

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 961**

51 Int. Cl.:
C07B 49/00
C07C 1/32

(2006.01)

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09155811 .4**
96 Fecha de presentación: **23.03.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2107047**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.10.2009**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS ORGÁNICOS MEDIANTE UNA REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO CRUZADO CATALIZADA POR UN METAL DE TRANSICIÓN DE UN COMPUESTO DE ARIL-X, HETEROARIL-X, CICLOALQUENIL-X, O ALQUENIL-X, CON UN HALOGENURO DE ALQUILO, ALQUENILO, CICLOALQUILO O CICLOALQUENILO.**

30 Prioridad:
31.03.2008 DE 102008016702
17.12.2008 DE 102008062690

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.12.2011

73 Titular/es:
SALTIGO GMBH
KATZBERGSTRASSE 1
40764 LANGENFELD, DE

72 Inventor/es:
Sundermeier, Mark;
Gotta, Matthias;
Jacobi von Wangelin, Axel y
Czaplik, Waldemar Maximilian

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

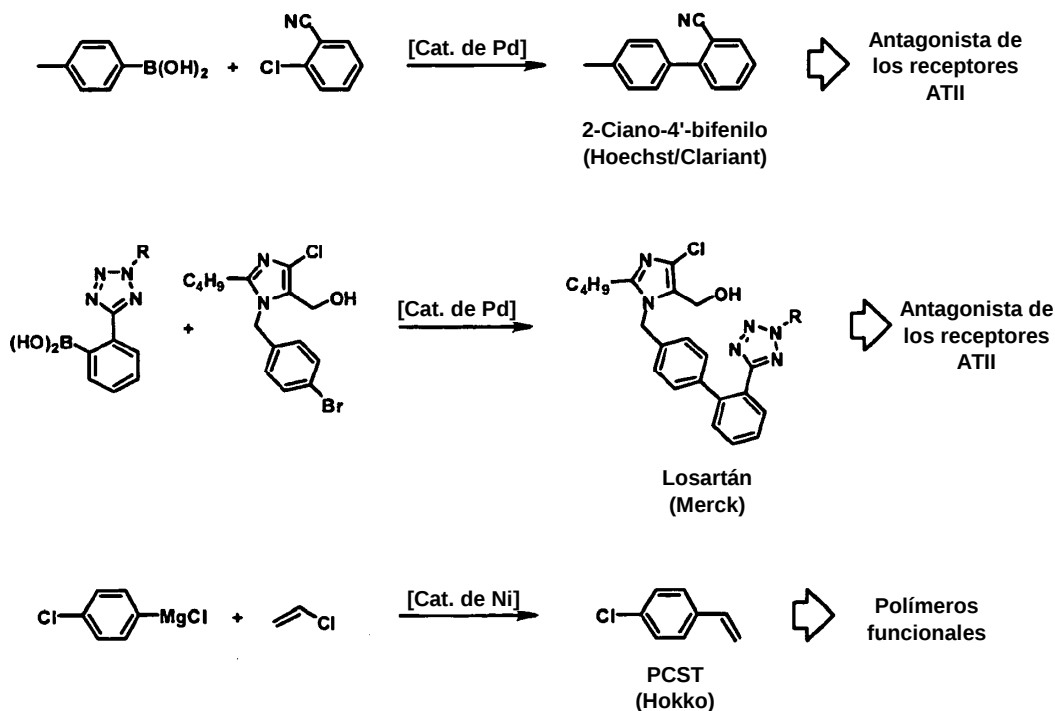
ES 2 369 961 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de compuestos orgánicos mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal de transición de un compuesto de aril-X, heteroaril-X, cicloalquénil-X o alquénil-X con un halogenuro de alquilo, alquénilo, cicloalquilo o cicloalquénilo

Es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de compuestos orgánicos, especialmente de compuestos de arilo, heteroarilo, cicloalquénilo o alquénilo funcionalizados, mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal de transición de un compuesto de aril-X, heteroaril-X, cicloalquénil-X o alquénil-X dado el caso sustituido con un halogenuro de alquilo, alquénilo, cicloalquilo o cicloalquénilo representando X un grupo saliente de halogenuro, diazonio, tosilato (*p*-toluenosulfonato), mesilato (metanosulfonato) o triflato (trifluorometanosulfonato).

Los acoplamientos cruzados catalizados por metal de transición forman parte de las herramientas de síntesis más importantes en la química orgánica moderna. A este respecto se usan ampliamente especialmente catalizadores de paladio y níquel incluso en el transcurso de la síntesis industrial. Así, por ejemplo, los acoplamientos cruzados de Suzuki-Miyaura catalizados por paladio se usan para la síntesis de distintas sustancias farmacológicamente activas. Las síntesis de estirenos funcionalizados como, por ejemplo, 4-cloroestireno representan acoplamientos cruzados industrialmente establecidos basados en catalizadores de níquel.

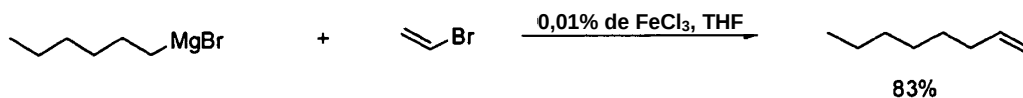


Debido a puntos de vista económicos (alto precio en el mercado internacional para el paladio) y toxicológicos (alta toxicidad de los compuestos de níquel y paladio), en el uso de ambos metales como catalizadores en la aplicación industrial resultan claras desventajas. Además, los precios del mercado internacional para metales como el paladio o el níquel seguirán aumentando previsiblemente fuertemente y cada vez se limitará más una aplicación industrial en las síntesis. Por tanto, cada vez se buscan más intensamente otros sistemas catalíticamente activos que recurran a metales a buen precio, fácilmente disponibles y no tóxicos.

Además de los compuestos de níquel y paladio, los compuestos de hierro y cobalto también presentan actividad en reacciones de acoplamiento cruzado bajo determinadas condiciones de reacción.

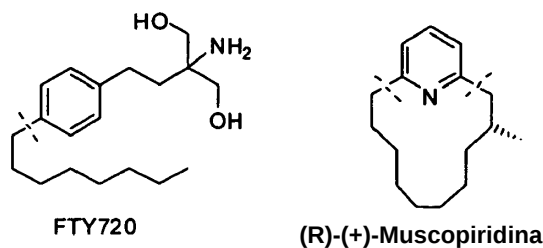
El hierro es muy superior a los compuestos de níquel y paladio debido a motivos económicos y toxicológicos. Se estima que el hierro es el décimo elemento más abundante del universo, ya sólo el 5 % de la corteza terrestre está constituida por hierro. Debido a su fácil explotabilidad y a la obtención a partir de las menas, muchos compuestos de hierro distintos pueden obtenerse a buen precio en grandes cantidades. Igualmente, diferentes sales de cobalto pueden obtenerse a buen precio y, por tanto, se prefieren a, por ejemplo, el paladio como sistema de catalizador.

Kochi y col. mostraron ya a principios de los años 70 que las sales de hierro pueden catalizar el acoplamiento cruzado de halogenuros de vinilo con compuestos de Grignard de alquilo (Kochi y col., J. Am. Chem. Soc. (1971), 1487).



- 5 Sólo tuvo poca repercusión debido al estrecho espectro de sustratos y, por tanto, a un intervalo de aplicación bastante pequeño del procedimiento. Más de 30 años después, otros trabajos de Knochel, Fürstner, Cahiez y Nakamura han optimizado la reacción cruzada catalizada por hierro mediante el uso de aditivos que contienen nitrógeno como *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) o *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (TMEDA) y así se ha puesto en el punto de mira de la investigación actual.
- 10 Especialmente las condiciones de reacción suaves (-20 °C a 35 °C), los cortos tiempos de reacción (generalmente menos de 60 minutos) y el amplio espectro de sustratos hacen extraordinariamente interesante el acoplamiento cruzado catalizado por hierro como herramienta de síntesis.

Fürstner y col. sintetizaron varias sustancias naturales (entre otras FTY720 y (*R*)-(+)-muscopiridina) usando acoplamientos cruzados catalizados por hierro (Fürstner, Chem. Lett. (2005), 624).

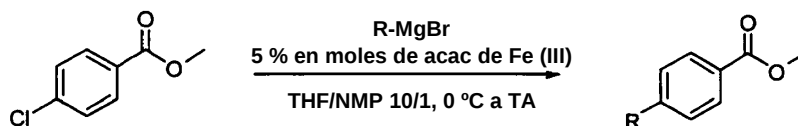


15

FTY720 y (*R*)-muscopiridina.

Según Fürstner y col., un agrupamiento covalente de hierro-magnesio de composición formal $\text{Fe}(\text{MgX})_2$ es responsable de la actividad catalítica. En este agrupamiento, el átomo de hierro lleva el índice de oxidación formal menos dos (agrupamiento de superferrato).

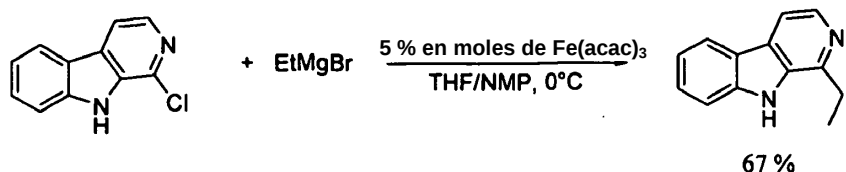
- 20 Además, Fürstner y col. desarrollaron un procedimiento para el acoplamiento cruzado de cloruros y triflatos de arilo funcionalizados con compuestos de alquilmagnesio con catálisis del 5 % en moles de acetilacetato de hierro (III) y una mezcla de disolventes de THF/NMP (Fürstner, Angew. Chem. (2002), 632).



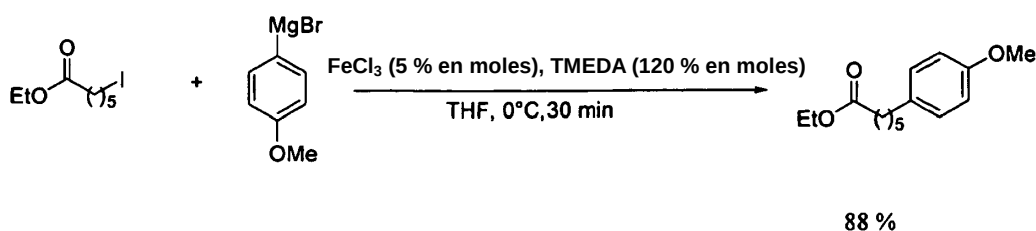
R = hexilo (95), isopropilo (59), 6-hexenilo (91), fenilo (28)

- 25 Rendimientos en paréntesis (CG, %)

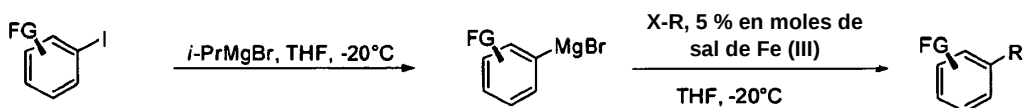
Este procedimiento permite el uso de ésteres, aminas y compuestos aromáticos clorados y así hace posible una aplicación más amplia en la síntesis de sustancias naturales.



Nakamura y col. desarrollaron en 2004 un acoplamiento cruzado de halogenuros de alquilo con compuestos de arilmagnesio usando 5 % en moles de cloruro de hierro (III) y TMEDA (*N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina) como aditivo (Nakamura, J. Am. Chem. Soc. (2004), 3686).



Knochel y col. publicaron en 2001 un acoplamiento cruzado de compuestos de arilmagnesio altamente funcionalizados que se formaron previamente mediante una etapa de transmetalación. Éstos pueden hacerse reaccionar en una transmetalación posterior en organilos de cobre más estables o usarse directamente a temperatura más baja en un acoplamiento cruzado con bromuros o yoduros de vinilo (Knochel, Synlett (2001), 1901).

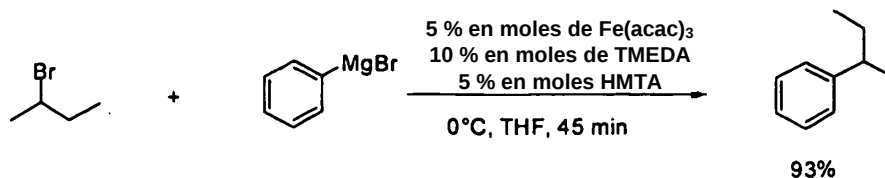


X = Br, I

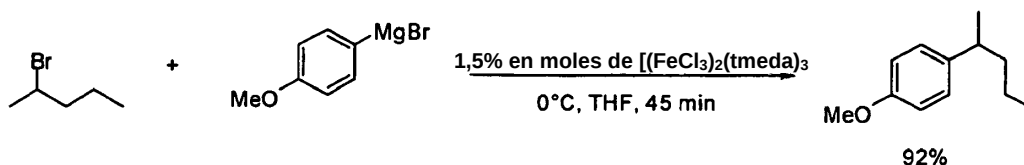
R = vinilo

FG = CO₂Et, CN, OTIPS, ONF

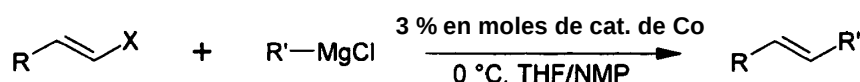
Cahiez y col. desarrollaron en 2007 un acoplamiento cruzado catalizado por hierro eficiente usando cantidades catalíticas de TMEDA (*N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina) (10 % en moles) y hexametilentetramina (5 % en moles). Este procedimiento es adecuado sobre todo para el acoplamiento de compuestos de Grignard de arilo con halogenuros secundarios y primarios. A este respecto, los halogenuros secundarios proporcionan generalmente mejores rendimientos del producto de acoplamiento (Cahiez, Angew. Chem. Int. Ed. (2007), 4364).



Mediante el uso de un complejo de (FeCl₃)₂(TMEDA)₃ no higroscópico pudo reducirse la cantidad de catalizador al 1,5 % en moles. El complejo fácil de preparar y de almacenar hace posible un acoplamiento cruzado muy sencillo, pero eficiente.

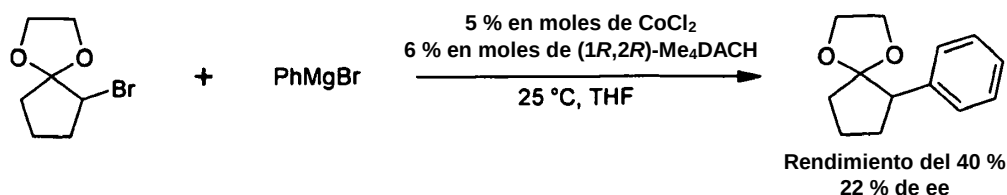


Los primeros acoplamientos cruzados catalizados por cobalto eficientes de halogenuros de alqueno con compuestos de Grignard de alquilo fueron publicados a finales de los años 90 por Cahiez y col. Como sistema de catalizador sirvieron CoCl_2 y $\text{Co}(\text{acac})_2$ en una mezcla de disolventes de NMP/THF (Cahiez, Tetrahedron Lett. (1998), 6159).

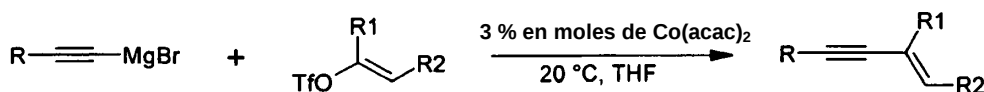


Knochel y col. extendieron este procedimiento de acoplamiento cruzado catalizado por cobalto a la reacción de halogenuros de alqueno y arilo con compuestos de organocobre y de organocinc (Knochel, Tetrahedron Lett. (1998), 6163; Angew. Chem. (2005), 3007).

La primera variante estereoselectiva con selectividades moderadas en el acoplamiento cruzado catalizado por cobalto de un halogenuro de alquilo con un compuesto de Grignard de arilo fue descrita en 2006 por Oshima y col. También se investigó la influencia de un centro de quiralidad contiguo al halogenuro de alquilo sobre la diaestereoselectividad del acoplamiento cruzado. Además, se mostró que, además de las aminas, también son adecuadas difosfinas como ligandos en el acoplamiento cruzado catalizado por cobalto de halogenuros de alquilo con compuestos de Grignard de arilo (Oshima, J. Am. Chem. Soc. (2006), 1886; Tetrahedron (2006), 2207).



En el año 2007, Hayashi y col. pudieron mostrar que, además de los compuestos de Grignard de alquilo, alqueno y arilo, también pueden usarse compuestos de Grignard de alquino en el acoplamiento cruzado catalizado por cobalto con triflatos de alqueno (Hayashi, Chem. Comm. (2007), 4513).



Los acoplamientos cruzados catalizados por hierro y cobalto previamente mencionados se basan todos sin excepción en el acoplamiento de un compuesto de organomagnesio (compuesto de Grignard) con un halogenuro de alquilo, alqueno o arilo.

A este respecto, el compuesto de Grignard debe prepararse previamente por separado y como, por ejemplo, según Nakamura y col., añadirse gota a gota lentamente durante un periodo de tiempo prolongado (Nakamura, J. Am. Soc. (2004), 3686). Precisamente a una escala mayor, el almacenamiento de compuestos de Grignard piróforos es cuestionable y su manipulación es difícil debido a su sensibilidad a la humedad del aire. Debido a este potencial de riesgo se necesitan requisitos especiales en la seguridad de proceso en la aplicación industrial, lo que dificulta claramente una implementación a gran escala.

Por tanto, era objetivo de la presente invención encontrar un procedimiento para la preparación de compuestos orgánicos en el que no debiera prepararse ni aislarse por separado ningún compuesto de organomagnesio (compuesto de Grignard).

Ahora se ha encontrado un procedimiento que combina una formación catalizada por metal de transición de un compuesto de Grignard con un acoplamiento cruzado directo con un organohalogenuro en una reacción de una sola

etapa. Por tanto, los riesgos que están asociados al almacenamiento y a una preparación separada de compuestos de organomagnesio se suprimen en el procedimiento según la invención. Además, mediante el uso de sólo un recipiente de reacción puede aumentarse claramente la eficiencia y el uso del espacio en el procedimiento según la invención en comparación con procedimientos convencionales.

- 5 Por tanto, es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de compuestos orgánicos de fórmula general (I)



en la que

R representa un resto aromático, heteroaromático, cicloalquénílico o alquénílico dado el caso sustituido, y

- 10 R' representa un resto alquílico, alquénílico, cicloalquílico o cicloalquénílico dado el caso sustituido, mediante reacción de un compuesto correspondiente de fórmula general (II)



en la que

- 15 X representa cloro, bromo, yodo, diazonio, mesilato (metanosulfonato), tosilato (*p*-toluenosulfonato) o triflato (trifluorometanosulfonato) y

R tiene el significado especificado en la fórmula (I), con un compuesto correspondiente de fórmula general (III)



en la que

- 20 Y representa cloro, bromo o yodo, y

R' tiene el significado especificado en la fórmula (I),

caracterizado porque la reacción se realiza en presencia

a) de cantidades estequiométricas de magnesio elemental, referidas al compuesto de fórmula general (II) y

- 25 b) de cantidades catalíticas de un compuesto de metal de transición, referidas al compuesto de fórmula general (II), siendo el compuesto de metal de transición un compuesto de hierro del grupo cloruro de hierro (II), cloruro de hierro (III), acetilacetato de hierro (II), acetilacetato de hierro (III), acetato de hierro (II), acetato de hierro (III), bromuro de hierro (II), bromuro de hierro (III), complejo de ferrocenilo o cloruro de cobalto (II) o bromuro de cobalto (II),

así como dado el caso en presencia

- 30 c) de un aditivo que contiene nitrógeno, oxígeno y/o fósforo en cantidad catalítica o estequiométrica referida al compuesto de fórmula general (II),

y la reacción se realiza como procedimiento de una sola etapa en la que no se aísla el compuesto de organomagnesio formado *in situ* como producto intermedio (compuesto de Grignard).

- 35 Es especialmente ventajoso en el procedimiento según la invención que éste se realiza como procedimiento de una sola etapa y que no se aísla el compuesto de organomagnesio formado *in situ* a este respecto como producto intermedio (compuesto de Grignard).

- 40 Los compuestos de metales de transición, especialmente los compuestos de hierro y cobalto mencionados, catalizan la formación de compuestos de organomagnesio a partir de halogenuros a bajas temperaturas. Los compuestos de Grignard así formados se hacen reaccionar según la invención directamente más adelante *in situ* con un compuesto de aril-X, compuesto de heteroaril-X o compuesto de alquénil-X usando el mismo sistema catalítico en una reacción de acoplamiento cruzado. El grupo X en la fórmula (II) es a este respecto un grupo saliente que puede ser un halogenuro, diazonio, mesilato, tosilato o triflato. A este respecto, la concentración de compuesto de Grignard activo permanece sólo muy baja debido a la rápida reacción posterior. Los experimentos

han confirmado que en el procedimiento según la invención no se supera una concentración del 5 % de compuesto de Grignard activo durante la reacción. A este respecto, el Grignard de alquilo se forma preferiblemente con alta selectividad.

La manipulación y la lenta dosificación de un compuesto de Grignard piróforo aislado ya no es necesaria debido a la formación lenta y homogénea del Grignard activo *in situ*. Por tanto, mediante la aplicación del procedimiento según la invención se reduce claramente el potencial de riesgo en un proceso industrial a gran escala y, por tanto, se mejora considerablemente la seguridad de proceso.

En el caso del resto R en la fórmula (I) o la fórmula (II) se trata de un resto alquénílico, cicloalquénílico, aromático o heteroaromático dado el caso sustituido, significando el resto heteroaromático un anillo de cinco, seis o siete miembros con uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Al resto cicloalquénílico, aromático y heteroaromático pueden fusionarse dado el caso otros restos aromáticos, heteroaromáticos y/o cicloalifáticos.

Ejemplos de restos aromáticos R son restos de fenilo, naftilo, toliolo, anisol, cresol, anilina o ácido benzoico. Un ejemplo de un resto heteroaromático son restos de piridina. Ejemplos de restos alquénílicos R son restos 2-metilpropenilo o 2-feniletlenilo. Un ejemplo de un resto cicloalquénílico es el resto 1-ciclohexenilo.

El resto alquénílico, cicloalquénílico, aromático o heteroaromático R puede llevar hasta ocho sustituyentes que pueden significar, independientemente entre sí, alquilo (C₁-C₁₂), cicloalquilo (C₁-C₁₂), alquénilo (C₁-C₁₂), cicloalquénilo (C₁-C₁₂), alquinilo (C₁-C₁₂), arilo (C₁-C₁₂), O-[alquilo (C₁-C₁₂)], O-[arilo (C₁-C₁₂)], O-Si[alquil (C₁-C₁₂)]_n[arilo (C₁-C₁₂)]_{3-n}, OC(O)-[alquilo (C₁-C₁₂)], OC(O)-[arilo (C₁-C₁₂)], NH₂, NH[alquilo (C₁-C₁₂)], N[alquilo (C₁-C₁₂)]₂, NH[arilo (C₁-C₁₂)], N[arilo (C₁-C₁₂)]₂, NHC(O)-[alquilo (C₁-C₁₂)], N[alquil (C₁-C₁₂)]C(O)-[alquilo (C₁-C₁₂)], NHC(O)-[arilo (C₁-C₁₂)], N[alquil (C₁-C₁₂)]C(O)-[arilo (C₁-C₁₂)], NO₂, NO, S-[arilo (C₁-C₁₂)], S-[alquilo (C₁-C₁₂)], flúor, cloro, bromo, CF₃, CN, COOM, COO-[alquilo (C₁-C₁₂)], COO-[arilo (C₁-C₁₂)], C(O)NH-[alquilo (C₁-C₁₂)], C(O)NH-[arilo (C₁-C₁₂)], C(O)N-[alquilo (C₁-C₁₂)]₂, C(O)N-[arilo (C₁-C₁₂)]₂, CHO, SO₂-[alquilo (C₁-C₁₂)], SO-[alquilo (C₁-C₁₂)], SO₂-[arilo (C₁-C₁₂)], SO-[arilo (C₁-C₁₂)], OSO₂-[alquilo (C₁-C₁₂)], OSO₂-[arilo (C₁-C₁₂)], PO-[alquilo (C₁-C₁₂)]₂, PO-[arilo (C₁-C₁₂)]₂, SO₃M, SO₃-[alquilo (C₁-C₁₂)], SO₃-[arilo (C₁-C₁₂)] o Si[alquil (C₁-C₁₂)]_n[arilo (C₁-C₁₂)]_{3-n} representando M un átomo alcalino o alcalinotérreo y n un número natural en el intervalo de 0 a 3.

El resto alquílico, alquénílico, cicloalquílico o cicloalquénílico R' en la fórmula (I) o la fórmula (II) puede llevar dado el caso uno o varios sustituyentes que pueden significar, independientemente entre sí, alquilo (C₁-C₁₂), cicloalquilo (C₁-C₁₂), alquénilo (C₁-C₁₂), cicloalquénilo (C₁-C₁₂), alquinilo (C₁-C₁₂), arilo (C₁-C₁₂), O-[alquilo (C₁-C₁₂)], O-[arilo (C₁-C₁₂)], O-Si[alquil (C₁-C₁₂)]_n[arilo (C₁-C₁₂)]_{3-n}, OC(O)-[alquilo (C₁-C₁₂)], OC(O)-[arilo (C₁-C₁₂)], NH₂, NH[alquilo (C₁-C₁₂)], N[alquilo (C₁-C₁₂)]₂, NH[arilo (C₁-C₁₂)], N[arilo (C₁-C₁₂)]₂, NHC(O)-[alquilo (C₁-C₁₂)], N[alquil (C₁-C₁₂)]C(O)-[alquilo (C₁-C₁₂)], NHC(O)-[arilo (C₁-C₁₂)], N[alquil (C₁-C₁₂)]C(O)-[arilo (C₁-C₁₂)], NO₂, NO, S-[arilo (C₁-C₁₂)], S-[alquilo (C₁-C₁₂)], flúor, cloro, bromo, CF₃, CN, COOM, COO-[alquilo (C₁-C₁₂)], COO-[arilo (C₁-C₁₂)], C(O)NH-[alquilo (C₁-C₁₂)], C(O)NH-[arilo (C₁-C₁₂)], C(O)N-[alquilo (C₁-C₁₂)]₂, C(O)N-[arilo (C₁-C₁₂)]₂, CHO, SO₂-[alquilo (C₁-C₁₂)], SO-[alquilo (C₁-C₁₂)], SO₂-[arilo (C₁-C₁₂)], SO-[arilo (C₁-C₁₂)], OSO₂-[alquilo (C₁-C₁₂)], OSO₂-[arilo (C₁-C₁₂)], PO-[alquilo (C₁-C₁₂)]₂, PO-[arilo (C₁-C₁₂)]₂, SO₃M, SO₃-[alquilo (C₁-C₁₂)], SO₃-[arilo (C₁-C₁₂)] o Si[alquil (C₁-C₁₂)]_n[arilo (C₁-C₁₂)]_{3-n} representando M un átomo alcalino o alcalinotérreo y n un número natural en el intervalo de 0 a 3.

Ejemplos de restos alquílicos R' son alquilos C₃-C₁₂ lineales y ramificados, dado el caso sustituidos, de restos cicloalquílicos ciclohexilo, de restos alquénílicos olefinas C₃-C₁₂ lineales y ramificadas, dado el caso sustituidas, y de restos cicloalquénílicos 1-ciclohexenilo.

Se usan compuestos de hierro del grupo cloruro de hierro (II), cloruro de hierro (III), acetilacetato de hierro (II), acetilacetato de hierro (III), acetato de hierro (II), acetato de hierro (III), bromuro de hierro (II), bromuro de hierro (III), complejos de ferrocenilo o cloruro de cobalto (II) o bromuro de cobalto (II).

A este respecto, la cantidad de catalizador usada asciende preferiblemente al 0,01 al 50 % en moles, con especial preferencia al 0,1 al 10 % en moles, referido al compuesto de fórmula general (II).

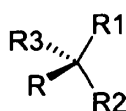
Si se desea, en el procedimiento según la invención pueden añadirse aditivos (punto c).

En el caso de los aditivos que contienen nitrógeno, oxígeno y/o fósforo dado el caso añadidos con uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o fósforo se trata preferiblemente de alquilaminas dado el caso sustituidas, heterociclos que contienen N, alquilamidas, alquilamidas cíclicas, cicloalquilaminas, cicloalquildiaminas, alquiliminas, cicloalquiliminas, anilina, derivados de anilina, compuestos heteroaromáticos que contienen nitrógeno, dialquileteres, alquilarileteres, diarileteres, éteres cíclicos, oligoéteres, poliéteres, triarilfosfanos, trialquifosfanos, arildialquifosfanos, alquildiarilfosfanos y bisfosfanos unidos por puentes.

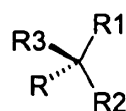
Como aditivo se usan con especial preferencia TEA (triethylamina), etil-diisopropilamina, TMEDA (N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina), DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), (-)-esparteína, N,N,N',N'-tetrametildiaminometano,

DACH (1,2-diaminociclohexano), Me₄-DACH (*N,N,N',N'*-tetrametil-1,2-diaminociclohexano), NMP (*N*-metil-2-pirrolidona), *N,N*-dimetilanilina, piridina, fenantrolina, PEG (polietilenglicol), DME (1,2-dimetoxietano), éter binaftildimetílico, 18-corona-6, trifenilfosfano, tri-*n*-butilfosfano, tri-*terc*-butilfosfano, dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno), dppe (1,2-bis(difenilfosfino)etano), dppp (1,3-bis(difenilfosfino)propano), dppb (1,4-bis(difenilfosfino)butano) o dpppe (1,5-bis(difenilfosfino)pentano).

El uso de aditivos que contienen nitrógeno, oxígeno y/o fósforo quirales con uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o fósforo en el procedimiento según la invención conduce con la elección adecuada de los sustratos a la formación selectiva de un estereocentro de fórmula (IVa) o de fórmula (IVb) en forma enriquecida en estereoisómeros en las que R tiene el significado especificado en la fórmula (I) y R1, R2 y R3 pueden tener, independientemente entre sí, el siguiente significado: pueden significar hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₂), cicloalquilo (C₁-C₁₂), alqueno (C₁-C₁₂), cicloalqueno (C₁-C₁₂), alquino (C₁-C₁₂), arilo (C₁-C₁₂), O-[alquilo (C₁-C₁₂)], O-[arilo (C₁-C₁₂)], O-Si[alquil (C₁-C₁₂)]_n[arilo (C₁-C₁₂)]_{3-n}, OC(O)-[alquilo (C₁-C₁₂)], OC(O)-[arilo (C₁-C₁₂)], NH₂, NH[alquilo (C₁-C₁₂)], N[alquilo (C₁-C₁₂)]₂, NH[arilo (C₁-C₁₂)], N[arilo (C₁-C₁₂)]₂, NHC(O)-[alquilo (C₁-C₁₂)], N[alquil (C₁-C₁₂)]C(O)-[alquilo (C₁-C₁₂)], NHC(O)-[arilo (C₁-C₁₂)], N[alquil (C₁-C₁₂)]C(O)-[arilo (C₁-C₁₂)], NO₂, NO, S-[arilo (C₁-C₁₂)], S-[alquilo (C₁-C₁₂)], flúor, cloro, bromo, CF₃, CN, COOM, COO-[alquilo (C₁-C₁₂)], COO-[arilo (C₁-C₁₂)], C(O)NH-[alquilo (C₁-C₁₂)], C(O)NH-[arilo (C₁-C₁₂)], C(O)N-[alquilo (C₁-C₁₂)]₂, C(O)N-[arilo (C₁-C₁₂)]₂, CHO, SO₂-[alquilo (C₁-C₁₂)], SO-[alquilo (C₁-C₁₂)], SO₂-[arilo (C₁-C₁₂)], SO-[arilo (C₁-C₁₂)], OSO₂-[alquilo (C₁-C₁₂)], OSO₂-[arilo (C₁-C₁₂)], PO-[alquilo (C₁-C₁₂)]₂, PO-[arilo (C₁-C₁₂)]₂, SO₃M, SO₃-[alquilo (C₁-C₁₂)], SO₃-[arilo (C₁-C₁₂)] o Si[alquil (C₁-C₁₂)]_n[arilo (C₁-C₁₂)]_{3-n} representando M un átomo alcalino o alcalinotérreo y n un número natural en el intervalo de 0 a 3. Sin embargo, debe cumplirse que R ≠ R1 ≠ R2 ≠ R3. R, R1, R2 y/o R3 pueden estar unidos, independientemente entre sí, por puentes entre sí mediante los sustituyentes previamente mencionados. El átomo de carbono junto con los restos R1, R2 y R3 se corresponde con R' con el significado especificado para la fórmula (I).



(IVa)



(IVb)

La formación de uno u otro estereoisómero en forma enriquecida en estereoisómeros se controla específicamente en el procedimiento según la invención mediante la elección del ligando/aditivo quiral.

Como ligandos quirales se usan aditivos que contienen nitrógeno, oxígeno y/o fósforo con uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o fósforo, preferiblemente alquilaminas dado el caso sustituidas, heterociclos que contienen *N*, alquilamidas, alquilamidas cíclicas, cicloalquilaminas, cicloalquildiaminas, alquiliminas, cicloalquiliminas, anilina, derivados de anilina, compuestos heteroaromáticos que contienen nitrógeno, dialquiléteres, alquilariléteres, diariléteres, éteres cíclicos, oligoéteres, poliéteres, triarilfosfanos, trialquifosfanos, arildialquifosfanos, alquildiarilfosfanos y bisfosfanos unidos por puentes con uno o varios centros de quiralidad.

En el procedimiento según la invención, el aditivo que contiene nitrógeno, oxígeno y/o fósforo se usa preferiblemente en una cantidad del 0 al 200 % en moles, con especial preferencia del 1 al 150 % en moles, referido a los compuestos (II).

El procedimiento según la invención se realiza normalmente en disolventes apróticamente polares. A este respecto, como disolvente se usa con especial preferencia tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano (2-metil-THF), 1,4-dioxano, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMac), éter metil-*terc*-butílico (MTBE), éter dietílico, 1,2-dimetoxietano (DME), éter diisopropílico (DIPE), carbonato de dimetilo o *N*-metil-2-pirrolidona (NMP).

La temperatura de reacción en el procedimiento según la invención se encuentra normalmente entre -80 °C y +100 °C.

Según el procedimiento según la invención, la reacción de múltiples compuestos de aril-X, heteroaril-X, cicloalquénil-X y alquénil-X sustituidos y sin sustituir en los que X representa un grupo saliente como halogenuro, diazonio, mesilatos, tosilato o triflato se produce con halogenuros de alquilo, alqueno, cicloalquilo o cicloalquénilo sustituidos y sin sustituir dando los compuestos aromáticos, compuestos heteroaromáticos y olefinas funcionalizados correspondientes.

Los compuestos preparados según el procedimiento según la invención pueden aislarse y purificarse bien según

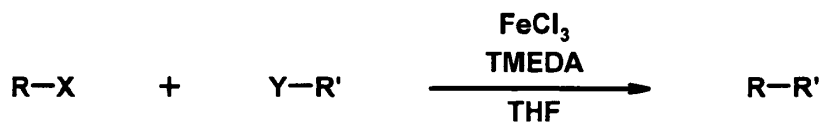
procedimientos convencionales.

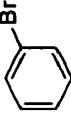
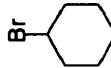
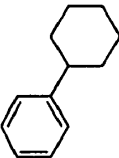
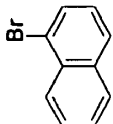
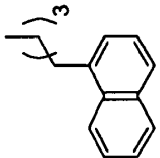
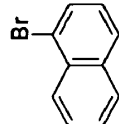
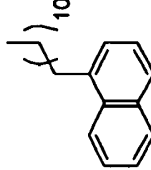
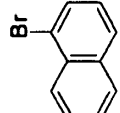
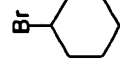
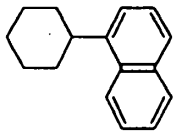
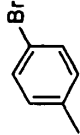
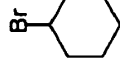
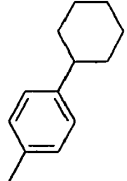
El procedimiento según la invención es muy adecuado para generar específica y selectivamente centros de quiralidad mediante acoplamiento cruzado.

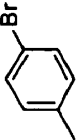
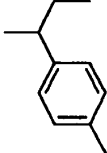
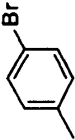
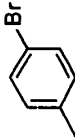
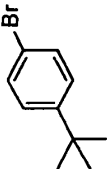
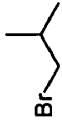
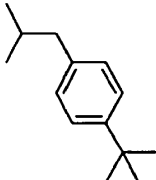
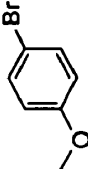
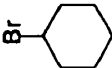
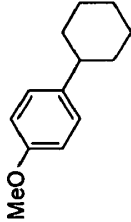
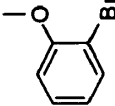
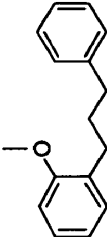
Ejemplos

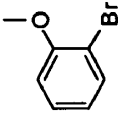
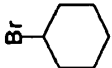
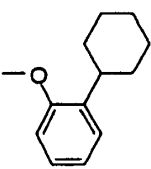
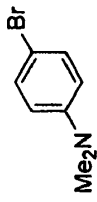
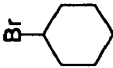
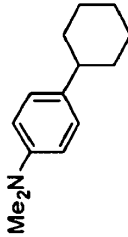
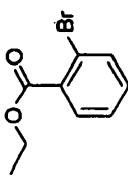
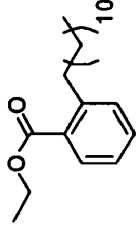
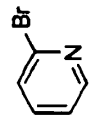
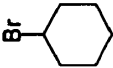
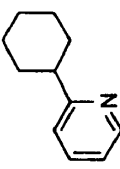
5 Ejemplo 1 a 15

10 A una temperatura de 0 °C se disponen en un matraz de reacción de 10 ml 29 mg (1,2 mmoles) de virutas de magnesio y se lavan con argón. Se añade una disolución de 8,1 mg de FeCl₃ (0,005 mmoles; 5 % en moles) y 4 ml de THF (anhidro) y a continuación se dosifican 181 µl de TMEDA (1,2 mmoles). La mezcla se agita 30 min a una temperatura de 0 °C y luego se añade el compuesto R-X (1 mmol) y el compuesto R'-Y (1,2 mmoles). La mezcla de reacción se agita 3 horas a temperatura ambiente y a continuación se detiene mediante la adición de 3 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y 1 ml de HCl acuoso al 10 %. Se extrae con 3 x 5 ml de acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por destilación a vacío. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano, acetato de etilo).



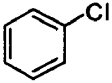
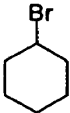
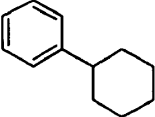
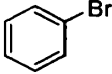
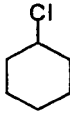
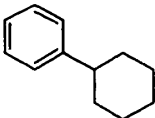
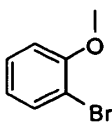
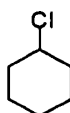
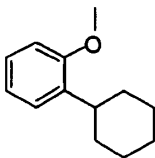
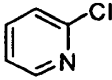
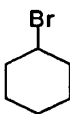
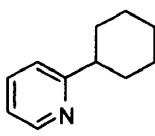
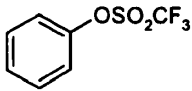
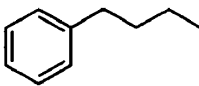
Ejemplo	R-X	R'-Y	R'-R'	Rendimiento
1				77 %
2				71 %
3				75 %
4				67 %
5				77 %

Ejemplo	R-X	R'-Y	R'-R'	Rendimiento
6				62 %
7				55 %
8				40 %
9				67 %
10				65 %
11				74 %

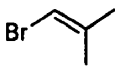
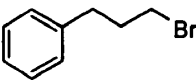
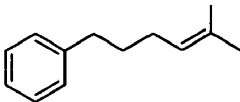
Ejemplo	R-X	R'-Y	R-R'	Rendimiento
12				69 %
13				75 %
14				40 %
15				55 %

Ejemplo 16 a 20

Análogamente al procedimiento experimental del Ejemplo 1-15 también pueden usarse satisfactoriamente cloruros de arilo y alquilo, así como triflatos de arilo. En el caso del triflato de fenilo (trifluorometanosulfonato de fenilo) y de clorobenceno, la reacción se realizó a 20 °C.

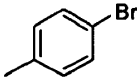
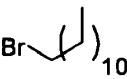
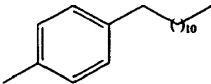
Ejemplo	R-X	R'-Y	R-R'	Rendimiento
16				20 %
17				25 %
18				39 %
19				30 %
20				80 %

- 5 Análogamente al procedimiento experimental del Ejemplo 1-15 también se produce la reacción de bromuros de alquenilo con bromuros de alquilo.

Ejemplo	R-X	R'-Y	R-R'	Rendimiento
21				48 %

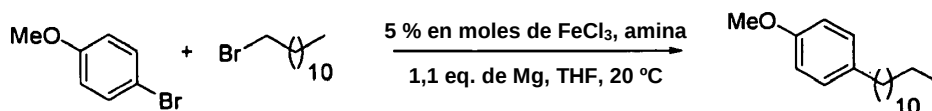
Ejemplo 22

Análogamente al procedimiento experimental del Ejemplo 1-15, sin embargo usando 10 % en moles de TMEDA en lugar de 120 % en moles, se produce la reacción de 4-bromotolueno con 1-bromododecano.

Ejemplo	R-X	R'-Y	R-R'	Rendimiento
22				53 %

Ejemplo 23 a 31

Análogamente al procedimiento experimental del Ejemplo 1-15, se hizo reaccionar 4-bromoanisol con 1-bromododecano. En lugar de TMEDA se usaron aditivos que contenían nitrógeno electrónica y estéricamente diferentes.



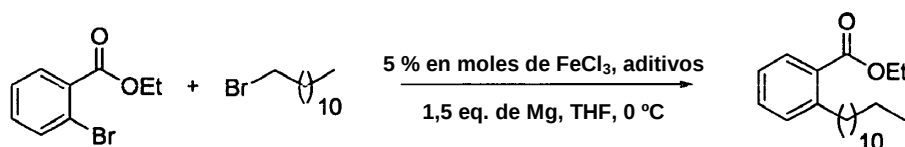
5

Ejemplo	Aditivo	Rendimiento
23	1,10-Fenantrolina	63 %
24	Piridina	72 %
25	N,N-dimetilanilina	49 %
26	N-metilpirrolidona	39 %
27	Tetrametildiaminometano	72 %
28	Etil-diisopropilamina	44 %
29	TMEDA	77 %
30	(-)-Esparteína	36 %
31	DABCO	75 %

Ejemplo 32 a 35

Análogamente al Ejemplo 23-31 también son adecuados compuestos que contienen oxígeno y fósforo como éteres y fosfanos como aditivos en el acoplamiento cruzado de 4-bromoanisol y 1-bromododecano. Como muestra el Ejemplo 32, la reacción también se produce en ausencia de cualquier aditivo.

10

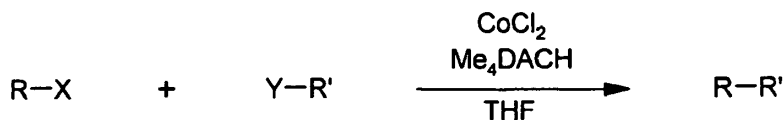


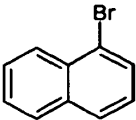
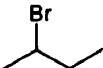
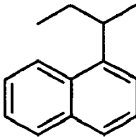
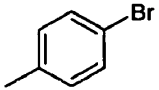
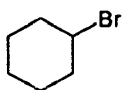
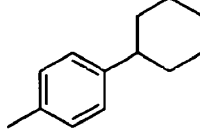
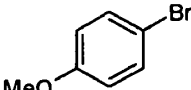
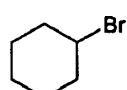
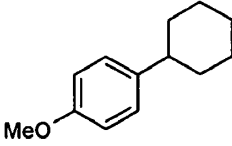
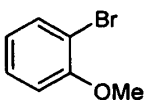
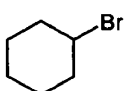
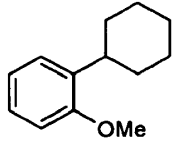
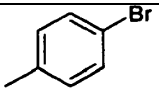
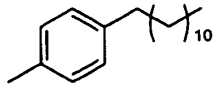
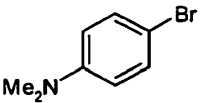
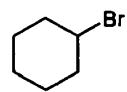
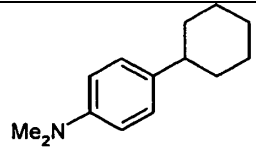
Ejemplo	Aditivo	% en moles	Rendimiento
32	-	-	30 %
33		20	73 %
34	18-Corona-6	20	55 %

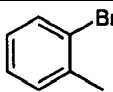
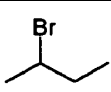
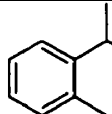
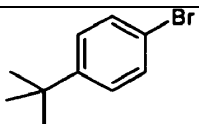
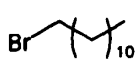
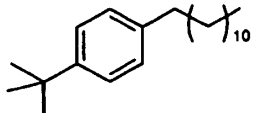
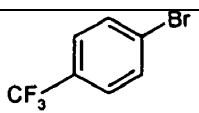
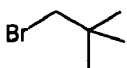
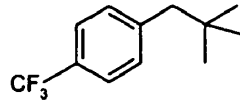
Ejemplo	Aditivo	% en moles	Rendimiento
35	PPh ₃	20	51

Ejemplo 36 a 44

A temperatura ambiente se disponen en un matraz de reacción de 10 ml 29 mg (1,2 mmoles) de virutas de magnesio y se lavan con argón. Se añade una disolución de 6,5 mg de CoCl₂ (0,05 mmoles; 5 % en moles) y 4 ml de THF (anhidro) y a continuación se dosifican 19 µl de *N,N,N',N'*-tetrametil-1,2-diaminociclohexano (Me₄DACH; 0,11 mmoles, 11 % en moles). La mezcla azul se enfría con agitación a una temperatura de 0 °C y luego se añade el compuesto R-X (1,0 mmol) y el compuesto R'-Y (1,0 mmol). La mezcla de reacción se agita 3 horas a 0 °C y a continuación se detiene mediante la adición de 3 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrae con 3 x 5 ml de acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por destilación a vacío. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano, acetato de etilo).

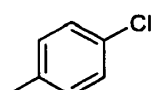
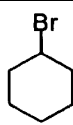
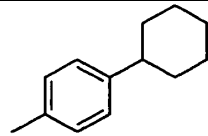
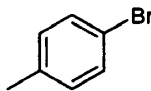
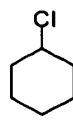
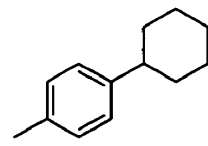
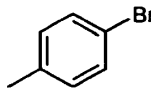
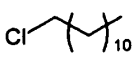
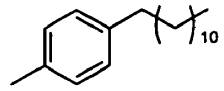


Ejemplo	R-X	R'-Y	R-R'	Rendimiento
36				64 %
37				67 %
38				52 %
39				60 %
40				66 %
41				42 %

Ejemplo	R-X	R'-Y	R-R'	Rendimiento
42				52 %
43				53 %
44				46 %

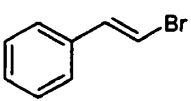
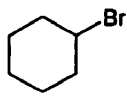
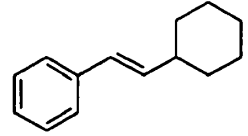
Ejemplo 45 a 47

Análogamente al procedimiento experimental del Ejemplo 36-44 también pueden usarse satisfactoriamente cloruros de arilo y alquilo.

Ejemplo	R-X	R'-Y	R-R'	Rendimiento
45				8 %
46				42 %
47				7 %

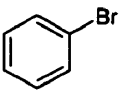
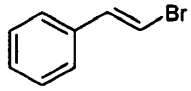
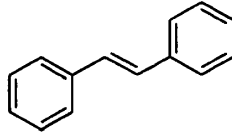
5 **Ejemplo 48**

Análogamente al procedimiento experimental del Ejemplo 36-44 también se produce la reacción de bromuros de alquenilo con bromuros de alquilo.

Ejemplo	R-X	R'-Y	R-R'	Rendimiento
48				35 %

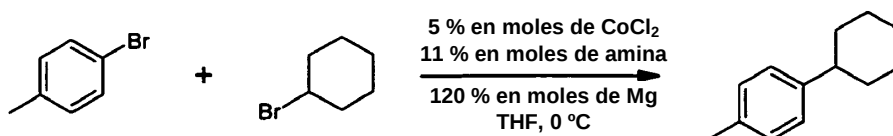
Ejemplo 49

Análogamente al procedimiento experimental del Ejemplo 36-44 también se produce la reacción de bromuros de arilo con bromuros de alquenilo.

Ejemplo	R-X	R'-Y	R-R'	Rendimiento
49				19 %

Ejemplo 50 a 55

Análogamente al procedimiento experimental del Ejemplo 36-44, el 4-bromotolueno se hizo reaccionar con bromociclohexano. En lugar de *N,N,N',N'*-tetrametil-1,2-diaminociclohexano (Me_4DACH) se usaron aditivos que contenían nitrógeno electrónica y estéricamente diferentes.



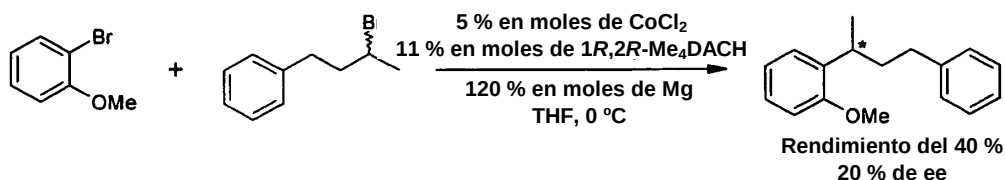
5

Ejemplo	Aditivo	Rendimiento
49	TMEDA	64 %
50	DABCO	30 %
51	Trietilamina	3 %
52	Piridina	47 %
53	1,10-Fenantrolina	10 %
54	Ninguno	6 %

Ejemplo 55

10

Análogamente al procedimiento experimental del Ejemplo 36-44, el 2-bromoanisol se hizo reaccionar con (3-bromobutil)benzeno. En lugar de *N,N,N',N'*-tetrametil-1,2-diaminociclohexano (Me_4DACH) en forma racémica se usó la forma 1*R*,2*R* ópticamente pura. De esta manera se produce la síntesis de 2-(1-metil-3-fenil)propilanisol en forma enriquecida en estereoisómeros.



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de compuestos orgánicos de fórmula general (I)



en la que

5 R representa un resto aromático, heteroaromático, cicloalquénico o alquénico dado el caso sustituido, y

R' representa un resto alquílico, alquénico, cicloalquílico o cicloalquénico dado el caso sustituido,

mediante reacción de un compuesto correspondiente de fórmula general (II)



en la que

10 X representa cloro, bromo, yodo, diazonio, mesilato (metanosulfonato), tosilato (*p*-toluenosulfonato) o triflato (trifluorometanosulfonato), y

R tiene el significado especificado en la fórmula (I),

con un compuesto correspondiente de fórmula general (III)



15 en la que

Y representa cloro, bromo o yodo, y

R' tiene el significado especificado en la fórmula (I),

caracterizado porque se realiza la reacción en presencia

a) de cantidades estequiométricas de magnesio elemental, referidas al compuesto de fórmula general (II), y

20 b) de cantidades catalíticas de un compuesto de metal de transición, referidas al compuesto de fórmula general (II), siendo el compuesto de metal de transición un compuesto de hierro del grupo de cloruro de hierro (II), cloruro de hierro (III), acetilacetato de hierro (II), acetilacetato de hierro (III), acetato de hierro (II), acetato de hierro (III), bromuro de hierro (II), bromuro de hierro (III), complejo de ferrocenilo o cloruro de cobalto (II) o bromuro de cobalto (II),

25 así como dado el caso en presencia

c) de un aditivo que contiene nitrógeno, oxígeno y/o fósforo en cantidad catalítica o estequiométrica referida al compuesto de fórmula general (II), y la reacción se realiza como procedimiento de una sola etapa en la que no se aísla el compuesto de organomagnesio formado *in situ* como producto intermedio (compuesto de Grignard).

30 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R es un resto de fenilo, naftilo, toliilo, anisol, cresol, anilina, ácido benzoico, piridina, 2-metilpropenilo, 2-feniletieno o 1-ciclohexenilo.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R' es un resto de alquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo, olefina C₃-C₁₂ o 1-ciclohexenilo.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el resto alquénico, cicloalquénico, aromático o heteroaromático R puede llevar hasta ocho sustituyentes que significan, independientemente entre sí, alquilo (C₁-C₁₂), cicloalquilo (C₁-C₁₂), alquénico (C₁-C₁₂), cicloalquénico (C₁-C₁₂), alquínico (C₁-C₁₂), arilo (C₁-C₁₂), O-[alquénico (C₁-C₁₂)], O-[arilo (C₁-C₁₂)], O-Si[alquilo (C₁-C₁₂)]_n[arilo (C₁-C₁₂)]_{3-n}, OC(O)-[alquilo (C₁-C₁₂)], OC(O)-[arilo (C₁-C₁₂)], NH₂, NH[alquilo (C₁-C₁₂)], N[alquilo (C₁-C₁₂)]₂, NH[arilo (C₁-C₁₂)], N[arilo (C₁-C₁₂)]₂, NHC(O)-[alquilo (C₁-C₁₂)], N[alquilo (C₁-C₁₂)]C(O)-[alquilo (C₁-C₁₂)], NHC(O)-[arilo (C₁-C₁₂)], N[alquilo (C₁-C₁₂)]C(O)-[arilo (C₁-C₁₂)], NO₂, NO, S-[arilo (C₁-C₁₂)], S-[alquilo (C₁-C₁₂)], flúor, cloro, bromo, CF₃, CN, COOM, COO-[alquilo (C₁-C₁₂)], COO-[arilo (C₁-C₁₂)], C(O)NH-[alquilo (C₁-C₁₂)], C(O)NH-[arilo (C₁-C₁₂)], C(O)N-[alquilo (C₁-C₁₂)]₂, C(O)N-[arilo (C₁-C₁₂)]₂, CHO, SO₂-[alquilo (C₁-C₁₂)], SO-[alquilo (C₁-C₁₂)], SO₂-[arilo (C₁-C₁₂)], SO-[arilo (C₁-C₁₂)], OSO₂-[alquilo (C₁-C₁₂)], OSO₂-[arilo (C₁-C₁₂)], PO-[alquilo (C₁-C₁₂)]₂, PO-[arilo (C₁-C₁₂)]₂, SO₃M, SO₃-[alquilo (C₁-C₁₂)], SO₃-[arilo (C₁-C₁₂)] o

Si[alquil (C₁-C₁₂)]_n[arilo (C₁-C₁₂)]_{3-n} representando M un átomo alcalino o alcalinotérreo y n un número natural en el intervalo de 0 a 3.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el resto alquílico, alquenílico, cicloalquílico o cicloalquenílico R' puede llevar dado el caso uno o varios sustituyentes que significan, independientemente entre sí, alquilo (C₁-C₁₂), cicloalquilo (C₁-C₁₂), alqueno (C₁-C₁₂), cicloalqueno (C₁-C₁₂), alquino (C₁-C₁₂), arilo (C₁-C₁₂), O-[alquilo (C₁-C₁₂)], O-[arilo (C₁-C₁₂)], O-Si[alquil (C₁-C₁₂)]_n[arilo (C₁-C₁₂)]_{3-n}, OC(O)-[alquilo (C₁-C₁₂)], OC(O)-[arilo (C₁-C₁₂)], NH₂, NH[alquilo (C₁-C₁₂)], N[alquilo (C₁-C₁₂)]₂, NH[arilo (C₁-C₁₂)], N[arilo (C₁-C₁₂)]₂, NHC(O)-[alquilo (C₁-C₁₂)], N[alquil (C₁-C₁₂)]C(O)-[alquilo (C₁-C₁₂)], NHC(O)-[arilo (C₁-C₁₂)], N[alquil (C₁-C₁₂)]C(O)-[arilo (C₁-C₁₂)], NO₂, NO, S-[arilo (C₁-C₁₂)], S-[alquilo (C₁-C₁₂)], flúor, cloro, bromo, CF₃, CN, COOM, COO-[alquilo (C₁-C₁₂)], COO-[arilo (C₁-C₁₂)], C(O)NH-[alquilo (C₁-C₁₂)], C(O)NH-[arilo (C₁-C₁₂)], C(O)N-[alquilo (C₁-C₁₂)]₂, C(O)N-[arilo (C₁-C₁₂)]₂, CHO, SO₂-[alquilo (C₁-C₁₂)], SO-[alquilo (C₁-C₁₂)], SO₂-[arilo (C₁-C₁₂)], SO-[arilo (C₁-C₁₂)], OSO₂-[alquilo (C₁-C₁₂)], OSO₂-[arilo (C₁-C₁₂)], PO-[alquilo (C₁-C₁₂)]₂, PO-[arilo (C₁-C₁₂)]₂, SO₃M, SO₃-[alquilo (C₁-C₁₂)], SO₃-[arilo (C₁-C₁₂)] o Si[alquil (C₁-C₁₂)]_n[arilo (C₁-C₁₂)]_{3-n} representando M un átomo alcalino o alcalinotérreo y n un número natural en el intervalo de 0 a 3.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de metal de transición se usa en una cantidad del 0,01 al 50 % en moles, referido al compuesto de fórmula general (II).

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como aditivo dado el caso añadido, que contiene nitrógeno, oxígeno y/o fósforo y con uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o fósforo se usan alquilaminas dado el caso sustituidas, heterociclos que contienen N, alquilamidas, alquilamidas cíclicas, cicloalquilaminas, cicloalquildiaminas, alquilaminas, cicloalquilaminas, anilina, derivados de anilina, compuestos heteroaromáticos que contienen nitrógeno, dialquiléteres, alquilariléteres, diariléteres, éteres cíclicos, oligoéteres, poliéteres, triarilfosfanos, trialquilfosfanos, arildialquilfosfanos, alquildiarilfosfanos y bisfosfanos unidos por puentes.

8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el aditivo que contiene nitrógeno, oxígeno y/o fósforo se usa preferiblemente en una cantidad del 0 al 200 % en moles, referido al compuesto de fórmula general (II).