

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 471 451**

51 Int. Cl.:

**C07C 201/12** (2006.01)

**C07C 213/00** (2006.01)

**C07C 231/12** (2006.01)

**C07D 213/643** (2006.01)

**C07C 41/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2008 E 08169219 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2065357**

54 Título: **Proceso mejorado para la síntesis catalítica de diaril éteres**

30 Prioridad:

**30.11.2007 EP 07122010**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**26.06.2014**

73 Titular/es:

**SALTIGO GMBH (100.0%)  
51369 Leverkusen, DE**

72 Inventor/es:

**COTTÉ, ALAIN;  
MÜLLER, NIKOLAUS;  
GOTTA, MATTHIAS;  
BELLER, MATTHIAS;  
SCHAREINA, THOMAS y  
ZAPF, ALEXANDER**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 471 451 T3**

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).

## DESCRIPCIÓN

Proceso mejorado para la síntesis catalítica de diaril éteres

5 La presente invención se refiere a un proceso ventajoso para la síntesis catalítica de diaril éteres, Tetrahedron Lett. 2007, 48, 7366-7370.

10 Durante mucho tiempo, el acoplamiento de Ullmann fue el método elegido para la preparación de diaril éteres. Se usaban grandes cantidades, normalmente por encima de las estequiométricas, de cobre o sales de cobre, un exceso de fenol y altas temperaturas para convertir los haluros de arilo en los diaril éteres correspondientes (J. Lindley, Tetrahedron 1984, 40, 1433-1456).

15 A finales de los 90 se introdujo un método mejorado aplicando catalizadores de paladio (por ejemplo, J. F. Hartwig, Angew. Chem. Int. Ed., 1998, 37, 2047-2067; R. A. Widenhoefer, H. A. Zhong, S. L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 6787-6795). Aunque los procedimientos se han optimizado adicionalmente durante los siguientes años (por ejemplo, S. Harkal, K. Kumar, D. Michalik, A. Zapf, R. Jackstell, F. Rataboul, T. Riermeier, A. Monsees, M. Beller, Tetrahedron Lett. 2005, 46, 3237-3240), un inconveniente común de todas las reacciones catalizadas por paladio es el precio del metal catalítico y la necesidad de ligandos de fosfina, a menudo caros.

20 Los intentos para mejorar la reacción de acoplamiento de Ullmann mediada por cobre clásica pretenden hacer catalítica a la reacción, con un contenido de cobre reducido a menores temperaturas, variando la base, los disolventes y especialmente con el uso de ligandos.

25 Song y colaboradores (E. Buck, Z. J. Song, D. Tschäen, P. G. Dormer, R. P. Volante, P. J. Reider, Org. Lett. 2002, 4, 1623-1626) informaron de que puede aplicarse 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona como un ligando adecuado para acoplar diversos bromuros de arilo con fenoles. Esta modificación supuso mejoras significativas para reacciones que normalmente no funcionan bien con el procedimiento clásico de la síntesis de diaril éter de Ullmann, por ejemplo en el caso de reacciones de acoplamiento de haluros de arilo que poseen grupos dadores de electrones con fenoles que poseen grupos aceptores de electrones. Sin embargo, los fenoles con fuertes grupos aceptores de electrones no experimentaban la formación de éter deseada y los fenoles con grupos *orto*-metoxi y -acetoxi reaccionaban lentamente.

35 Cai *et al.* (Q. Cai, B. L. Zou, D. W. Ma, Angew. Chem. Int. Edit. 2006, 45, 1276-1279) describieron un ligando muy eficaz, *N,N*-dimetilglicina, para la aceleración de la síntesis de diaril éter de Ullmann. La aplicación de este ligando permite que la reacción se realice en dioxano a 90 °C, que es una temperatura muy baja para el acoplamiento de diaril éter de Ullmann. Son adecuados haluros de arilo tanto ricos en electrones como pobres en electrones como sustratos para esta reacción y proporcionan los diaril éteres correspondientes con rendimientos de buenos a excelentes. Los impedimentos estéricos tanto en haluros de arilo como en fenoles desfavorecían ligeramente la reacción. Sin embargo, cuando se aplicaba una mayor temperatura y mayor carga de catalizador y ligando, se superaba este obstáculo. Por ejemplo, en la reacción de 2-bromotolueno con impedimentos estéricos con 4-metoxifenol, se obtuvieron buenos rendimientos elevando la temperatura de reacción a 105 °C. Se informó también de que L prolina era un aditivo eficaz para la aceleración de la reacción.

45 Otra contribución en este sentido la realizaron Hauptman y colaboradores (P. J. Fagan, E. Hauptman, R. Shapiro, A. Casalnuovo, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 5043-5051) que investigaron sistemáticamente diferentes ligandos mediante "selección inteligente/aleatoria de bibliotecas" de un amplio intervalo de ligandos que contienen piridina mono-, bi- y tridentados en el acoplamiento catalizado por cobre de 2-bromo-4,6-dimetilanilina con fenolato sódico. Se descubrió que en bis(2-metoxietil)éter o dimetoxietano, el uso de quelantes bidentados con pequeños "ángulos de mordida" especialmente 2-aminopiridina y 8-hidroxiquinolina era más exitoso y proporcionaba mejores rendimientos con menores cantidades de un subproducto de areno reducido. Por otro lado, los ligandos más eficaces no trabajaban bien en otros disolventes, lo que sugería la complejidad de esta reacción.

50 Hosseinzadeh *et al.* (R. Hosseinzadeh, M. Tajbakhsh, M. Mohadjerani, M. Alikarami, Synlett 2005, 1101-1104) informaron de una mejora en la síntesis de diaril éteres a partir de fenoles y yoduros de arilo (X = I) en presencia de yoduro de cobre (I) usando 1,10-fenantrolina como un ligando y fluoruro de potasio soportado sobre óxido de aluminio como una base.

60 Entre los mejores ligandos en la síntesis de diaril éter mediada por cobre hasta la fecha están los *N*-dadores multidentados Chxn-Py-Al<sup>III</sup> salicilaldoxima (Salox) y dimetilgloxima (DMG) descritos por Cristau *et al.* (H.-J. Cristau, P. P. Cellier, S. Hamada, J.-F. Spindler, M. Taillefer, Org. Lett. 2004, 6, 913-916). La reacción se realizó en acetonitrilo a 80 °C, que es una de las temperaturas más bajas usadas en la síntesis de diaril éter de Ullmann, con el óxido de cobre (I) como precatalizador. Los yoduros de arilo mostraron una mayor reactividad en comparación con los bromuros de arilo. También se obtuvieron altos rendimientos (80-100 %) de los diaril éteres cuando la reacción se realizó en DMF a 110 °C. El método era eficaz también para el acoplamiento de *o*-cresol con impedimentos estéricos y 2-yodotolueno. El principal inconveniente de este método era su incapacidad de acoplar fenoles pobres en electrones.

- Otros autores trataron de mejorar la síntesis de diaril éter de Ullmann modificando un catalizador, en lugar de añadir un ligando, para conseguir una solubilidad potenciada del catalizador. Se informó de una nueva variación por Snieckus y colaboradores (A. V. Kalinin, J. F. Bower, P. Riebel, V. Snieckus, J. Org. Chem. 1999, 64, 2986-2987), que empleaban  $\text{CuPF}_6(\text{MeCN})_4$  (5 % en moles) en lugar del complejo  $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$  inestable al aire (J. F. Marcoux, S. Doye, S. L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 10539-10540) en tolueno a reflujo o xilenos en presencia de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  como base. El alcance sintético de esta modificación se estableció en el acoplamiento de *o*-yodo y *o*-bromo-benzamidas y bencenosulfonamidas con fenoles. En contraste con el sistema de Buchwald las *orto*-benzamidas secundarias y terciarias eran bien toleradas en el proceso de acoplamiento, con una diferencia insignificante en los rendimientos entre los yoduros y los bromuros. Por ejemplo, se obtuvo *N*-etil-2-(*m*-toliloxi)-benzamida con un rendimiento del 88 % a partir de *N*-etil-2-yodobenzamida y *m*-cresol.
- Gujadhur y Venkataraman informaron del uso de complejo  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}$  estable al aire y a la humedad como un catalizador modificado para la síntesis de diaril éteres (R. Gujadhur, D. Venkataraman, Synth. Commun. 2001, 31, 2865-2879). El catalizador es soluble en la mayor parte de disolventes orgánicos y la reacción no requiere ningún codisolvente. Usando este método, los fenoles pueden acoplarse con bromuros de arilo deficientes en electrones tales como 4-bromo-1-nitrobenceno y 4-bromobenzonitrilo en *N*-metilpirrolidinona. Sin embargo, a pesar de los buenos rendimientos (55-88 %) en el acoplamiento de bromuros de arilo ricos en electrones con fenoles ricos en electrones, los fenoles deficientes en electrones no podían acoplarse.
- La solubilidad del catalizador de cobre puede potenciarse también mediante el uso de ligandos de fenantronila. En R. K. Gujadhur, C. G. Bates, D. Venkataraman, Org. Lett. 2001, 3, 4315-4317 se describen dos complejos de cobre-fenantronilina estables al aire y a la humedad para el acoplamiento de bromuros de arilo y fenoles para formar diaril éteres con buenos rendimientos (10 % en moles  $\text{Cu}(\text{neocup})(\text{PPh}_3)\text{Br}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , tolueno, 110 °C, 36 h). Sin embargo, los rendimientos de diaril éteres eran sustancialmente menores para los bromuros de arilo que llevaban sustituyentes *orto* (rendimientos del 31 % para el acoplamiento de *p*-metilfenol con *o*-metilbromobenceno).
- Para el acoplamiento de fenoles *o*- y *p*-sustituidos con bromuros y yoduros de arilo inactivados, Xu *et al.* (L.-W. Xu, C.-G. Xia, J.-W. Li, X.-X. Hu, Synlett 2003, 2071-2073) informaron de un método de acoplamiento cruzado sin ligandos usando una aleación de níquel Raney-aluminio, que participa en la formación del intermedio reactivo aumentando de esta manera la velocidad de su reacción posterior. Se usaron diversas sales de cobre (por ejemplo,  $\text{CuCl}$ ,  $\text{CuBr}$ ,  $\text{CuI}$ ) en dioxano, DMF o NMP a 110 °C en ausencia de un ligando.
- Comdom y Palacios (R. F. P. Comdom, M. L. D. Palacios, Synth. Commun. 2003, 33, 921-926) usaron ultrasonidos para preparar diaril éteres a partir de fenoles y haluros de arilo en un sistema de piridina/ $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Los rendimientos obtenidos fueron iguales o superiores a aquellos presentados en la bibliografía donde se empleó un alcohol de alto punto de ebullición (130-170 °C) como disolvente.
- Ren y colaboradores (Y. T. Luo, J. X. Wu, R. X. Ren, Synlett 2003, 1734-1736) usaron líquidos iónicos basados en haluro como disolventes, particularmente haluros de 1-*n*-butil-3-metilimidazolio (*bmiX*). Aunque se ensayaron sales de cobre y paladio como catalizadores, solo las sales de cobre resultaron exitosas para promover la formación de diaril éteres. El método funciona bien únicamente con yoduros de arilo, aunque el elevado precio del disolvente puede ser prohibitivo.
- Otro sistema catalítico novedoso consiste en 20 % en moles de  $\text{CuI}$ , 30 % en moles de derivados de ácido dimetilaminometilfosfónico como ligandos y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en tolueno (Y. Jin, J. Y. Liu, Y. W. Yin, H. Fu, Y. Y. Jiang, Y. F. Zhao, Synlett 2006, 1564-1568).
- Se ha descrito el cobre inmovilizado en materiales híbridos orgánicos-inorgánicos para catalizar la reacción de Ullmann de fenoles y yoduros, bromuros o cloruros de arilo (T. Miao, L. Wang, Tetrahedron Lett., 2007, 48, 95-99). El protocolo implica el uso de DMSO como el disolvente y fluoruro de potasio como la base. Las reacciones generaban los productos de acoplamiento cruzado correspondientes con rendimientos de buenos a excelentes. Adicionalmente, el cobre soportado sobre sílice podía recuperarse y reciclarse por simple filtración de la solución de reacción y usarse para 10 ensayos consecutivos sin pérdida de su reactividad. Sin embargo, tanto el disolvente como la base no son factibles para producción industrial.
- El carbón vegetal impregnado con cobre cataliza acoplamientos cruzados entre bromuros de arilo y fenoles (B. H. Lipshutz, J. B. Unger, B. R. Taft, Org. Lett. 2007, 9, 1089-1092). Las eterificaciones se promueven por calentamiento por microondas.
- R.-S. Zeng y colaboradores han proporcionado otro método nuevo (A. Wang, R. S. Zeng, H. Q. Wei, A. Q. Jia, J. P. Zou, Chin. J. Chem., 2006, 24, 1062-1065). En este caso, el acoplamiento se realiza con un 2 % en moles de cloruro de cobre (II) y un 7,5 % en moles de 2,2'-bisimidazol en DMF a 100 °C. Diversos inconvenientes de este protocolo son la limitación a los yoduros de arilo y el uso de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  que es caro como base.
- Por lo tanto, aún había necesidad de proporcionar un proceso que hiciera posible preparar diaril éteres con buen rendimiento y selectividad.

La invención se refiere a un sistema catalítico que posibilita un nuevo procedimiento para la formación de diaril éteres a partir de bromuros de arilo o heteroarilo y fenoles usando sales de cobre en presencia de imidazoles sustituido en posición 1s baratos como aditivo/ligando y un compuesto alcalino en un disolvente apropiado. En estas condiciones, los bromuros de arilo tanto pobres en electrones como ricos en electrones reaccionan con fenoles con un rendimiento y selectividad de buenos a excelentes, haciendo al método aplicable a una escala industrial.

Se ha descubierto ahora un nuevo proceso para preparar diaril éteres de fórmula (I)



en la que Ar es un grupo arilo o arilo sustituido y Ar' es un grupo arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido haciendo reaccionar un arilo de fórmula (II) o una sal ariloxi de fórmula (III)



en las que Ar tiene el mismo significado que en la fórmula (I) y R es un metal alcalino, con un bromuro de arilo o heteroarilo de fórmula (IV)



en la que Ar' tiene el mismo significado que en la fórmula (I), caracterizado por que la reacción se realiza en presencia de una sal de cobre (I) y un imidazol sustituido en posición 1 como sistema catalítico.

Ar es un arilo o arilo sustituido, particularmente un grupo fenilo, fenilo sustituido, cresilo, anilina, bromoanilina o bifenilo y Ar' es un arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, particularmente un grupo fenilo, fenilo sustituido, cresilo, piridinilo o naftilo.

Una ventaja distintiva del sistema catalítico de acuerdo con la invención es que los sustratos multifuncionales tales como 4-bromoanilina no muestran signos de auto-acoplamiento, indicando una selectividad completa del sistema catalítico hacia la reacción en el átomo de oxígeno.

Se prefiere el uso de una sal ariloxi de fórmula (III) como un fenolato. Normalmente, la sal ariloxi alcalina de fórmula (III), tal como una sal ariloxi de litio, sodio o potasio, se prepara *in situ*. El compuesto alcalino empleado para preparar la sal ariloxi de fórmula (III) es preferentemente un hidróxido o alcóxido de metal alcalinotérreo tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o metilato sódico, muchos más adecuada una sal alcalinotérrica de ácidos orgánicos débiles como acetato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio o bicarbonato sódico.

Un compuesto del catalizador usado en nuestra invención es una sal de cobre (I) tal como CuBr, CuF, CuCN, CuI, CuCl o Cu<sub>2</sub>O. Se prefiere CuI o CuCl. La sal puede añadirse en cantidades del 0,01 % en moles al 100 % en moles, calculado a partir de la cantidad del compuesto de fórmula (IV). Preferentemente, la sal se añade en una cantidad del 1 % en moles al 10 % en moles.

Un segundo compuesto del sistema catalítico es un imidazol sustituido en posición 1 usado, en el que el sustituyente es un grupo alquilo, fenilo, alqueno o acilo, como 1-metilimidazol, 1-bencilimidazol, 1-fenilimidazol, 1-acetilimidazol, más preferentemente 1-butimidazol. El catalizador se añade en cantidades del 1 % en moles al 500 % en moles o puede usarse como disolvente para la reacción, preferentemente el catalizador tal cual se añade en cantidades del 50 % en moles al 200 % en moles calculado a partir de la cantidad del compuesto de fórmula (IV).

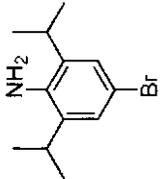
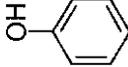
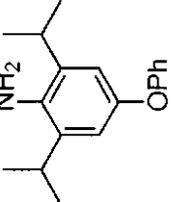
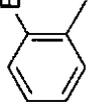
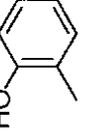
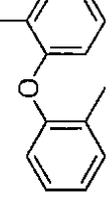
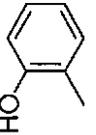
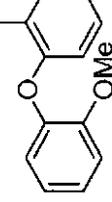
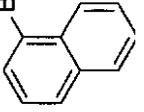
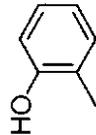
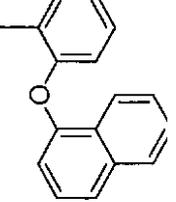
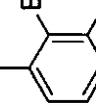
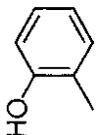
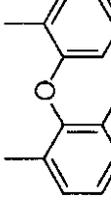
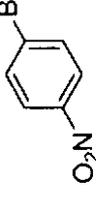
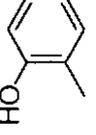
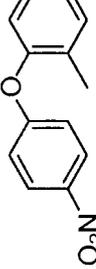
La temperatura de reacción preferida está comprendida entre 60 °C y 200 °C, más preferentemente entre 100 °C y 140 °C.

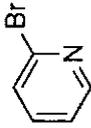
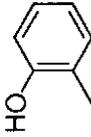
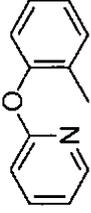
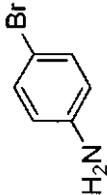
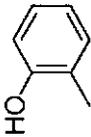
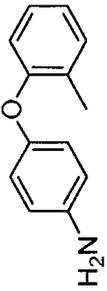
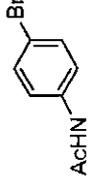
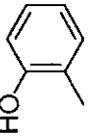
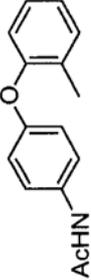
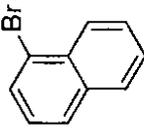
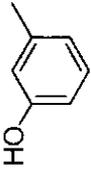
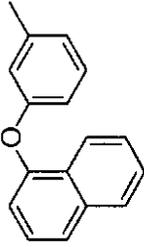
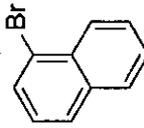
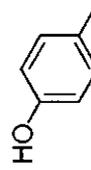
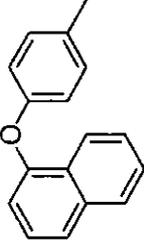
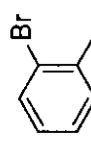
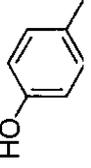
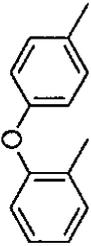
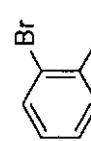
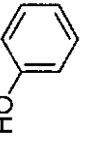
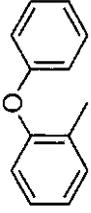
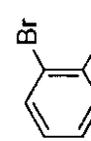
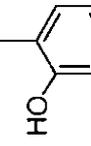
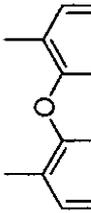
En general las reacciones se realizan en un disolvente apropiado, incluyendo hidrocarburos aromáticos tales como toluenos, xilenos, mesitilenos, clorobenceno, diclorobenceno. Como se ha mencionado anteriormente, el ligando usado en la reacción podría usarse también como disolvente por ejemplo, 1-butimidazol.

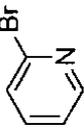
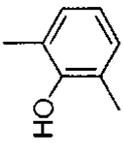
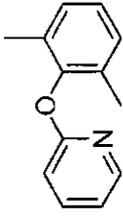
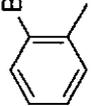
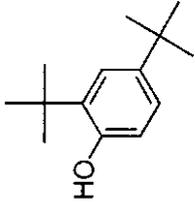
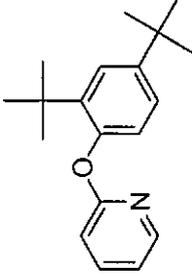
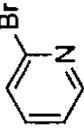
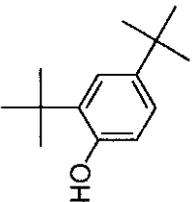
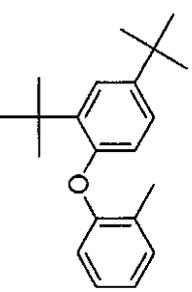
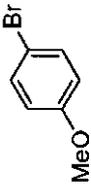
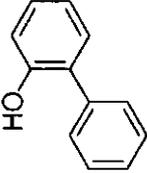
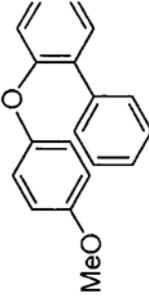
En resumen, la invención describe la aplicación de un nuevo sistema catalítico para la formación de diaril éteres a partir de bromuros de arilo o heteroarilo y fenoles usando sales de cobre en presencia de imidazoles sustituido en posición 1s como aditivo/ligando.

### Ejemplos

Tabla 1. Los siguientes ejemplos se presentan como ilustrativos de la presente invención, pero no es limitativo de la síntesis de diaril éteres catalizada por cobre/1-alkylimidazol

entrada	bromuro de arilo	fenol	Producto	T [°C]	metal	conversión [%] <sup>a</sup>	rendimiento [%] <sup>a</sup>
1 <sup>b</sup>				120	CuCl (5%)	98	99 (aisl. 94)
2				120	CuCl	95	87
3				120	CuCl	78	54
4				120	CuCl	>99	89
5				140	CuI	88	75
6				120	CuCl	>99	>99

7				120	CuCl	>99	>99
8				120	CuCl	>99	93
9				120	CuCl	>99	85
10				120	CuCl	84	84
11				120	CuCl	89	85
12				120	CuCl	86	84
13				140	CuI	99	96
14				140	CuI	46	49

15				120	CuCl	100	95
16				140	CuI	93	87
17				120	CuCl	>99	>99
18				120	CuCl	74	78

Condiciones de reacción generales: 2 mmol de bromuro de arilo, 2,4 mmol de hidroxibenceno, 10 % en moles de precursor metálico, 200 % en moles de  $K_2CO_3$ , 50 % en moles de 1-butimidazol, 2 ml de tolueno, 200  $\mu$ l de patrón interno (tetradecano), 16 h a una temperatura dada, en un tubo de presión en atmósfera de argón. <sup>a</sup>Todos los porcentajes relativos al bromuro de arilo. <sup>b</sup>ligando = 1-metil-imidazol.

**Ejemplo 1**

Síntesis de 2,6-diisopropil-4-fenoxianilina (tabla 1, entrada 1): a 32,4 g (0,234 mol) de  $K_2CO_3$ , 0,58 g (5,8 mmol) de CuCl, 13,2 g (0,14 mol) de fenol y 30 g (0,117 mol) de 4-bromo-2,6-di-*iso*-propilanilina 2 en un matraz de tres bocas de 250 ml con entrada de argón, condensador de reflujo y tapón se le añadieron 4,7 ml (58 mmol) de 1-metilimidazol y 100 ml de *o*-xileno en atmósfera de argón. La mezcla se agitó y se calentó a 140 °C hasta que la cromatografía en capa fina (eluyente tolueno) no mostró material de partida residual 4-bromo-2,6-di-*iso*-propilanilina (aprox. 30 h). Después del enfriamiento, se añadieron agua y éter dietílico, la fase orgánica se lavó con una solución de  $K_2CO_3$  al 10 %, agua y salmuera y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . Después de la evaporación de los disolventes, una parte alícuota del material oleoso oscuro se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice con tolueno como disolvente para dar, después de la retirada del disolvente y secado al vacío, un sólido oscuro. La pureza se determina al 95 % por cg. El rendimiento calculado es del 99 %

EM (m/z, (intensidad)): 269 (100), 254 (97), 146 (10), 134 (7), 77 (10).

$^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 300 K): 7,27 (m, 2H); 6,99 (m, 1H); 6,92 (m, 2H); 6,77 (s, 2H); 3,62 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>); 2,94 (hept., 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,24 (d, 12H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 300 K): 159,21; 148,30; 136,57; 134,32; 129,45; 121,61; 116,75; 115,08; 28,14; 22,39.

**Ejemplo 2**

Síntesis de 1-(*o*-toliloxi)naftaleno (tabla 1, entrada 4): se añadieron 278  $\mu$ l (2 mmol) de 1-bromonaftalina, 20 mg (0,2 mmol) de cloruro de cobre(I), 550 mg (4 mmol) de carbonato potásico, 260 mg (2,4 mmol) de *o*-cresol, 130  $\mu$ l de 1-butilimidazol, 2 ml de tolueno y 200  $\mu$ l de patrón interno (tetradecano) a un tubo de presión Ace en atmósfera de argón y se calentaron a 120 °C durante 16 h. Después del enfriamiento, se añadieron agua y éter dietílico, la fase orgánica se lavó con una solución de  $K_2CO_3$  al 10 %, agua y salmuera, y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . El análisis por CG de la fase orgánica mostró un rendimiento del 89 %. Después de la evaporación de los disolventes, el aceite pardo oscuro se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente petróleo ligero. Se recuperaron 0,38 g de un aceite incoloro (rendimiento aislado 81 %). La sustancia se identificó por cg/em y espectroscopia de rmn.

EM (m/z, (intensidad)): 234 (100), 129 (20), 191 (8), 128 (77), 115 (26).

$^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 300 K): 8,32 (m, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,52 (m, 3H); 7,30 (m, 2H); 7,13 (ma, 2H); 6,91 (m, 1H); 6,67 (m, 1H); 2,29 (s, 3H).

$^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 300 K): 154,83; 153,74; 134,93; 131,56; 129,92; 127,75; 127,30; 126,64; 126,16; 125,86; 125,80; 124,12; 122,28; 122,11; 119,78; 110,55; 16,21.

**Ejemplo 3**

Síntesis de 2-(2,6-dimetilfenoxi)piridina (tabla 1, entrada 15): se añadieron 191  $\mu$ l (2 mmol) de 2-bromopiridina, 20 mg (0,2 mmol) de cloruro de cobre (I), 550 mg (4 mmol) de carbonato potásico, 293 mg (2,4 mmol) de 2,6-dimetilfenol, 130  $\mu$ l de 1-butilimidazol, 2 ml de tolueno y 200  $\mu$ l de patrón interno (tetradecano) a un tubo de presión Ace en atmósfera de argón y se calentaron a 120 °C durante 16 h. Después del enfriamiento, se añadieron agua y éter dietílico, la fase orgánica se lavó con una solución de  $K_2CO_3$  al 10 %, agua y salmuera y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . El análisis por CG de la fase orgánica mostró un rendimiento del 95 %. Después de la evaporación de los disolventes, el aceite pardo oscuro se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, se usaron mezclas de petróleo ligero y acetato de etilo como eluyente. Se recuperaron 0,32 g de un sólido amarillo claro (rendimiento aislado 80 %). La sustancia se identificó por cg/em y espectroscopia de rmn.

EM (m/z, (intensidad)): 199 (65), 184 (61), 182 (100), 167 (14), 78 (17).

$^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 300 K): 8,15 (m, 1H); 7,64 (m, 1H); 7,03-7,13 (m, 3H); 6,92 (m, 1H); 6,80 (m, 1H); 2,12 (s, 6H).

$^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 300 K): 163,23; 150,38; 148,03; 139,38; 131,17; 128,77; 125,38; 117,64; 109,66; 16,59.

## REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar diaril éteres de la fórmula (I)



en la que Ar es un grupo arilo o arilo sustituido y Ar' es un grupo arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido

10 haciendo reaccionar un arilo de fórmula (II) o una sal ariloxi de fórmula (III)



15 en las que Ar tiene el mismo significado que en la fórmula (I) y R es un metal alcalino, con un bromuro de arilo o heteroarilo de fórmula (IV)



20 en la que Ar' tiene el mismo significado que en la fórmula (I), **caracterizado por que** la reacción se realiza en presencia de una sal de cobre (I) y un imidazol sustituido en posición 1 como sistema catalítico.

25 2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado por que** la sal de cobre (I) es CuBr, CuF, CuI, CuCl o Cu<sub>2</sub>O.

3. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 **caracterizado por que** el imidazol sustituido en posición 1 es 1-butylimidazol.

30 4. Proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 **caracterizado por que** la sal de cobre (I) se añade en una cantidad del 0,01 % en moles al 100 % en moles, calculada a partir de la cantidad de compuesto de fórmula (IV).

35 5. Proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizado por que** la sal ariloxi de fórmula (III) se prepara *in situ* añadiendo un compuesto alcalino a la mezcla de reacción.

6. Proceso de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado por que** el compuesto alcalino es un hidróxido de metal alcalinotérreo o un alcóxido metálico.

40 7. Proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 **caracterizado por que** la reacción se realiza a una temperatura de reacción de entre 60 y 200 °C.

8. Proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 **caracterizado por que** la reacción se realiza en 1-butylimidazol como disolvente.

45 9. Proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 **caracterizado por que** Ar es un grupo fenilo, fenilo sustituido, cresilo o bifenilo y Ar' es un grupo fenilo, fenilo sustituido, anilina, cresilo, piridinilo o naftilo.

50 10. Uso de un sistema de sal de cobre (I) / imidazol sustituido en posición 1 como sistema catalítico para la síntesis catalítica de diaril éteres.