

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 482**

51 Int. Cl.:
C07C 253/30 (2006.01)
C07C 221/00 (2006.01)
C07C 45/68 (2006.01)
C07C 255/22 (2006.01)
C07C 255/56 (2006.01)
C07D 213/50 (2006.01)
C07D 307/46 (2006.01)
C07D 333/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09153525 .2**
96 Fecha de presentación: **24.02.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2096101**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2009**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de cetonas a partir de alfa-oxacarboxilatos y bromuros de ariilo**

30 Prioridad:
28.02.2008 DE 102008011685

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.06.2012

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

72 Inventor/es:
**Cotté, Alain;
Gotta, Matthias;
Goossen, Lukas;
Rudolphi, Felix;
Oppel, Christoph y
Garrido, Nuria Rodriguez**

74 Agente/Representante:
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 2 383 482 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de cetonas a partir de alfa-oxocarboxilatos y bromuros de arilo

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de cetonas a partir de alfa-oxocarboxilatos y bromuros de arilo por acoplamiento cruzado descarboxilante catalizado con Cu/Pd.

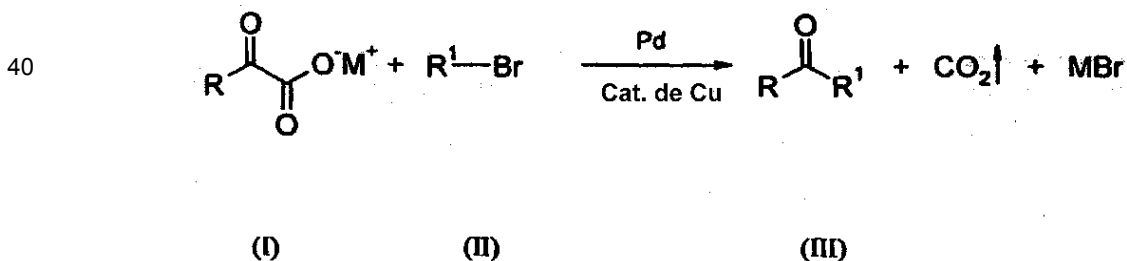
- 5 Las arilcetonas son elementos estructurales importantes en principios activos y materiales funcionales (P. J. Masson, D. Coup, J. Millet, N.L. Brown, J. Biol. Chem. 1994, 270, 2662-2668). Además de las acilaciones de Friedel-Crafts clásicas que se llevan a cabo a escala industrial, pero que en la mayoría de los casos conducen inconvenientemente a mezclas de isómeros, se utilizan para su síntesis igualmente reacciones de derivados de ácidos carboxílicos con reactivos organometálicos como p.ej. amidas de Weinreb con compuestos de Grignard (S. Nahm, S. M. Weinreb, Tetrahedron Lett. 1981, 22, 3815-3818). Mediante el uso de catalizadores de metales de transición puede aumentarse más la eficiencia de
- 10 tales acoplamientos cruzados, de modo que se hacen reaccionar incluso nucleófilos de carbono poco reactivos, por ejemplo compuestos de organocinc o ácidos borónicos (E. Negishi, V. Bagheri, S. Chatterjee, F. T. Luo, J. A. Miller, A. T. Stoll, Tetrahedron Lett. 1983, 24, 5181-5184; P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk. J. Talbert, J. Org. Chem. 1988, 53, 2392-2394; M. Haddach, J. R. McCarthy, Tetrahedron Lett. 1999, 40, 3109-3122).
- 15 Son más convenientes variantes de reacción en las que se activan *in situ* ácidos carboxílicos, como p.ej. síntesis directas catalizadas con paladio de arilcetonas a partir de ácidos arilborónicos y ácidos carboxílicos en presencia de anhídridos (L. J. Goossen, L. Winkel, A. Döhring, K. Ghosh, J. Paetzold, Synlett 2002, 8, 1237-1240) o reactivos de acoplamiento (L. J. Goossen, K. Ghosh, Chem. Comm. 2001, 2084-2085). Mediante estos métodos se mejora ciertamente claramente la tolerancia de grupos funcionales, sin embargo este modo de proceder tiene graves inconvenientes debido a la difícil
- 20 accesibilidad de los ácidos borónicos (metalación de haluros de arilo y subsiguiente reacción con boratos de trialkilo) o por la mala manipulación de los compuestos de organocinc.

- Un modo de proceder inverso, en el que se acoplan equivalentes de aniones acilo con electrófilos de carbono, se utiliza principalmente en la síntesis de alquilcetonas (E. J. Corey, D. Seebach, Angew. Chem. 1965, 77, 1134-1135; Angew. Chem. Int. Ed. 1965, 4, 1075-1077). Para la arilación catalítica de equivalentes de aniones acilo hay solo pocos ejemplos,
- 25 entre ellos el acoplamiento descrito por Hartwig y col. de bromuros de arilo con *N-terc*-butilhidrazonas (A. Takemiya, J. F. Hartwig, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 14800-14801). Es un inconveniente en todas las reacciones de este tipo los pasos de derivatización y saponificación adicionales, así como el uso de bases fuertes. Las arilaciones de aldehídos con activación C-H ofrecen una alternativa atomo-económica, pero hasta ahora son solo posibles con un espectro limitado de yoduros de arilo caros (Y. C. Huang, K. K. Majumdar, C. H. Cheng, J. Org. Chem. 2002, 67, 1682-1684; S. Ko, B. Kang, S. Chang, Angew. Chem. 2005, 117, 459-461; Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 455-457).
- 30

En la síntesis de biarilos a partir de sales de ácido benzoico y haluros de arilo se llega ya a la comprobación de que acoplamientos cruzados descarboxilantes pueden representar alternativas valiosas a reacciones correspondientes de compuestos organometálicos (documento WO 2006/136135).

- 35 Ha sido objetivo de la presente invención encontrar un procedimiento para la preparación de cetonas, en especial de arilcetonas, en el que partiendo de compuestos bien accesibles se utilicen catalizadores bien manejables y baratos.

Si la descarboxilación de ácidos alfa-oxocarboxílicos de fórmula (I) se lleva a cabo en presencia de un catalizador de Cu y se combina con un acoplamiento cruzado mediado con Pd con bromuros de arilo de fórmula (II) se llega a las cetonas de fórmula (III)

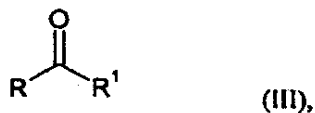


- 45 Es una ventaja de este acoplamiento cruzado descarboxilante para la preparación de cetonas que al contrario de las

reacciones de acoplamiento cruzado tradicionales no son necesarios reactivos organometálicos. En lugar de estos se utilizan sales de ácidos alfa-oxocarboxílicos estables fácilmente manipulables y bien accesibles que en parte están disponibles industrialmente como productos intermedios en la preparación de aminoácidos como fuente de acilnucleófilos.

Es por consiguiente objeto de la invención un procedimiento para la preparación de cetonas de la fórmula general (III)

5



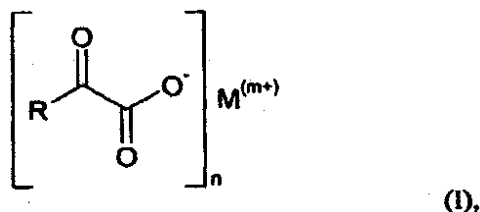
en la que

10 R es un resto carbocíclico aromático de 6 a 24 átomos de carbono dado el caso sustituido o un resto alquilo dado el caso sustituido o un resto heteroaromático de 5 a 24 átomos de carbono dado el caso sustituido y

R¹ es un resto carbocíclico aromático de 6 a 24 átomos de carbono dado el caso sustituido o un resto heteroaromático de 5 a 24 átomos de carbono dado el caso sustituido,

por reacción de alfa-oxocarboxilatos de la fórmula general (I)

15



en la que

20 n y m es un número en el intervalo de 1 a 6,

M^(m+) es un catión y

R tiene el significado indicado para la fórmula (III),

con bromuros de arilo de la fórmula general (II)



25 en la que

R¹ tiene el significado indicado para la fórmula (III),

en la que como catalizador se utiliza una combinación de bromuro de cobre(I) con 1,10-fenantrolina como ligando y bis(1,1,1,5,5,5-hexafluoroacetilacetato)paladio con tris(o-tolil)fosfina como ligando.

Mediante la adición del ligando de fosfina se influye ventajosamente en la reacción. Se utiliza tris(o-tolil)fosfina ((o-Tol)₃P).

30 Para el procedimiento conforme a la invención como sistema de catalizador se utiliza una combinación de bromuro de cobre(I) con 1,10-fenantrolina como ligando y Pd(F₆acac)₂ con tris(o-tolil)fosfina como ligando.

Según el procedimiento conforme a la invención se utilizan ambos catalizadores independientemente entre sí en cantidades de 0,001% en moles a 100% en moles referidas al electrófilo de carbono (R¹-Br), preferiblemente se utilizan cantidades de 0,01% en moles a 15% en moles.

35 El procedimiento conforme a la invención se lleva a cabo a temperaturas de 20°C a 220°C, preferiblemente de 80°C a 200°C y con especial preferencia de 120°C a 180°C.

El procedimiento conforme a la invención se lleva a cabo habitualmente en presencia de un disolvente. Por ejemplo como

disolventes pueden utilizarse una o mezclas de las sustancias de uso, hidrocarburos aromáticos (por ejemplo benceno, tolueno, xilenos, etilbenceno, mesitileno), éteres (por ejemplo 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dibutiléter, metil-t-butiléter, diisopropiléter, dietilenglicol-dimetiléter), amidas (por ejemplo dimetilformamida, dietilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilacetamida, aminas aromáticas (quinolina, piridina), dimetilsulfóxido, sulfolano, acetonitrilo, isobutironitrilo, propionitrilo, carbonato de propileno e hidrocarburos alifáticos y aromáticos clorados. Preferiblemente se utilizan amidas (por ejemplo dimetilformamida, N-metilpirrolidona) y aminas aromáticas (por ejemplo quinolina, piridina) o mezclas amidas/aminas.

El procedimiento conforme a la invención puede llevarse a cabo preferiblemente de modo que durante la reacción puedan eliminarse trazas de agua por destilación azeotrópica continua. Para conseguir la temperatura de reacción necesaria también puede trabajarse bajo presión.

R y R¹ representan en el marco de la invención preferiblemente restos carbocíclicos aromáticos con 6 a 24 átomos de carbono en la estructura o restos heteroaromáticos con 5 a 24 átomos de carbono en la estructura, en los que ninguno, uno, dos o tres átomos de carbono en la estructura por ciclo, en la molécula completa sin embargo al menos un átomo de carbono en la estructura, pueden estar substituidos por heteroátomos seleccionados del grupo de nitrógeno, azufre u oxígeno. Además los restos carbocíclicos aromáticos o los restos heteroaromáticos pueden estar substituidos con hasta cinco substituyentes iguales o distintos por ciclo, seleccionados del grupo de hidroxilo, halógeno, nitro, amino, mercapto, ciano, formilo libre o protegido, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, alquiltio C₁-C₁₂, arilo C₅-C₁₄, aril C₆-C₁₅-alquilo, alcoxi C₁-C₁₂ y alcóxicarbonilo C₁-C₁₂. Por ejemplo R¹ representa fenilo, toliilo, tienilo o naftilo, que dado el caso está substituido una vez, dos veces o tres veces con restos que están seleccionados respectivamente independientemente entre sí del grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, arilo C₅-C₁₄, alcoxi C₁-C₆, alcóxicarbonilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, nitro, amino, mercapto y ciano. Preferiblemente R¹ es un resto toliilo, cianofenilo o metoxifenilo.

Adicionalmente R representa en el marco de la invención preferiblemente alquilo respectivamente dado el caso substituido independientemente con un resto alquilo de cadena lineal, cíclico, ramificado o no ramificado. Como substituyentes para el resto alquilo se consideran por ejemplo alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo C₅-C₁₄, arilalquilo C₆-C₁₅, alcoxi C₁-C₆, ariloxi C₁-C₆, alcóxicarbonilo C₁-C₆, aciloxi C₁-C₆ o halógeno. Por ejemplo alquilo representa con especial preferencia n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, iso-butilo, n-pentilo o ciclohexilo. Preferiblemente R es un resto fenilo, cianofenilo o terc-butilo.

El contraión M^(m+) de la fórmula (I) es a este respecto un catión metálico que conduce a la neutralización de cargas, preferiblemente de la serie de los metales Li, Na, K, Mg, Ca, B, Al, Ag, Cu, Mn, Fe, Co, Ni, Mo, Ru, con especial preferencia de la serie de sodio o potasio (n = 1).

Las sales de ácido alfa-oxocarboxílico de la fórmula (I) se añaden opcionalmente en forma preformada o se generan in situ a partir de los ácidos alfa-oxocarboxílicos y bases adecuadas.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de *terc*-(butil-(4-tolil)-cetona

En un recipiente de reacción se dispusieron bajo nitrógeno 3,3,3-trimetilpiruvato de potasio (5,05 g, 30,0 mmol), bis(1,1,1,5,5,5-hexafluoroacetilacetato)paladio (104,1 mg, 0,20 mmol) y bromuro de cobre(I) (430,4 mg, 3,00 mmol) y se mezclaron con una solución de 4-bromotolueno (3,42 g, 2,46 ml, 20 mmol), tris(o-tolil)fosfina (182,6 mg, 0,6 mmol) y 1,10-fenantrolina (541 mg, 3,0 mmol) en 36 ml de NMP y 85 ml de piridina. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (170°C) durante 36 horas, tras el enfriamiento se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó después con dietiléter. La solución obtenida se lavó tres veces con ácido clorhídrico 1 M y las fases acuosas se extrajeron dos veces con dietiléter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 100 ml de solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico y se filtraron. Tras eliminar el disolvente se purificó el producto mediante destilación de tubo de bolas (105°C / 4 x 10⁻¹ Pa) y se obtuvo como aceite amarillo (3,17 g, 90% de rend.). Los datos espectroscópicos corresponden a los de la *terc*-butil-(4-tolil)cetona.

45

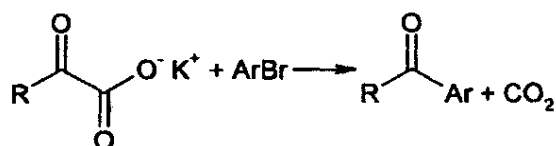
Ejemplo 2: Preparación de 4-metilbenzofenona

En un recipiente de reacción se dispusieron bajo nitrógeno oxofenilacetato de potasio (225 mg, 1,2 mmol), bis(1,1,1,5,5,5-hexafluoroacetilacetato)paladio (5,2 mg, 0,01 mmol) y bromuro de cobre(I) (21,5 mg, 0,15 mmol) y se mezclaron con una solución de 4-bromotolueno (171,0 mg, 1,0 mmol), tris(o-tolil)fosfina (6,1 mg, 0,02 mmol) y 1,10-fenantrolina (27 mg, 0,15 mmol) en 1,5 ml de NMP y 0,5 ml de quinolina. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (170°C) durante 16 horas, tras el enfriamiento se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico 1 M y las fases acuosas se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía. El producto se obtuvo como aceite amarillo (163 mg, 83% de rend.). Los datos espectroscópicos corresponden a los de la 4-metilbenzofenona.

Ejemplos 3 a 28

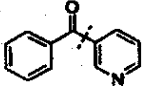
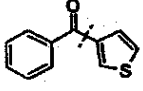
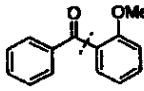
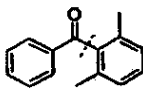
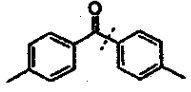
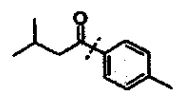
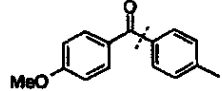
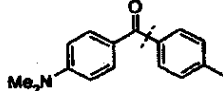
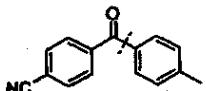
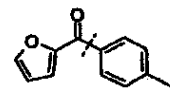
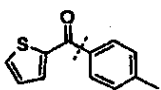
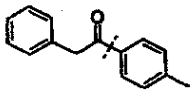
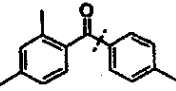
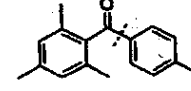
Se encontró en relación a los ejemplos 3 a 28 con los siguientes sistemas de catalizador: 15% en moles de bromuro de cobre(I), 15% en moles de 1,10-fenantrolina, 2% en moles de (o-Tol)₃P y 1% en moles de Pd(F₆acac)₂, a 170°C en una mezcla de NMP/quinolina, que una multiplicidad de bromuros de arilo reaccionan eficazmente con distintos ácidos alfa-oxocarboxílicos dando cetonas (Tabla 1).

Transcurso de la reacción:



Ej.	Producto	Rend. %	Ej.	Producto	Rend. %
3		83	16		90
4		82	17		67
5		59	18		56
6		83	19		82
7		99	20		78
8		70	21		72

(continuación)

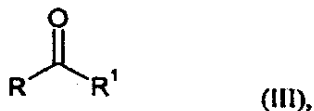
Ej.	Producto	Rend. %	Ej.	Producto	Rend. %
9		57	22		50
10		73	23		26
11		72	24		69
12		64	25		59
13		96	26		51
14		45	27		34
15		52	28		5

El sustituyente del ácido alfa-oxocarboxílico está dibujado en la Tabla 1 en el lado izquierdo del grupo carbonilo.

En la Tabla 1 puede apreciarse que los ácidos alfa-oxocarboxílicos reaccionan tanto con bromuros de arilo y heteroarilo ricos como pobres en electrones con buenos rendimientos dando las fenilcetonas, siendo tolerados muchos grupos funcionales, entre otros ésteres, cetonas y nitrilos. Por otro lado pudo acoplarse 4-bromotolueno con diversos ácidos alfa-oxocarboxílicos alquil-, aril- y heteroarilsustituidos con buenos rendimientos y por consiguiente se justifica el nuevo procedimiento de síntesis ampliamente aplicable para la preparación de arilcetonas.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de cetonas de la fórmula general (III)



5

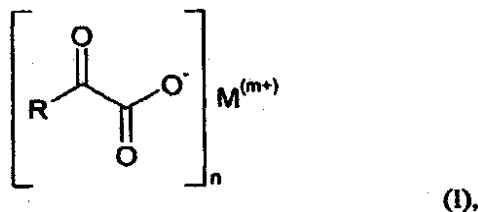
en la que

R es un resto carbocíclico aromático de 6 a 24 átomos de carbono dado el caso sustituido o un resto alquilo dado el caso sustituido o un resto heteroaromático de 5 a 24 átomos de carbono dado el caso sustituido y

R¹ es un resto carbocíclico aromático de 6 a 24 átomos de carbono dado el caso sustituido o un resto heteroaromático de 5 a 24 átomos de carbono dado el caso sustituido,

10

por reacción de alfa-oxocarboxilatos de la fórmula general (I)



15

en la que

n y m es un número en el intervalo de 1 a 6,

M^(m+) es un catión y

R tiene el significado indicado para la fórmula (III),

20

con bromuros de arilo de la fórmula general (II)



en la que

R¹ tiene el significado indicado para la fórmula (III),

caracterizado porque como catalizador se utiliza una combinación de bromuro de cobre(I) con 1,10-fenantrolina como ligando y bis(1,1,1,5,5,5-hexafluoroacetilacetonato)paladio con tris(o-tolil)fosfina como ligando.

25

2. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, en el que de ambos catalizadores se utilizan independientemente entre sí cantidades de 0,001% en moles a 100% en moles referidas al compuesto de fórmula (II).

3. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque el resto R en el compuesto de fórmula (III) es un resto fenilo, cianofenilo o terc-butilo.

30

4. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el resto R¹ en el compuesto de fórmula (III) es un resto toliilo, cianofenilo o metoxifenilo.