervon,

wobei der Phosphinligand der Formel (V) wie folgt definiert ist



(V)

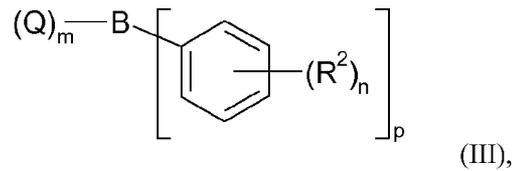
wobei

- 20 R⁶ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Haloalkyl, Phenyl und NR⁷ und

R^7 ausgewählt ist aus $(C_1-C_4\text{-Alkyl})_2$

oder ein Salz hiervon,

in einem Lösungsmittel, mit einer Organoborverbindung der Formel (III)



5 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

(i) Boronsäuren der Formel (III) in welchen

m 2 ist,

p 1 ist,

Q^1 und Q^2 Hydroxylgruppen sind,

10 R^2 und n wie oben definiert sind,

oder die aus den Boronsäuren der Formel (III) gebildeten Anhydride, Dimere oder Trimere;

(ii) Boronsäurederivate der Formel (III), in welchen

m 2 ist,

p 1 ist,

15 Q^1 und Q^2 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus F, Cl, Br, I, C_{1-4} -Alkyl-, C_{6-10} -Aryl-, C_{1-4} -Alkoxy- und C_{6-10} -Aryloxy sind,

R^2 und n wie oben definiert sind;

(iii) Borinsäuren der Formel (III), in welchen

m 1 ist,

20 p 2 ist,

Q ausgewählt ist aus OH, F, Cl, Br, I, C_{1-4} -Alkyl-, C_{6-10} -Aryl-, C_{1-4} -Alkoxy- und C_{6-10} -Aryloxy-Resten,

R^2 und n wie oben definiert sind;

(iv) cyclische Boronsäureester der Formel (III), in welchen

m 2 ist,

p 1 ist,

5 Q¹ und Q² jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus C₁₋₄-alkoxy Resten, die zusammen mit dem Boratom, an welches sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, der mit C₁₋₄-Alkyl-Resten substituiert sein kann,

R² und n wie oben definiert sind;

(v) Boronate der Formel (III), in welchen

m 3 ist,

10 p 1 ist,

R² und n wie oben definiert sind,

Q¹ bis Q³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus OH, F, Cl, Br, I, C₁₋₄-Alkyl-, C₆₋₁₀-Aryl-, C₁₋₄-Alkoxy- und C₆₋₁₀-Aryloxy-Resten,

und worin die negative Ladung des Boronat Anions durch ein Kation kompensiert ist;

15 (vi) Triarylborane der Formel (III), in welchen

m 0 ist,

p 3 ist,

R² und n wie oben definiert sind;

(vii) Tetraarylborate der Formel (III), in welchen

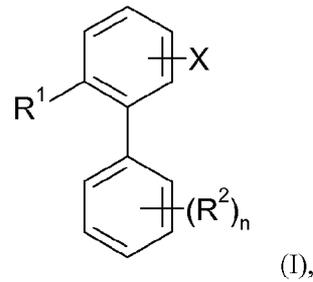
20 m 0 ist,

p 4 ist,

R² und n wie oben definiert sind,

und in welchen die negative Ladung des Boronat Anions durch ein Kation kompensiert ist.

Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft das oben beschriebene Verfahren zur
25 Herstellung substituierter Biphenylanilide der Formel (I)



worin

X ausgewählt ist aus Wasserstoff, Fluor und Chlor;

R¹ ausgewählt ist aus -NH(CO)R³, -N=CR⁴R⁵, NO₂, NH₂, und NHR³;

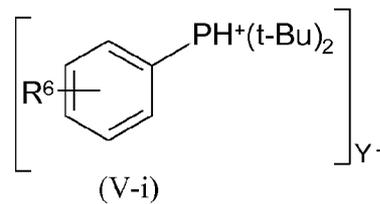
5 R² Chlor ist;

R³, R⁴, R⁵ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, -CH₂-(C=O)CH₃, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkenyl, C₁-C₈-Alkynyl und C₆-C₁₈-Aryl; oder

R⁴, R⁵ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden können, der 1, 2 oder 3 Heteroatome ausgewählt aus N, O, und S enthält;

10 n ausgewählt ist aus 1, 2 und 3.

Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird als Phosphinligand eine Verbindung der Formel (V-i) eingesetzt



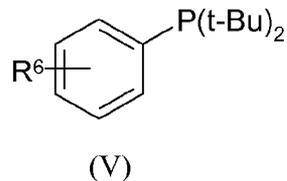
wobei

15 R⁶ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Haloalkyl, Phenyl und NR⁷ und

R⁷ ausgewählt ist aus (C₁-C₄-Alkyl)₂ und

Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus BF₄⁻, Perchlorat und Hydrogensulfat.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass der Einsatz von Phosphinliganden der allgemeinen Formel (V)



wobei

R^6 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_1 - C_4 Haloalkyl, Phenyl und NR^7 und

R^7 ausgewählt ist aus $(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$

- 5 oder ein Salz hiervon, in der Suzuki-Reaktion nach Schema 1 mit hoher Selektivität und geringem Ausmaß an Triarylbildung chlorierte Biphenylanilide bzw. Biphenylaniline liefert.

Organobor Verbindungen

Die Organoborverbindungen, die bei dem Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden können:

- 10 (i) Boronsäuren der Formel (III) in welchen

m 2 ist,

p 1 ist,

Q^1 und Q^2 Hydroxylgruppen sind,

R^2 und n wie oben definiert sind,

- 15 oder die aus den Boronsäuren der Formel (III) gebildeten Anhydride, Dimere oder Trimere,

sind durch Umwandlung von Arylmagnesiumhalogeniden mit Trialkylboraten, vorzugsweise in THF als Lösungsmittel, erhältlich. Zur Unterdrückung der Bildung von Arylborinsäuren ist es notwendig, keinen Überschuss der beiden Reagentien zu verwenden und die Umsetzung bei niedrigen Temperaturen von -60°C durchzuführen, wie in R.M. Washburn et al. Organic Syntheses Collective Band 4, 68, oder in Boronic Acids, Herausgeber Dennis G. Hall, Wiley-VCH 2005, S.28ff, und darin angegebenen Literaturstellen beschrieben.

20

Als Beispiele für Boronsäuren, die gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, seien die folgenden Verbindungen genannt:

4-Chlorphenylboronsäure, 3-Chlorphenylboronsäure, 2-Chlorphenylboronsäure, 3,4-Dichlorphenylboronsäure und 2,3-Dichlorphenylboronsäure, insbesondere 3,4-Dichlorphenylboronsäure.

(ii) Boronsäurederivate der Formel (III), in welchen

5 m 2 ist,

p 1 ist,

Q^1 und Q^2 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus F, Cl, Br, I, C_{1-4} -Alkyl-, C_{6-10} -Aryl-, C_{1-4} -Alkoxy- und C_{6-10} -Aryloxy sind,

R^2 und n wie oben definiert sind;

10 (iii) Borinsäuren der Formel (III), in welchen

m 1 ist,

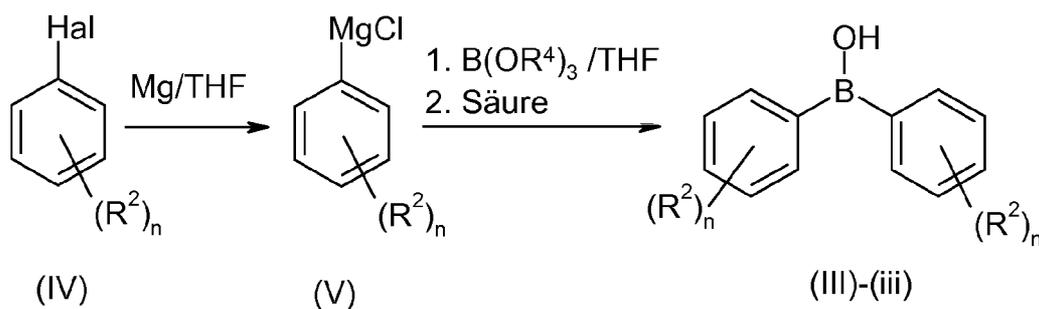
p 2 ist,

Q ausgewählt ist aus OH, F, Cl, Br, I, C_{1-4} -Alkyl-, C_{6-10} -Aryl-, C_{1-4} -Alkoxy- und C_{6-10} -Aryloxy-Resten,

15 R^2 und n wie oben definiert sind,

werden durch Umsetzung von gegebenenfalls substituiertem Phenylmagnesiumchlorid V mit Trialkylborat, vorzugsweise Trimethylborat, in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel gemäß WO 2007/138089 erhalten, wie in Schema 3 beschrieben.

Schema 3



20

R^4 steht für C_1 - C_4 -Alkyl, vorzugsweise Methyl.

Hal steht für Cl, Br, I.

Vorzugsweise geht man von Diphenylborinsäuren der Formel (iii) aus, worin m für 1 steht, p für 2 steht, Q für OH steht und R² und n die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Weitere Ausgangsstoffe sind Diphenylborinsäuren (iii), worin n für 1 oder 2, insbesondere 2, steht. Besonders bevorzugt sind Diphenylborinsäuren (iii), die in der 3- und 4-Position oder nur in der 4-Position substituiert sind.

Borinsäuren, die gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Bis(3,4-Dichlorphenyl)borinsäure, Bis(2,3-Dichlorphenyl)borinsäure, Bis(3-Dichlorphenyl)borinsäure, Bis(4-Dichlorphenyl)borinsäure, 4-Chlorphenylboronsäure, 3-Chlorphenylboronsäure, 2-Chlorphenylboronsäure, 3,4-Dichlorphenylboronsäure und 2,3-Dichlorphenylboronsäure. Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (III) ausgewählt aus Bis(3,4-Dichlorphenyl)borinsäure und 4-Chlorphenylboronsäure.

Wesentlich für eine hohe Ausbeute von Diphenylborinsäure (iii) ist der Einsatz von nur 0,7 Äq. Trialkylborat, bezogen auf das eingesetzte substituierte Chlorbenzol (IV). Bei einer Einsatzmenge von 1,1 Äq. Trialkylborat entsteht Phenylboronsäure, wie in der EP-A 0 888 261 beschrieben,

Die Reaktionstemperatur bei dieser Verfahrensstufe liegt beispielsweise im Bereich von -20 bis 100°C, 20 bis 80°C oder 40 bis 60°C.

(iv) cyclische Boronsäureester der Formel (III), in welchen

m 2 ist,

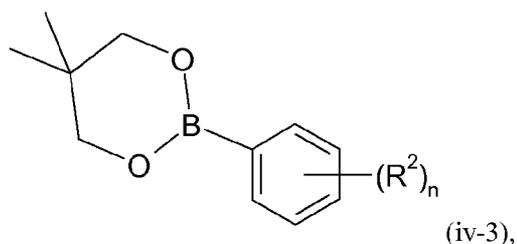
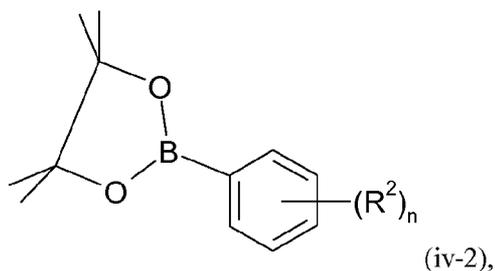
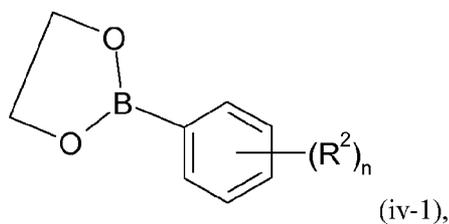
p 1 ist,

Q¹ und Q² jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus C₁₋₄-alkoxy Resten, die zusammen mit dem Boratom, an welches sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, der mit C₁₋₄-Alkyl-Resten substituiert sein kann,

R² und n wie oben definiert sind,

sind gemäß Boronic Acids, Herausgeber Dennis G. Hall, Wiley-VCH 2005, S. 28ff und darin angegebenen Literaturstellen erhältlich.

Als Beispiele für cyclische Boronsäureester, die gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, seien Verbindungen gemäß den folgenden Formeln (iv-1) bis (iv-3) genannt:



5 worin R^2 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben.

(v) Boronate der Formel (III), in welchen

m 3 ist,

p 1 ist,

R^2 und n wie oben definiert sind,

10 Q^1 bis Q^3 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus OH, F, Cl, Br, I, C_{1-4} -Alkyl-, C_{6-10} -Aryl-, C_{1-4} -Alkoxy- und C_{6-10} -Aryloxy-Resten,

und worin die negative Ladung des Boronat Anions durch ein Kation kompensiert ist, wie durch die folgende Formel (iv-1) gezeigt.

15 Das Kation (M^+) ist beispielsweise aus der Gruppe bestehend aus Ammonium- (NH_4^+), Alkali- oder Erdalkalimetallkationen, wie Na^+ , K^+ , Li^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} ausgewählt.

Die Boronate (v) sind gemäß Serwatowski et al., Tetrahedron Lett. 44, 7329 (2003), erhältlich.

(vi) Triarylborane der Formel (III), in welchen

m 0 ist,

p 3 ist,

R² und n wie oben definiert sind.

5 Die Triarylborane (vi) sind gemäß H.C. Brown et al., J. Organomet. Chem. 73, 1 (1988) und H.C. Brown et al., "Borane reagents", Verlag Harcourt Brace Jovanovich, (1988) erhältlich.

(vii) Tetraarylborate der Formel (III), in welchen

m 0 ist,

p 4 ist,

10 R² und n wie oben definiert sind,

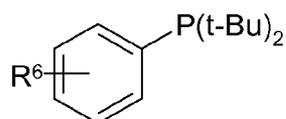
und in welchen die negative Ladung des Boronat Anions durch ein Kation kompensiert ist welches beispielsweise aus der Gruppe bestehend aus Ammonium- (NH₄⁺), Alkali- oder Erdalkalimetall-Kationen, wie Na⁺, K⁺, Li⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, ausgewählt ist.

15 Die Tetraarylborate (vii) sind gemäß J. Serwatowski et al., Tetrahedron Lett. 44, 7329 (2003), erhältlich.

Suzuki Kupplung

Gemäß der vorliegenden Erfindung können chlorierte Biphenylanilide und Biphenylaniline der Formel (I) in hoher Selektivität und mit hohen Ausbeuten hergestellt werden.

Durch Einsatz von Phosphinliganden der allgemeinen Formel (V)



(V)

20

wobei

R⁶ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Haloalkyl, Phenyl und NR⁷ und

R⁷ ausgewählt ist aus (C₁-C₄-Alkyl)₂

oder ein Salz hiervon,

ist es im Vergleich zur Verwendung aliphatischer Phosphinliganden möglich, den Anteil an Triarylen zu vermindern. R^1 kann dabei in Formel (I) bzw. (II) eine geschützte Aminogruppe, NO_2 , NH_2 und NHR^3 sein, wobei R^3 wie oben definiert ist.

- 5 Wie in WO 2009/135598 offenbart kann die Suzuki-Kupplung bei Schützung der Aminogruppe des Arylhalogenids der Formel (II) durch eine Schutzgruppe unter mildereren Reaktionsbedingungen durchgeführt werden. Daher wird die Bildung von unerwünschten Nebenprodukten, wie Dehalogenierungsprodukten, Triarylen und polychlorierten Biphenylen (PCB), erheblich verringert.

- 10 Schutzgruppe bedeutet in diesem Zusammenhang jede Art von chemischer Gruppe, die zur Modifizierung der Aminogruppe des Arylhalogenids der Formel (II) während des Schritts der Suzuki-Kupplung verwendet und nach der Kupplung unter Rückbildung des ursprünglichenamins von dem substituierten Biphenylanilid der Formel (I) abgespalten werden kann, beispielsweise durch Umsetzung mit wässriger Säure. Dieser Schritt wird als Entschützung bezeichnet.

- 15 Als Beispiele für Schutzgruppen, die im Allgemeinen für den Schutz von Aminogruppen eingesetzt werden können, seien die folgenden Gruppen genannt:

Schiff-Basen ($\text{RR}'\text{C}=\text{N}-\text{R}'$), die durch Reaktion der Aminogruppe mit einem Aldehyd oder Keton erhalten werden. Die Abspaltung der Schiff-Base-Schutzgruppe kann beispielsweise durch Säurebehandlung, durch Hydrierung mit Pd/C/Wasserstoff gemäß J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 5688, oder mit Hydrazin in Ethanol gemäß J. Chem. Soc. C, 1969, 1758, erfolgen.

- 20 Bevorzugt verwendet man Ketone wie Aceton, Benzophenon oder Pinakolon oder Aldehyde wie Formaldehyd, Acetaldehyd oder Benzaldehyd.

Acetylamino- und Acetacetylaminogruppen werden durch Reaktion der Aminogruppe mit Essigsäure oder mit Acetessigsäureestern erhalten. Die Abspaltung der Gruppen kann durch Säurebehandlung erfolgen.

- 25 In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Aminogruppe des Arylhalogenids der Formel (II) durch eine Schiff-Base, durch eine Acetamino- oder durch eine Acetacetylaminogruppe geschützt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung

ist X ausgewählt aus Wasserstoff, Fluor und Chlor;

- 30 ist R^1 ausgewählt aus $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}^3$, $-\text{N}=\text{CR}^4\text{R}^5$ und NH_2 ;

steht R² für Chlor;

sind R³, R⁴, R⁵ unabhängig voneinander ausgewählt aus Wasserstoff, -CH₂-(C=O)-C₁₋₈-Alkyl, C₁₋₈-Alkyl, C₁₋₈-Alkenyl, C₁₋₈-Alkynyl und C₆₋₁₈-Aryl; oder

5 können R⁴, R⁵ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring mit einem, zwei oder drei aus N, O oder S ausgewählten Heteroatomen bilden; und

ist n ausgewählt aus 1, 2 und 3.

10 In einer anderen Ausführungsform der Erfindung haben die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten substituierten Biphenyle die folgenden Substituenten, jeweils sowohl einzeln als auch in Kombination:

X ist ausgewählt aus Wasserstoff, Fluor und Chlor;

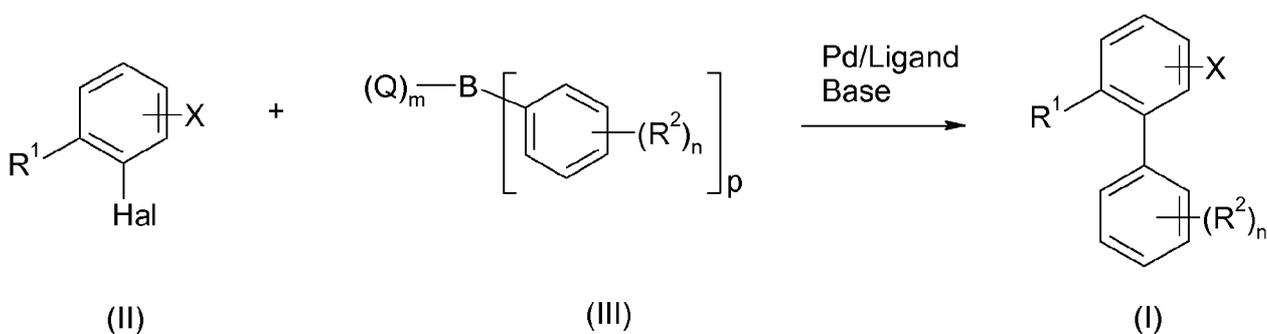
R¹ ist ausgewählt aus -NH(CO)CH₃ und NH₂;

R² steht für Chlor;

n ist ausgewählt aus 1 und 2, vorzugsweise 2.

15 Die Durchführung der sich anschließenden homogen katalysierten Suzuki-Biaryl-Kreuzkupplung erfolgt gemäß Schema 1.

Schema 1



20 wobei als Ligand eine Verbindung der Formel (V) oder ein Salz hiervon eingesetzt wird. Die Substituenten sind wie oben beschrieben.

Der Phosphinligand der Formel (V) kann auch als Phosphonium-Salz wie z.B. als Tetrafluorborat (Org. Lett. **2001**, 3, 4295), Perchlorat oder Hydrogensulfat eingesetzt und hieraus *in situ* durch Base freigesetzt werden.

Die eingesetzte Base kann neben der Neutralisation der entstehenden Säure auch durch eine Aktivierung der Arylboronsäure zu anionischen Boronatspezies den Reaktionsverlauf positiv beeinflussen. Neben den oben genannten Basen kann eine solche Aktivierung auch durch Zusatz von Fluoridsalzen wie beispielsweise CaF, NaF, KF, LiF oder CsF erreicht werden.

- 5 Die eingesetzten Palladiumkatalysatoren werden in der Regel *in situ* aus mindestens einem Palladium(II)salz oder einer Palladium(0)-Verbindung und den entsprechenden Phosphin-Liganden erzeugt. Sie können jedoch auch als Palladium(0)-Verbindung direkt eingesetzt werden, ohne dass dadurch die anfängliche katalytische Aktivität gemindert wird.

- Die unten stehenden Herstellungsbeispiele zeigen deutlich den überraschenden Vorteil des Aryl-Alkyl-
10 Phosphinliganden der Formel (V), beispielsweise [(t-Bu)₂PhPH]BF₄, gegenüber einem Alkyl-Phosphinliganden, beispielsweise [(t-Bu)₃PH]BF₄. Der erfindungsgemäße Einsatz des Liganden der Formel (V) oder eines Salzes hiervon führt zu einer deutlich verringerten Bildung von Triarylen im Vergleich zum Einsatz von Alkyl-Phosphinliganden, beispielsweise [(t-Bu)₃PH]BF₄.

- Beispiele der Verbindung (II) sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N-(2-Brom-4-
15 fluorphenyl)acetamid, N-(2-Bromophenyl)acetamid, N-(2-bromphenyl)-3-oxobutanamid, N-(2-Bromo-4-fluorphenyl)-3-oxobutanamid, 2-Brom-N-(Propan-2-yliden)aniline, 2-Brom-4-Fluor-N-(Propan-2-yliden)anilin, N-(2-Brom-4-fluor)anilin, N-(2-bromo)anilin.

- Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher auch das oben beschriebene Verfahren, wobei die
20 Verbindung (II) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus N-(2-Brom-4-fluorphenyl)acetamid, N-(2-Bromophenyl)acetamid, N-(2-bromphenyl)-3-oxobutanamid, N-(2-Bromo-4-fluorphenyl)-3-oxobutanamid, 2-Brom-N-(Propan-2-yliden)aniline, 2-Brom-4-Fluor-N-(Propan-2-yliden)anilin, N-(2-Brom-4-fluor)anilin, N-(2-bromo)anilin.

- Die Verbindung (II) wird, bezogen auf die Organoborverbindung (III) (Boräquivalente), normalerweise
25 äquimolar, vorzugsweise mit bis zu 20 prozentigem Überschuss, insbesondere mit bis zu 50 prozentigem Überschuss, ganz speziell mit bis zu 100 prozentigem Überschuss, verwendet.

Bevorzugte Verbindungen der Formel (III) umfassen sowohl Borinsäuren der Formel (III) (iii) als auch Boronsäuren der Formel (III) (i) oder (ii). Aus Gründen der Wirtschaftlichkeit ist der Einsatz von Borinsäuren der Formel (III) (iii) bevorzugt.

- Beispiele für bevorzugte Verbindungen der Formel (III) sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
30 Bis(3,4-Dichlorphenyl)borinsäure, Bis(2,3-Dichlorphenyl)borinsäure, Bis(3-Dichlorphenyl)borinsäure, Bis(4-Dichlorphenyl)borinsäure, 4-Chlorphenylboronsäure, 3-Chlorphenylboronsäure, 2-Chlorphenylboronsäure, 3,4-Dichlorphenylboronsäure und 2,3-Dichlorphenylboronsäure.

Bevorzugte Verbindungen der Formel (III) sind auch ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Bis(3,4-Dichlorphenyl)borinsäure, Bis(2,3-Dichlorphenyl)borinsäure, Bis(3-Dichlorphenyl)borinsäure, und Bis(4-Dichlorphenyl)borinsäure.

Beispiele für Kombinationen von Verbindungen (II) und (III) gemäß der vorliegenden Erfindung sind:

- 5 Verbindung (II) ist 2-Brom-4-fluoracetanilid und Verbindung (III) ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Bis(3,4-dichlorphenyl)borinsäure, Bis(2,3-Dichlorphenyl)borinsäure, Bis(3-Dichlorphenyl)borinsäure, Bis(4-Dichlorphenyl)borinsäure, 4-Chlorphenylboronsäure, 3-Chlorphenylboronsäure, 2-Chlorphenylboronsäure, 3,4-Dichlorphenylboronsäure und 2,3-Dichlorphenylboronsäure.
- 10 Verbindung (II) ist 2-Brom-4-fluoranilin und Verbindung (III) ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Bis(3,4-dichlorphenyl)borinsäure, Bis(2,3-Dichlorphenyl)borinsäure, Bis(3-Dichlorphenyl)borinsäure, Bis(4-Dichlorphenyl)borinsäure, 4-Chlorphenylboronsäure, 3-Chlorphenylboronsäure, 2-Chlorphenylboronsäure, 3,4-Dichlorphenylboronsäure und 2,3-Dichlorphenylboronsäure.
- 15 Verbindung (II) ist 2-Brom-acetanilid und Verbindung (III) ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Bis(3,4-dichlorphenyl)borinsäure, Bis(2,3-Dichlorphenyl)borinsäure, Bis(3-Dichlorphenyl)borinsäure, Bis(4-Dichlorphenyl)borinsäure, 4-Chlorphenylboronsäure, 3-Chlorphenylboronsäure, 2-Chlorphenylboronsäure, 3,4-Dichlorphenylboronsäure und 2,3-Dichlorphenylboronsäure.

- Verbindung (II) ist 2-Bromanilin und Verbindung (III) ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
- 20 Bis(3,4-dichlorphenyl)borinsäure, Bis(2,3-Dichlorphenyl)borinsäure, Bis(3-Dichlorphenyl)borinsäure, Bis(4-Dichlorphenyl)borinsäure, 4-Chlorphenylboronsäure, 3-Chlorphenylboronsäure, 2-Chlorphenylboronsäure, 3,4-Dichlorphenylboronsäure und 2,3-Dichlorphenylboronsäure.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung (II) 2-Brom-4-fluoracetanilid und die Verbindung (III) ist Bis(3,4-dichlorphenyl)borinsäure.

- 25 Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung (II) 2-Brom-4-fluoranilin und die Verbindung (III) ist Bis(3,4-dichlorphenyl)borinsäure.

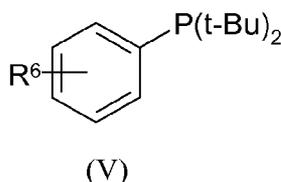
Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung (II) 2-Brom-acetanilid und die Verbindung (III) ist 4-Chlorphenylboronsäure

- Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung (II) 2-
- 30 Bromanilin und die Verbindung (III) ist 4-Chlorphenylboronsäure.

Als Basen können organische Basen, beispielsweise tertiäre Amine, eingesetzt werden. Bevorzugt verwendet man beispielsweise Triethylamin oder Dimethylcyclohexylamin. Als Basen verwendet man

vorzugsweise Alkalimetallhydroxide, Erdalkalimetallhydroxide, Alkalimetallcarbonate, Erdalkalimetallcarbonate, Alkalimetallhydrogencarbonate, Alkalimetallacetate, Erdalkalimetallacetate, Alkalimetallalkoholate und Erdalkalimetallalkoholate, im Gemisch und insbesondere einzeln. Als Basen besonders bevorzugt sind Alkalimetallhydroxide, Erdalkalimetallhydroxide, Alkalimetallcarbonat, Erdalkalimetallcarbonat und Alkalimetallhydrogencarbonate. Als Basen insbesondere bevorzugt sind Alkalimetallhydroxide, z.B. Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid, sowie Alkalimetallcarbonate und Alkalimetallhydrogencarbonate, z.B. Lithiumcarbonat, Natriumcarbonat und Kaliumcarbonat. Demnach ist gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung die Base ausgewählt aus Alkalimetall Hydroxiden, Alkalimetall Carbonaten und Alkalimetall Hydrogencarbonaten. Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Base ausgewählt aus NaOH, KOH, Li₂CO₃, Na₂CO₃ und K₂CO₃. Die Base wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren vorzugsweise mit einem Anteil von 100 bis 500 mol-%, weiter bevorzugt 150 bis 400 mol-%, bezogen auf die Menge von Organoborverbindung (III), eingesetzt.

Geeignete Palladiumkatalysatoren sind Palladium-Ligand-Komplexe mit Palladium in der Oxidationsstufe Null, Palladiumsalze in Gegenwart von Komplexligenanden oder gegebenenfalls auf Träger aufgezoogenes metallisches Palladium, in Anwesenheit von Phosphinliganden der allgemeinen Formel (V)



wobei

R⁶ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Haloalkyl, Phenyl und NR⁷ und

R⁷ ausgewählt ist aus (C₁-C₄-Alkyl)₂,

oder ein Salz hiervon.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist

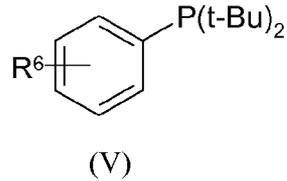
R⁶ ausgewählt aus Wasserstoff, Methyl, Difluormethyl und Trifluormethyl, und

R⁷ ist (CH₃)₂.

Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Phosphinliganden der allgemeinen Formel (V) ausgewählt aus Di(tert.-butyl)phenylphosphin, Di-tert-butyl-p-[4-(trifluoromethyl)phenyl]phosphin, 4-(Di-tert-butylphosphino)-p-N,N-dimethylanilin und Di-tert-butyl-p-(4-methylphenyl)phosphin.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist der Phosphinligand der allgemeinen Formel (V) Di(tert.-butyl)phenylphosphin.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch eine Verbindung der Formel (V)

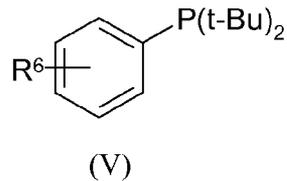


5 wobei

R^6 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_1 - C_4 Haloalkyl, Phenyl und NR^7 und

R^7 ausgewählt ist aus $(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (V)



10 wobei

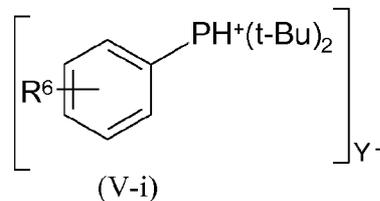
R^6 ausgewählt ist aus Wasserstoff, Methyl, 1- bis 3-fach halogeniertem Methyl und NR^7 und

R^7 $(CH_3)_2$ ist.

Die in Formel (V) dargestellten Phosphine können auch in Form ihrer Salze, wie z. B. als Tetrafluoroborat, Perchlorat oder Hydrogensulfat eingesetzt werden und durch Zusatz einer Base *in situ*

15 freigesetzt werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (V-i)



wobei

R⁶ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Haloalkyl, Phenyl und NR⁷ und

R⁷ ausgewählt ist aus (C₁-C₄-Alkyl)₂ und

Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus BF₄⁻, Perchlorat und Hydrogensulfat.

Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist der Palladium Katalysator ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

- a) einem Komplex bestehend aus Palladium in der Oxidationsstufe 0 und einem Phosphinliganden der Formel (V) oder einem Salz hiervon,
- b) einem Palladiumsalz in Gegenwart eines Phosphinliganden der Formel (V) oder einem Salz hiervon und
- 10 c) metallischem, gegebenenfalls auf einen Träger aufgebrachtem Palladium, in Gegenwart eines Phosphinliganden der Formel (V) oder einem Salz hiervon.

Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das oben beschriebene Verfahren, wobei der Palladium Katalysator a) ein Komplex aus Palladium im Oxidationszustand 0 und einem Phosphinliganden der Formel (V) oder ein Salz hiervon ist.

- 15 Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das oben beschriebene Verfahren, wobei ein Palladium Katalysator b) verwendet wird. Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist das Salz des Palladium Katalysators b) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Palladiumchlorid, Palladiumacetat, Palladiumacetylacetonat und Bisacetonitril-Palladiumchlorid.

- 20 Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das oben beschriebene Verfahren, wobei ein Palladium Katalysator c) verwendet wird und dieser Palladium Katalysator c) aus metallischem Palladium auf aktiviertem Kohlenstoff in Anwesenheit eines Phosphinliganden der allgemeinen Formel (V) oder eines Salzes hiervon besteht.

- 25 Die Reaktivität der Komplexliganden kann durch Zusatz eines quartären Ammoniumsalzes wie Tetra-n-butylammoniumbromid (TBAB) gesteigert werden (siehe beispielsweise D. Zim et al., Tetrahedron Lett. 2000, 41, 8199). Bei Bedarf kann die Wasserlöslichkeit der Palladiumkomplexe durch verschiedene Substituenten verbessert werden, wie Sulfonsäure- oder Sulfonsäuresalzgruppen, Carbonsäure- oder Carbonsäuresalzgruppen, Phosphonsäure-, Phosphonium- oder Phosphonsäuresalzgruppen, Peralkylammonium-, Hydroxy- und Polyethergruppen.

- 30 Aus den Palladium-Ligand-Komplexen mit Palladium in der Oxidationsstufe Null verwendet man vorzugsweise Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und daneben Tetrakis[tri(o-tolyl)phosphin]palladium. In den Palladiumsalzen, die in Gegenwart von Komplexliganden verwendet

werden, liegt das Palladium normalerweise in der zweifach positiven Oxidationsstufe vor. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist der Palladium Katalysator b) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus palladium chloride, palladium acetate, Palladiumacetylacetonat or bisacetonitrilepalladium chloride. Particular preference is given to using Palladiumacetylacetonat.

- 5 Das molare Verhältnis von Palladium zum Phosphin-Liganden der Formel (V) oder eines seiner Salze sollte zwischen 4:1 und 1:100 liegen, und liegt vorzugsweise zwischen 1 : 1 und 1 : 5, besonders bevorzugt zwischen 1 : 1 und 1 : 2.

- Besonders bevorzugt ist bei der Verwendung von gegebenenfalls auf Träger aufgezogenem metallischem Palladium die Mitverwendung der vorstehend genannten Phosphinliganden der Formel (V) oder (V-i). Der Palladiumkatalysator wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren mit einem niedrigen Anteil von 0,001 bis 1,0 mol-%, vorzugsweise 0,005 bis 0,5 mol-% oder 0,01 bis 0,5 mol-% und insbesondere 0,005 bis 0,05 mol-%, bezogen auf die Menge von Verbindung (II), eingesetzt.
- 10

- Das erfindungsgemäße Verfahren kann in einem Zweiphasensystem aus wässriger Phase und fester Phase, d.h. dem Katalysator, durchgeführt werden. Die wässrige Phase kann dabei neben Wasser auch ein wasserlösliches organisches Lösungsmittel enthalten.
- 15

- Für das erfindungsgemäße Verfahren geeignete organische Lösungsmittel sind Ether, wie Dimethoxyethan, Diethylenglykoldimethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan und tert.-Butylmethylether, Kohlenwasserstoffe wie n-Hexan, n-Heptan, Cyclohexan, Benzol, Toluol und Xylol, Alkohole wie Methanol, Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol, Ethylenglykol, 1-Butanol, 2-Butanol und tert.-Butanol, Ketone wie Aceton, Ethylmethylketon und Isobutylmethylketon, Amide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, jeweils einzeln oder im Gemisch.
- 20

- Bevorzugte Lösungsmittel sind Ether, wie Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran und Dioxan, Kohlenwasserstoffe wie Cyclohexan, Toluol und Xylol, Alkohole wie Ethanol, 1- Propanol, 2-Propanol, 1-Butanol und tert.-Butanol, jeweils einzeln oder im Gemisch. In einer besonders bevorzugten Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens verwendet man ein oder mehrere wasserunlösliche und ein oder mehrere wasserlösliche Lösungsmittel, beispielsweise Gemische aus Wasser und Dioxan oder Wasser und Tetrahydrofuran oder Wasser, Dioxan und Ethanol oder Wasser, Tetrahydrofuran und Methanol oder Wasser, Toluol und Tetrahydrofuran, vorzugsweise Wasser und Tetrahydrofuran oder Wasser, Tetrahydrofuran und Methanol.
- 25

- Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die Reaktion in einer Mischung aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel durchgeführt. Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die Reaktion in einer Mischung aus Wasser und 1-Butanol durchgeführt.
- 30

Die Gesamtmenge an Lösungsmittel liegt normalerweise bei 3000 bis 500 g und vorzugsweise 2000 bis 700 g pro Mol der Verbindung (II).

5 Zweckmäßigerweise werden zur Durchführung des Verfahrens die Verbindung (II), die Organoborverbindung (III), die Base und die katalytisch wirksame Menge des Palladiumkatalysators in ein Gemisch aus Wasser und einem oder mehreren inerten organischen Lösungsmitteln gegeben und bei einer Temperatur von 20°C bis 100°C, vorzugsweise 50°C bis 90°C, weiter bevorzugt 60°C bis 80°C, über einen Zeitraum von 1 bis 50 Stunden, vorzugsweise 2 bis 24 Stunden, gerührt.

10 Je nach verwendetem Lösungsmittel und verwendeter Temperatur stellt sich ein Druck von 1 bar bis 6 bar, vorzugsweise 1 bar bis 4 bar, ein. Bevorzugt wird die Umsetzung in Wasser und Tetrahydrofuran durchgeführt. Die Umsetzung kann in üblichen Apparaturen, die für derartige Verfahren geeignet sind, durchgeführt werden. Nach beendeter Umsetzung wird als Feststoff anfallender Palladiumkatalysator beispielsweise durch Filtration abgetrennt und das Rohprodukt vom Lösungsmittel bzw. den Lösungsmitteln befreit. Bei nicht völlig wasserlöslichen Produkten werden wasserlösliche Palladiumkatalysatoren oder Komplexliganden bei der Trennung der Wasserphase vom Rohprodukt
15 vollständig abgetrennt. Anschließend kann nach dem Fachmann bekannten und dem jeweiligen Produkt angemessenen Methoden eine weitere Aufreinigung erfolgen, beispielsweise durch Umkristallisation, Destillation, Sublimation, Zonenschmelzen, Schmelzekristallisation oder Chromatographie.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren können beispielsweise die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

20 N-(3',4'-Dichlor-5-fluorbiphenyl-2-yl)acetamid, 3',4'-Dichlor-5-fluorbiphenyl-2-amin, N-(4'-Chlorbiphenyl-2-yl)acetamid, 4'-Chlorbiphenyl-2-amin.

Weitere Beispiele sind: 3',4'-Dichlor-5-fluor-N-(propan-2-yliden)biphenyl-2-amin, 3',4'-Dichlor-N-(propan-2-yliden)biphenyl-2-amin, 4'-Chlor-N-(propan-2-yliden)biphenyl-2-amin, N-(4'-Chlor-5-fluorbiphenyl-2-yl)acetamid, N-(3',4'-Dichlor-biphenyl-2-yl)acetamid.

25 Das erfindungsgemäße Verfahren liefert die Verbindungen der Formel (I) in sehr hohen quantitativen Ausbeuten bei sehr guter Reinheit. Die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen substituierten Biphenyle eignen sich als Vorprodukte für fungizide Pflanzenschutz-Wirkstoffe (siehe WO 03/070705). Bei Verwendung einer Amin-Schutzgruppe wird diese in den meisten Fällen wird die Amin-Schutzgruppe vor der weiteren Umwandlung der Amine abgespalten.

Herstellungsbeispiele**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Biarylsynthese**

Unter Argon wird eine Mischung aus Anilin bzw. Acetanilid (1,0 Äquivalent), chlorierte Diphenylborinsäure 0,5 Äquivalente) od. chlorierte Phenylboronsäure (1,0 Äquivalent), Base, [(t-Bu)₃PH]BF₄ bzw. [(t-Bu)₂PhPH]BF₄ (0,12 mol%), Pd(acac)₂ (0,12 mol%) in 8 ml Wasser und 2 ml 1-Butanol auf 60°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird ca. 20 Stunden bei 60°C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 1 N Salzsäure angesäuert. Nach zweimaliger Extraktion der Reaktionsmischung mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert.

10 Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden folgende Biaryle hergestellt:

1. *N*-(3',4'-dichloro-5-fluorobiphenyl-2-yl)acetamid (Biaryl 1)
2. 3',4'-Dichlor-5-fluorbiphenyl-2-amin (Biaryl 2)
3. *N*-(4'-Chlorbiphenyl-2-yl)acetamid (Biaryl 3)
4. 4'-Chlorbiphenyl-2-amin (Biaryl 4)

15

Aus Tabelle 1 gehen Ansatzgröße und Reagenzien hervor.

Tabelle 1

Biaryl	Anilin/Anilid	Ansatzgröße [mmol]	Borverbindung	Base	Äquivalente Base
1	A-1	4,3	B-1	K ₂ CO ₃	1,74
2	A-2	5,7	B-1	K ₂ CO ₃	1,74
3	A-3	4,6	B-2	Phosphatpuffer pH 7-10	2,18 20ml / 0,5M
4	A-4	5,7	B-2	K ₂ CO ₃	1,74

Anilin/Anilid

- 20 A-1: 2-Brom-4-fluoracetanilid
 A-2: 2-Brom-4-fluoranilin
 A-3: 2-Brom-acetanilid
 A-4: 2-Bromanilin

25 Borverbindung

- B-1: Bis(3,4-dichlorphenyl)borinsäure
 B-2: (4-Chlorphenyl)boronsäure

Tabelle 2 zeigt den Anteil (Fl.%, GC-MS) gebildeter Triaryle in der Reaktionsmischung bei Herstellung der Biaryle 1 bis 4 in Abhängigkeit des verwendeten Liganden.

Tabelle 2

Biaryl	1		2		3		4	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Triaryl [Fl.%, GC-MS]	5,6	3,3	2,1	0,9	0,3	0	3,5	0,5

5

Ligand A: [(t-Bu)₃PH]BF₄

Ligand B: [(t-Bu)₂PhPH]BF₄

Beispiel

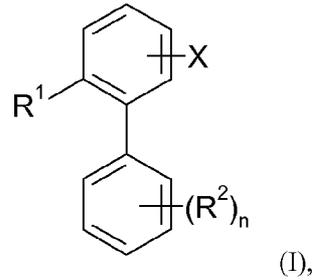
10 Herstellung von *N*-(3',4'-dichloro-5-fluorobiphenyl-2-yl)acetamid

Unter Argon wurde eine Mischung aus *N*-(2-bromo-4-fluorophenyl)acetamid (1,00 g, 4,27 mmol), Bis(3,4-dichlorphenyl)borinsäure (0,685 g, 2,14 mmol), Kaliumcarbonat (1,03 g, 7,44 mmol), [(t-Bu)₂PhPH]BF₄ (1,6 mg, 5,2 μmol), Pd(acac)₂ (1,6 mg, 5,3 μmol) in 8 ml Wasser und 2 ml 1-Butanol auf 60°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde ca. 13 Stunden bei 60°C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 1 N Salzsäure angesäuert. Nach zweimaliger Extraktion der Reaktionsmischung mit Ethylacetat wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert. Es wurden 1,21 g Rohprodukt erhalten (90,8 Fl.% HPLC, 86 % Ausbeute).

15

Patentansprüche:

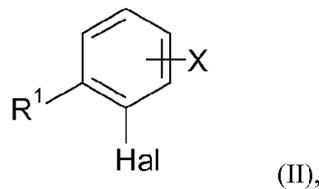
1. Verfahren zur Herstellung halogenerter Biphenylanilide der Formel (I)



worin

- 5 X ausgewählt ist aus Wasserstoff, Fluor und Chlor;
- R¹ ausgewählt ist aus -NH(CO)R³, -N=CR⁴R⁵, NO₂, NH₂ und NHR³;
- R² Chlor ist;
- R³, R⁴, R⁵ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, -CH₂-(C=O)CH₃, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkenyl, C₁-C₈-Alkynyl und C₆-C₁₈-Aryl; oder
- 10 R⁴, R⁵ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden können, der 1, 2 oder 3 Heteroatome ausgewählt aus N, O, und S enthält;
- n ausgewählt ist aus 1, 2 und 3,

durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (II)



- 15 worin

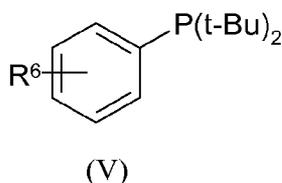
Hal ausgewählt ist aus Brom und Jod; und R¹ und X wie oben definiert sind,

in Gegenwart einer Base und eines Palladium Katalysators ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

- a) einem Komplex bestehend aus Palladium in der Oxidationsstufe 0 und einem Phosphinliganden der Formel (V) oder einem Salz hiervon,
- 20

- b) einem Palladiumsalz in Gegenwart eines Phosphinliganden der Formel (V) oder einem Salz hiervon und
- c) metallischem, gegebenenfalls auf einen Träger aufgebrachtem Palladium, in Gegenwart eines Phosphinliganden der Formel (V) oder einem Salz hiervon,

5 wobei der Phosphinligand der Formel (V) wie folgt definiert ist



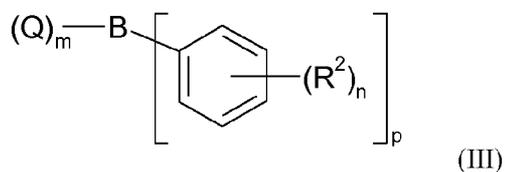
wobei

R^6 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_1 - C_4 Haloalkyl, Phenyl und NR^7 und

R^7 ausgewählt ist aus $(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$,

10 oder ein Salz hiervon

in einem Lösungsmittel, mit einer Organoborverbindung der Formel (III)



ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

(i) Boronsäuren der Formel (III) in welchen

15 m 2 ist,

p 1 ist,

Q^1 und Q^2 Hydroxylgruppen sind,

R^2 und n wie oben definiert sind,

20 oder die aus den Boronsäuren der Formel (III) gebildeten Anhydride, Dimere oder Trimere;

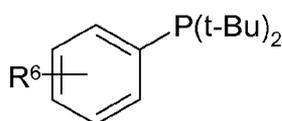
(ii) Boronsäurederivate der Formel (III), in welchen

- m 2 ist,
- p 1 ist,
- Q¹ und Q² jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus F, Cl, Br, I, C₁₋₄-Alkyl-, C₆₋₁₀-Aryl-, C₁₋₄-Alkoxy- und C₆₋₁₀-Aryloxy sind,
- 5 R² und n wie oben definiert sind;
- (iii) Borinsäuren der Formel (III), in welchen
- m 1 ist,
- p 2 ist,
- 10 Q ausgewählt ist aus OH, F, Cl, Br, I, C₁₋₄-Alkyl-, C₆₋₁₀-Aryl-, C₁₋₄-Alkoxy- und C₆₋₁₀-Aryloxy-Resten,
- R² und n wie oben definiert sind;
- (iv) cyclische Boronsäureester der Formel (III), in welchen
- m 2 ist,
- p 1 ist,
- 15 Q¹ und Q² jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus C₁₋₄-Alkoxy Resten, die zusammen mit dem Boratom, an welches sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, der mit C₁₋₄-Alkyl-Resten substituiert sein kann,
- R² und n wie oben definiert sind;
- 20 (v) Boronate der Formel (III), in welchen
- m 3 ist,
- p 1 ist,
- R² und n wie oben definiert sind,
- 25 Q¹ bis Q³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus OH, F, Cl, Br, I, C₁₋₄-Alkyl-, C₆₋₁₀-Aryl-, C₁₋₄-Alkoxy- und C₆₋₁₀-Aryloxy-Resten,
- und worin die negative Ladung des Boronat Anions durch ein Kation kompensiert ist;

- (vi) Triarylborane der Formel (III), in welchen
- m 0 ist,
- p 3 ist,
- R^2 und n wie oben definiert sind;
- 5 (vii) Tetraarylborate der Formel (III), in welchen
- m 0 ist,
- p 4 ist,
- R^2 und n wie oben definiert sind,
- und in welchen die negative Ladung des Boronat Anions durch ein Kation kompensiert
- 10 ist.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Verbindung (II) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus N-(2-Brom-4-fluorphenyl)acetamid, N-(2-Bromophenyl)acetamid, N-(2-bromphenyl)-3-oxobutanamid, N-(2-Bromo-4-fluorphenyl)-3-oxobutanamid, 2-Brom-N-(Propan-2-yliden)aniline, 2-Brom-4-Fluor-N-(Propan-2-yliden)anilin, N-(2-Brom-4-fluor)anilin, N-(2-bromo)anilin.
- 15
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Verbindung der Formel (III) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Bis(3,4-Dichlorphenyl)borinsäure, Bis(2,3-Dichlorphenyl)borinsäure, Bis(3-Dichlorphenyl)borinsäure, Bis(4-Dichlorphenyl)borinsäure, 4-Chlorphenylboronsäure, 3-Chlorphenylboronsäure, 2-Chlorphenylboronsäure, 3,4-Dichlorphenylboronsäure und 2,3-Dichlorphenylboronsäure.
- 20
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Base ausgewählt ist aus Alkalimetall Hydroxiden, Alkalimetall Carbonaten und Alkalimetall Hydrogencarbonaten.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der Palladium Katalysator a) gemäß Anspruch 1 ein Komplex aus Palladium im Oxidationszustand 0 und einem Phosphinliganden der Formel (V) oder einem Salz hiervon ist.
- 25
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei ein Palladium Katalysator b) gemäß Anspruch 1 verwendet wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei ein Palladium Katalysator c) gemäß Anspruch 1 verwendet wird und dieser Palladium Katalysator c) aus metallischem Palladium auf

aktiviertem Kohlenstoff in Anwesenheit eines Phosphinliganden der allgemeinen Formel (V) oder einem Salz hiervon besteht.

8. Verfahren nach Anspruch 6, wobei das Salz des Palladium Katalysators b) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Palladiumchlorid, Palladiumacetate, Palladiumacetylacetonat und Bisacetonitril-Palladiumchloride.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei der Phosphinligand der allgemeinen Formel (V) ausgewählt ist aus Di(tert.-butyl)phenylphosphin, Di-tert-butyl p-[4-(trifluoromethyl)phenyl]phosphin, 4-(Di-tert-butylphosphino)-p-N,N-dimethylanilin und Di-tert-butyl-p-(4-methylphenyl)phosphin.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, 6 oder 8, wobei ein Palladium Katalysator b) verwendet wird, wobei das molare Verhältnis des Palladium Salzes zu dem Phosphinliganden der allgemeinen Formel (V) oder einem Salz hiervon 1 : 1 bis 1 : 5 beträgt..
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei 0.001 bis 1.0 mol% des Palladium Katalysators bezogen auf die Menge der Verbindung der Formel (II) verwendet werden.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei die Reaktion bei einer Temperatur von 20 bis 100°C durchgeführt wird.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei die Reaktion in einer Mischung aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel durchgeführt wird.
14. Verbindung der Formel (V)



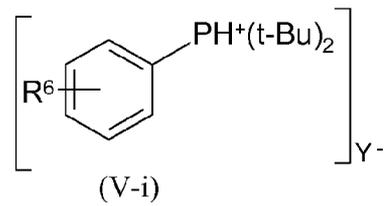
(V)

wobei

R⁶ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Haloalkyl, Phenyl und NR⁷ und

R⁷ ausgewählt ist aus (C₁-C₄-Alkyl)₂.

15. Salze der Formel (V-i)



wobei

R⁶ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Haloalkyl, Phenyl und NR⁷ und

R⁷ ausgewählt ist aus (C₁-C₄-Alkyl)₂ und

5 Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus BF₄⁻, Perchlorat und Hydrogensulfat.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2014/065463

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07F9/50 C07F15/00 C07C231/12 C07C233/15 ADD.				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07F C07C				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	US 6 307 087 B1 (BUCHWALD STEPHEN L [US] ET AL) 23 October 2001 (2001-10-23)	1-14		
A	claims 38-49; examples 26,47,56,58 -----	15		
X	US 2011/237799 A1 (MASAOKA SHIN [JP] ET AL) 29 September 2011 (2011-09-29)	1-15		
X	pages 36,56, paragraphs 533,694,714; claim 1; examples B-1,B-9,B-10 -----	1-14		
A	WOLFE J P: "Highly active palladium catalysts for Suzuki coupling reactions", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, ACS PUBLICATIONS, US, vol. 121, no. 41, 20 October 1999 (1999-10-20), pages 9550-9561, XP002132767, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/JA992130H	15		
	examples 3,4; table 1 ----- -/--			
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report			
14 October 2014	22/10/2014			
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Voyiazoglou, D			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/065463

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/052939 A2 (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY [US]) 24 June 2004 (2004-06-24) claims 1,22; figure 1/19 -----	14
A	WO 2009/135598 A1 (BAYER CROPSCIENCE AG [DE]; DOCKNER MICHAEL [DE]; RIECK HEIKO [DE]; MOR) 12 November 2009 (2009-11-12) cited in the application claims 1-15 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2014/065463

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6307087	B1	23-10-2001	US 6307087 B1 23-10-2001
			US 2002156295 A1 24-10-2002
			US 2004010149 A1 15-01-2004
			US 2006069257 A1 30-03-2006
			US 2008033171 A1 07-02-2008

US 2011237799	A1	29-09-2011	CN 1886411 A 27-12-2006
			EP 1688424 A1 09-08-2006
			JP 4841954 B2 21-12-2011
			US 2007098616 A1 03-05-2007
			US 2009305877 A1 10-12-2009
			US 2011166389 A1 07-07-2011
			US 2011237799 A1 29-09-2011
			WO 2005051963 A1 09-06-2005

WO 2004052939	A2	24-06-2004	AU 2003296326 A1 30-06-2004
			CA 2509522 A1 24-06-2004
			EP 1581467 A2 05-10-2005
			EP 2583958 A1 24-04-2013
			JP 5138890 B2 06-02-2013
			JP 2006509046 A 16-03-2006
			KR 20050085473 A 29-08-2005
			WO 2004052939 A2 24-06-2004

WO 2009135598	A1	12-11-2009	CN 102015625 A 13-04-2011
			EP 2119697 A1 18-11-2009
			EP 2280932 A1 09-02-2011
			JP 2011519879 A 14-07-2011
			KR 20110043527 A 27-04-2011
			TW 201010969 A 16-03-2010
			US 2011092736 A1 21-04-2011
			WO 2009135598 A1 12-11-2009

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/065463

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. C07F9/50 C07F15/00 C07C231/12 C07C233/15
 ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherhierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C07F C07C

Recherhierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherhierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 307 087 B1 (BUCHWALD STEPHEN L [US] ET AL) 23. Oktober 2001 (2001-10-23)	1-14
A	Ansprüche 38-49; Beispiele 26,47,56,58 -----	15
X	US 2011/237799 A1 (MASAOKA SHIN [JP] ET AL) 29. September 2011 (2011-09-29)	1-15
	Seiten 36,56, Absätze 533,694,714; Anspruch 1; Beispiele B-1,B-9,B-10 -----	
X	WOLFE J P: "Highly active palladium catalysts for Suzuki coupling reactions", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, ACS PUBLICATIONS, US, Bd. 121, Nr. 41, 20. Oktober 1999 (1999-10-20), Seiten 9550-9561, XP002132767, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/JA992130H	1-14
A	Beispiele 3,4; Tabelle 1 -----	15
	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Oktober 2014

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22/10/2014

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Voyiazoglou, D

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/052939 A2 (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY [US]) 24. Juni 2004 (2004-06-24) Ansprüche 1,22; Abbildung 1/19 -----	14
A	WO 2009/135598 A1 (BAYER CROPSCIENCE AG [DE]; DOCKNER MICHAEL [DE]; RIECK HEIKO [DE]; MOR) 12. November 2009 (2009-11-12) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-15 -----	1-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/065463

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6307087	B1	23-10-2001	US 6307087 B1 23-10-2001
			US 2002156295 A1 24-10-2002
			US 2004010149 A1 15-01-2004
			US 2006069257 A1 30-03-2006
			US 2008033171 A1 07-02-2008

US 2011237799	A1	29-09-2011	CN 1886411 A 27-12-2006
			EP 1688424 A1 09-08-2006
			JP 4841954 B2 21-12-2011
			US 2007098616 A1 03-05-2007
			US 2009305877 A1 10-12-2009
			US 2011166389 A1 07-07-2011
			US 2011237799 A1 29-09-2011
			WO 2005051963 A1 09-06-2005

WO 2004052939	A2	24-06-2004	AU 2003296326 A1 30-06-2004
			CA 2509522 A1 24-06-2004
			EP 1581467 A2 05-10-2005
			EP 2583958 A1 24-04-2013
			JP 5138890 B2 06-02-2013
			JP 2006509046 A 16-03-2006
			KR 20050085473 A 29-08-2005
			WO 2004052939 A2 24-06-2004

WO 2009135598	A1	12-11-2009	CN 102015625 A 13-04-2011
			EP 2119697 A1 18-11-2009
			EP 2280932 A1 09-02-2011
			JP 2011519879 A 14-07-2011
			KR 20110043527 A 27-04-2011
			TW 201010969 A 16-03-2010
			US 2011092736 A1 21-04-2011
			WO 2009135598 A1 12-11-2009
