

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 517 393**

51 Int. Cl.:

C07C 17/26	(2006.01)	C07C 49/80	(2006.01)
C07C 41/30	(2006.01)	C07C 69/76	(2006.01)
C07C 43/225	(2006.01)	C07C 69/92	(2006.01)
C07C 45/68	(2006.01)	C07D 213/26	(2006.01)
C07C 67/343	(2006.01)	C07C 17/263	(2006.01)
C07C 253/30	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07C 22/08	(2006.01)	C07D 213/74	(2006.01)
C07C 25/13	(2006.01)		
C07C 25/02	(2006.01)		
C07C 25/22	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2011 E 11186585 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 2447240**

54 Título: **Proceso catalizado por cobre para la producción de compuestos trifluorometilados de arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos**

30 Prioridad:

29.10.2010 EP 10189378

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

03.11.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**COTTÉ, ALAIN;
GOTTA, MATTHIAS;
BELLER, MATTHIAS;
SCHAREINA, THOMAS;
WU, XIAO-FENG y
ZAPF, ALEXANDER**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 517 393 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 catalizado por cobre para la producción de compuestos trifluorometilados de arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos

5 La presente invención se refiere a un proceso catalizado por cobre para la producción de compuestos trifluorometilados de arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos con trifluoroacetatos como fuente de CF_3 .

10 La presencia de flúor en moléculas orgánicas puede mejorar drásticamente sus propiedades químicas y biológicas debido a las características únicas de los enlaces de C-F. Obviamente, la sustitución de hidrógeno por flúor afecta a la polaridad, el equilibrio hidro/lipófilo, el punto de fusión/ebullición, etc. del material y puede incrementar de forma crítica la actividad intrínseca, la estabilidad química y metabólica, y la biodisponibilidad.

15 La introducción de flúor y sustituyentes que contienen flúor en una síntesis orgánica determinada normalmente se ve perjudicada por la alta reactividad del flúor y de los agentes fluorantes y los efectos secundarios no deseados que tienen subproductos como el HF y los iones fluoruro sobre una molécula sensible.

20 Debido especialmente a la importancia de las moléculas trifluorometiladas en la industria farmacéutica y agroquímica se han desarrollado diversos métodos sintéticos para la introducción de un grupo trifluorometilo en arenos y heteroarenos. Los más habituales son los métodos mediante los cuales un grupo CF_3 nominalmente aniónico se transfiere de forma nucleófila, ejemplo, mediante sustitución de un haluro. Esta metodología tiene la desventaja de que se usan en cantidades estequiométricas de metales o de que las reacciones catalíticas únicamente son posibles con reactivos de trifluorometil sililo activados muy caros como el reactivo de Ruppert, CF_3TMS (I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 2195-2198; G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah, *J Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 393-395).

30 Otra reacción usada habitualmente para la preparación de benzo trifluoruros es el método de intercambio de halógenos (Halex) al sustituir los cloros con los flúores correspondientes usando HF y un ácido de Lewis como catalizador. Debido a las duras condiciones de reacción no se toleran grupos o sustituyentes funcionales sensibles. Los benzo trifluoruros también se podrían generar partiendo de los ácidos carboxílicos correspondientes y sus derivados, por ejemplo, cloruros de ácido, usando tetrafluoruro de azufre, SF_4 (M. Quirnbach, H. Steiner, *Chimica Oggi* 2009, 27, 23-26). No obstante, la manipulación de este reactivo requiere un equipo y unas precauciones especiales, debido a que el SF_4 es un gas muy reactivo, tóxico y corrosivo y libera fluoruro de hidrógeno y fluoruro de tionilo tras su exposición o humedad. Obviamente se generan cantidades importantes de residuos.

35 Se conocen métodos alternativos que usan reactivos que proporcionan grupos CF_3 hidrófilos (reactivo de Umemoto, reactivo de Togni); no obstante, estos no se pueden aplicar de forma generalizada a compuestos aromáticos. Una secuencia de reacción de litación selectiva (M. Schlosser, *Angew. Chem.-Int. Ed.* 2006, 45, 5432-5446) y el subsiguiente acoplamiento con CF_3 hidrófilo (M. Quirnbach, H. Steiner, *Chimica Oggi* 2009, 27, 23-26) proporciona los productos deseados, pero debido al precio de estos reactivos, el método solamente es aplicable a muy pequeña escala.

45 Recientemente, se ha demostrado que los enlaces aromáticos C-H en orto a un sustituyente heterocíclico con átomos donadores en posición 2 se pueden someter a trifluorometilación en presencia del 5-10 % molar de sales de Pd (II) con ácido trifluoroacético (TFA) como activante (X. S. Wang, L. Truesdale, J. Q. Yu, *J Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 3648-3649). Evidentemente, el precio de los reactivos, el coste del metal y el espectro limitado de sustratos es problemático para el uso a gran escala y el método únicamente se puede usar para sustratos específicos. Por otra parte, la trifluorometilación radicalaria con activación de C-H ha sido descrita por Kino y col. (T. Kino, Y. Nagase, Y. Ohtsuka, K. Yamamoto, D. Uraguchi, K. Tokuhisa, T. Yamakawa, *J. Fluorine Chem.* 2010, 131, 98-105; T. Yamakawa, K. Yamamoto, D. Uraguchi, K. Tokuhisa, Sagami Chemical Research center/Tosoh F-Tech, Inc., 2009, EP2080744). Los reactivos son CF_3I en presencia de Fe(II) (FeSO_4), H_2O_2 y dimetilsulfóxido. Por desgracia, hasta ahora sólo se han conseguido rendimientos de bajos a moderados.

55 Un método más práctico que usa grupos CF_3 nucleófilos ha sido desarrollado por Matsui y col. (K. Matsui, E. Tobita, M. Ando, K. Kondo, *Chem. Lett.* 1981, 1719-1720; G. E. Carr, R. D. Chambers, T. F. Holmes, D. G. Parker, *J. Chem. Soc.-Perkin Transact.* 1 1988, 921-926; R. W. Lin, R. I. Davidson, Ethyl Corp, 1990, CA1274838) y utiliza yoduro de cobre (I) (1-2 equivalentes), trifluoroacetato sódico (4-10 equivalentes) con yoduros o bromuros de arilo y un disolvente polar a altas temperaturas (140-180 °C). En las condiciones de reacción y con la ayuda de cantidades estequiométricas de cobre, el trifluoroacetato se descarboxila, produciendo un intermedio " CF_3 " que es estabilizado y transferido al sistema aromático por el cobre. Un método similar que aplica cantidades estequiométricas de yoduro de cobre y yoduros de arilo como sustratos se basa en trifluorometil trimetilsilano (TMS-CF_3 , "reactivo de Ruppert") como fuente de CF_3 . Partiendo de este reactivo, la escisión del enlace Si-C se produce mediante el fluoruro (H. Urata, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 91-94). La ventaja principal es una temperatura de reacción más baja. No obstante, el reactivo no está disponible a gran escala, haciendo que el procedimiento sea demasiado caro para aplicaciones industriales. Recientemente, basándose en este reactivo, Amii y colaboradores (M. Oishi, H. Kondo, H. Amii, *Chem. Commun.* 2009, 1909-1911) desarrollaron una reacción de trifluorometilación catalítica en

cobre. En este caso, se usa 1,10-fenantrolina como ligando adicional.

Además, para la trifluorometilación de haluros de arilo (K. Sato, A. Tarui, M. Omote, A. Ando, I. Kumadaki, Synthesis) se han usado CF_3I y CF_3Br en combinación con cobre. La manipulación de estos compuestos gaseosos es difícil, y también los costes y la disponibilidad de los sustratos dificultan la aplicación de estos procedimientos en la industria.

En la pasada década también se han acometido intentos para usar paladio como catalizador metálico en dichas reacciones. Desde que Hartwig y colaboradores (D. A. Culkin, J. F. Hartwig, Organometallics 2004, 23, 3398-3416) afirmasen que la eliminación reductora de CF_3 en complejos de paladio-fosfina está dificultada, es evidente que son necesarios ligandos especiales para conseguir ese objetivo. Los primeros resultados fueron publicados por Grushin y col. (V. V. Crushin, W. J. Marshall, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 12644-12645), pero no condujeron a un protocolo aplicable. Más recientemente, Buchwald y colaboradores (E. J. Cho, T. D. Senecal, T. Kinzel, Y. Zhang, D. A. Watson, S. L. Buchwald, Science 2010, 328, 1679-1681) han demostrado la trifluorometilación de cloruros de arilo no reactivos mediante cantidades catalíticas de sales de Pd, ligandos de fosfina especiales y el uso de trietil(trifluorometil)silano muy caro.

Se conocen relativamente pocos ejemplos que usen trifluoroacetatos como reactivos para las trifluorometilaciones. En este sentido, Langlois y Roques (B. R. Langlois, N. Roques, J. Fluorine Chem. 2007, 128, 1318-1325) han usado el reactivo de trifluoroacetato de metilo barato (la fuente de CF_3 más barata aparte del ácido trifluoroacético) para convertir yoduros de arilo y bromuros de arilo en los benzotrifluoruros correspondientes en una reacción mediada por cobre. Desafortunadamente, esta no era una reacción catalítica, lo que producía cantidades estequiométricas de residuos metálicos y se debía llevar a cabo en autoclaves a alta presión.

Una simple comparación de los precios de diferentes reactivos de trifluorometilación demuestra que las trifluorometilaciones más rentables preferentemente están basadas en los trifluoroacetatos (K. A. McReynolds, R. S. Lewis, L. K. G. Ackerman, G. G. Dubinina, W. W. Brennessel, D. A. Vicic, J. Fluorine Chem. 2010, In Press, doi: 10.1016/j.jfluchem.2010.04.005). Teniendo en cuenta esta idea, los autores presentaron un método de trifluorometilación, que también depende de cantidades estequiométricas de complejos de cobre-carbeno preformados.

El documento WO 94/01383 desvela un proceso para la trifluorometilación de 4-yodo-anisol que comprende la reacción de 4-yodo-anisol con trifluoroacetato de metilo en presencia de yoduro de cobre y fluoruro de cesio en DMF a una temperatura de 180 °C (ejemplo 1). En otros ejemplos, se usan N,N-dimetilacetamida (ejemplo 17) y NMP (ejemplos 12, 16).

Así, el objetivo de la presente invención es el desarrollo de un procedimiento nuevo y mejorado para la trifluorometilación de haluros de arilo o haluros de heteroarilo usando fuentes baratas de CF_3 . En particular, este procedimiento debe a) ser aplicable a escala industrial y b) ser superior en comparación con otros métodos en lo que respecta a los costes del catalizador y del reactivo, del alcance y de la facilidad de manipulación.

De forma sorprendente, los presentes inventores han descubierto que la combinación de cantidades catalíticas de sales de cobre baratas así como de trifluoroacetato barato permite trifluorometilaciones eficientes de haluros de arilo y heteroarilo a presión ambiental.

Así, la presente invención proporciona un nuevo proceso para la producción de compuestos trifluorometilados de arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos que comprende la reacción de un haluro de arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido con un trifluoroacetato de fórmula (I) o (II),



en las que R^1 es hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ y M es un metal alcalino o un ion de amonio, en presencia de catalizador y una sal de halogenuro inorgánica o una sal de trifluoroacetoácido como compuesto activante y una combinación catalítica de una sal de cobre con un ligando alifático o aromático de amina o pirimidina monodentado, bidentado o tridentado.

Los haluros de arilo o heteroarilo que se pueden usar en la presente invención son:

Haluros de arilo sustituidos o no sustituidos, que incluyen sistemas condensados (por ejemplo, naftilo, antrilo, fenantrilo, bifenilo y similares), sustituidos con sustituyentes alquilo $\text{C}_3\text{-C}_9$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, arilo, heteroarilo así

como sustituyentes alcoxi, alquiltio, alqueniilo, alquinilo, acilo, ciano, halógeno y haloalquilo y sus combinaciones. Como halógenos son posibles el flúor, bromo, cloro y yodo. Los mismos sustituyentes y sus combinaciones son aplicables para haluros de heteroarilo o de heteroarilo condensados. Se prefieren yoduros y bromuros de arilo y yoduros de heteroarilo y bromuros de heteroarilo sustituidos y sin sustituir. Son más preferidos los yoduros de arilo y yoduros de heteroarilo.

El procedimiento permite la conversión de bromuros o yoduros de (hetero)arilo tanto pobres en electrones (como el 4-yodobenzoato de etilo, 4-yodobenzonitrilo, 4-bromobenzonitrilo) como ricos en electrones (como el 1-yodo-3,4-dimetilbenceno, 1-bromo-3,4-dimetilbenceno, 1-yodo-4-metoxibenceno, 1-bromo-4-metoxibenceno, 1-bromo-2-metoxibenceno, 1-yodo-4-fluorobenceno, 2-bromopiridina); o sensibles (como la 4-yodoacetofenona, 4-yodotrifluorometilbenceno con trifluoroacetatos con buenos rendimientos.

Los trifluoroacetatos son compuestos de fórmula (I) o (II)

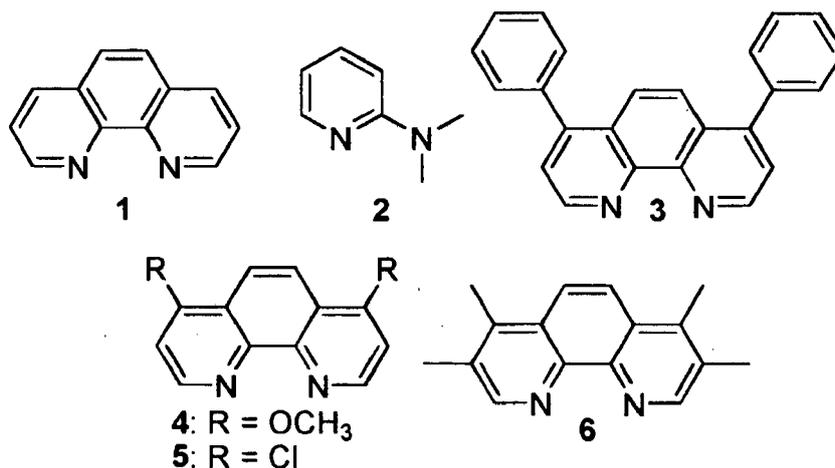


en las que R^1 es hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_5 y M es un metal alcalino o un ion de amonio. M puede ser un ion de potasio, de sodio o de litio. Se prefiere un ion de sodio o de potasio.

Los agentes de trifluorometilación preferidos de la presente invención son trifluoroacetatos como el trifluoroacetato de metilo o trifluoroacetato de etilo que están disponibles en el mercado.

Las sales de Cu adecuadas en general son sales tales como yoduro de cobre, bromuro de cobre, cloruro de cobre, acetato de cobre, fluoruro de cobre (II), tetrafluoroborato de cobre, sulfato de cobre y trifluorometilsulfonato de cobre. El catalizador de cobre se usa en una combinación de una sal de cobre y ligandos de amina. Como ligandos actúan los ligandos alifáticos y aromáticos de amina y de piridina monodentados, bidentados y tridentados, por ejemplo, la etilendiamina preferida y sus derivados, ligandos bidentados aromáticos y alifáticos mixtos como la 2-dimetilaminopiridina preferida. Son ventajosos en particular los ligandos basados en bipyridina y 1,10-fenantrolina y sus derivados de acuerdo con la fórmula 1 a 6 (véase Figura 1).

Figura 1: Ejemplos de ligandos.



Como activante se puede usar una sal de halogenuro inorgánica, en particular una sal de halogenuro de cesio o de potasio, y se prefiere una sal tal como fluoruro de cesio, fluoruro de rubidio, fluoruro de litio, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, cloruro de cesio, bromuro de cesio, otros haluros alcalinos o alcalino-térreos o sales orgánicas de trifluoroacetoácido como trifluoroacetato de cesio.

La presente invención normalmente se lleva a cabo a 80-250 °C con o sin disolventes, siendo preferidas en la práctica de esta invención temperaturas en el intervalo de 120-160 °C aproximadamente.

Los disolventes típicos son disolventes orgánicos inertes, preferentemente disolventes apróticos dipolares. Los más adecuados son ésteres o amidas alifáticos, así como sus mezclas. Son ventajosos en particular la N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona.

5 Ejemplos:

Procedimiento general:

10 En una ampolla o recipiente de vidrio se combinaron 1 equivalente de haluro de arilo o heteroarilo, de 0,1 a 0,5 equivalentes de sal de Cu, de 0,5 a 2 equivalentes de activante, 1 ml de disolvente por 1 mmol de sustrato y de 2 a 4 equivalentes de trifluoroacetato en argón. El recipiente estaba equipado con un condensador de reflujo voluminoso y la mezcla se calentó a 160 °C con agitación durante 16 horas. Después de este lapso de tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La conversión y el rendimiento se determinaron mediante cromatografía de gases. El aislamiento del producto se llevó a cabo con los métodos habituales (extracción, destilación, 15 cromatografía, etc.).

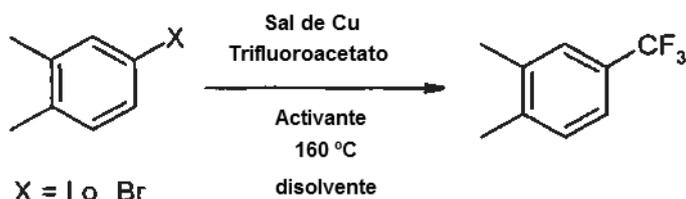


Tabla 1: Reacción modelo. (Ejemplos de referencia)

Entrada	Disolvente	Metal [equiv. Cu]	Reactivo [equiv. MTFA]	Activante [equiv. CsF]	Conversión [%]	Rendimiento [%]	Comentario
1	DMF	0,2	4	1,2	32	15	autoclave
2	DMF	0,5	4	1,2	89	72	
3	DMF	0,2	4	1,2	92	76	
4	DMF	0,5	4	-	3	0	
5	NMP	0,5	4	1,2	67	40	
6	DMF	0,1	4	1,2	79	58	
7	DMF	0,2	2	1,2	69	51	
8	DMF	0,1	2	1,2	75	57	

Condiciones: 2 mmol de 4-yodo-1,2-dimetilbenceno, CuI tal cual, CsF tal cual, MTFA tal cual, 4 ml de disolvente. 160 °C, 16 h, reflujo, en atmósfera de argón. Rendimientos en GC. DMF = dimetilformamida, NMP = N-metilpirrolidona, MTFA = trifluoroacetato de metilo

20

Tabla 2: Optimización. (Ejemplos de referencia)

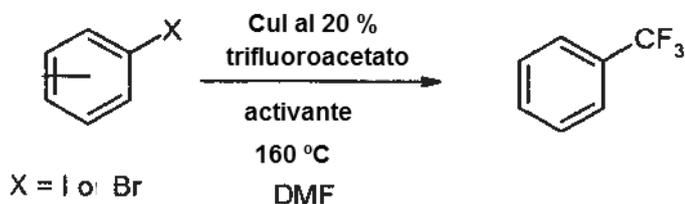
Entrada	Haluro de arilo	T [°C]	Activante (equiv.)	Conversión [%]	Rendimiento [%]
1	ArI	140	CsF (1, 2)	23	13
2	ArI	160	CsF (0,5)	66	32
3	ArI	160	CsF (1,5)	98	77
4	ArI	160	CsF (2)	87	67
5	ArI	160	KF (1,2)	44	27
6	ArI	160	Me ₄ NF (1,2)	30	7
7	ArI	160	CsCl (1,2)	95	65
8	ArI	160	CsBr (1,2)	85	69
9	ArI	160	CsTFA (1,2)	93	72
10	ArBr	160	CsF (1,2)	11	6
11	ArBr	180	CsF (1,2)	5	3
12	ArBr	160	CsTFA (1,2)	34	25
13	ArBr	160	CsCl (1,2)	24	14

Condiciones: 2 mmol de haluro de arilo (ArI = 4-yodo-1,2-dimetilbenceno, ArBr = 4-bromo-1,2-dimetilbenceno), 0,2 equiv. de CuI, 2 ml de DMF y 4 equivalentes de trifluoroacetato de metilo. 160 °C, 16 h, reflujo, en atmósfera de argón. Rendimientos en GC.

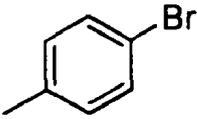
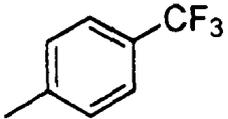
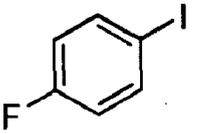
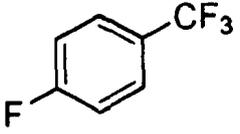
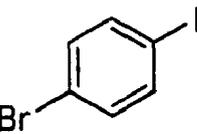
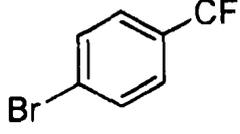
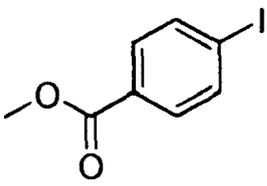
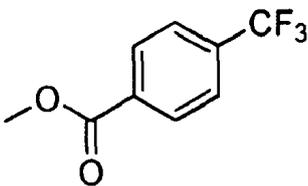
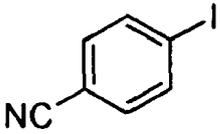
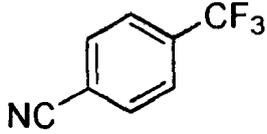
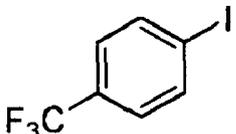
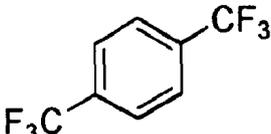
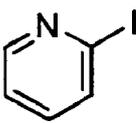
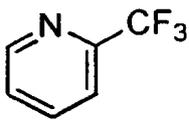
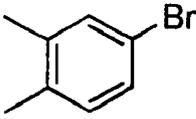
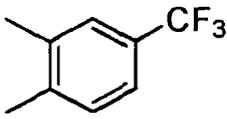
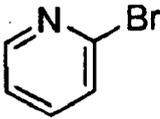
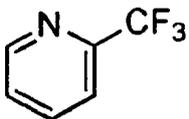
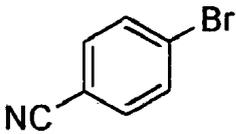
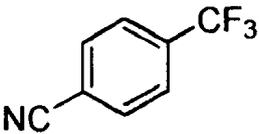
Tabla 3: Variación de ligandos.

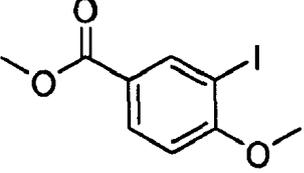
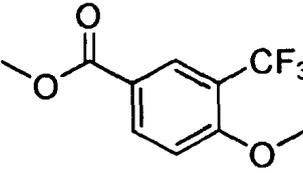
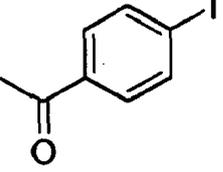
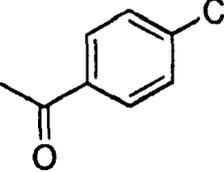
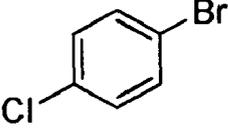
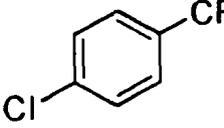
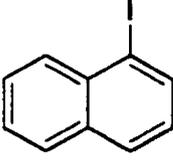
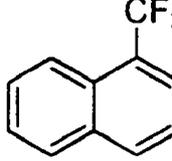
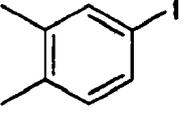
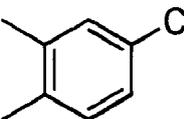
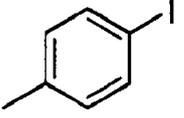
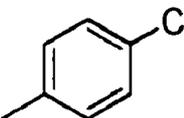
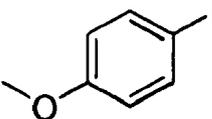
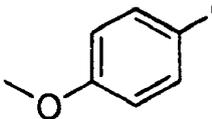
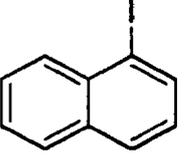
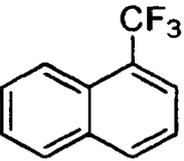
Entrada	Haluro de arilo	Activante (equiv.)	Ligando (equiv.)	Conversión [%]	Rendimiento [%]
1	Arl	CsF (1,2)	1 (0,2)	100	69
2	Arl	CsF (1,2)	2 (0,5)	86	70
3	ArBr	CsF (1,2)	1 (0,2)	75	35
4	ArBr	CsCl (1,2)	1 (0,2)	97	56
5 ^a	ArBr	CsTFA (1,2)	1 (0,2)	95	57
6	ArBr	CsF (1,2)	3 (0,2)	98	35
7	ArBr	CsF (1,2)	4 (0,2)	54	27
8	ArBr	CsF (1,2)	5 (0,2)	65	11
9	ArBr	CsF (1,2)	6 (0,2)	75	3

Condiciones: 2 mmol de haluro de arilo (Arl = 4-yodo-1,2-dimetilbenceno, ArBr = 4-bromo-1,2-dimetilbenceno), 0,2 equiv. de CuI, 2 ml de DMF y 4 equivalentes de trifluoroacetato de metilo. 160 °C, 16 h, reflujo, en atmósfera de argón. Rendimientos en GC. ^a 3 equiv. de MTFA. Estructuras del ligando, ver más arriba.

Tabla 4: Ejemplos. Los ejemplos 1, 2, 5, 6, 8-13, 16, y 18-23 son ejemplos de referencia

Entrada	Haluro de arilo	Producto	Conv. [%]	Rendimiento [%]
1			90	76
2			86	72
3 ^{a,b}			96	62
4 ^{a,c}			89	55
5			96	88
6			93	89

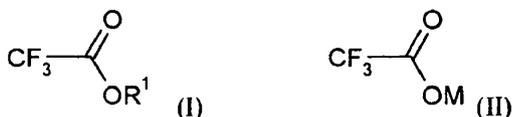
7 ^{a,b}			87	53
8			66	66
9			100	91
10			100	78
11			100	88
12			100	69
13			100	38
14 ^{a,c}			95	57
15 ^a			100	50
16			100	47

17 ^{a,b}			88	74
18			100	30
19			100	31
19			99	80
20 ^d			86	61
21 ^d			90	75
22 ^d			83	72
23 ^d			92	69

Condiciones: 2 mmol de halogenuro de arilo, 0,2 equivalentes de CuI, 1,2 equivalentes de CsF, 2 ml de DMF y 4 equivalentes de trifluoroacetato de metilo. 16 h, reflujo, aparato de reacción en atmósfera de argón. Rendimientos en GC. ^a 0,2 equivalentes de 1,10-fenantrolina. ^b 1,2 equivalentes de CsCl en lugar de CsF. ^c 1,2 equivalentes de CsTFA en lugar de CsF. ^d En lugar de trifluoroacetato de metilo se añadieron 4 equivalentes de trifluoroacetato de sodio en 7 ml de DMF (solución saturada) durante 12 h con la ayuda de una bomba de jeringa.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la producción de compuestos trifluorometilados de arilo o de heteroarilo sustituidos o no sustituidos que comprende la reacción de un haluro de arilo o de heteroarilo sustituido o no sustituido con un trifluoroacetato de fórmulas (I) o (II),



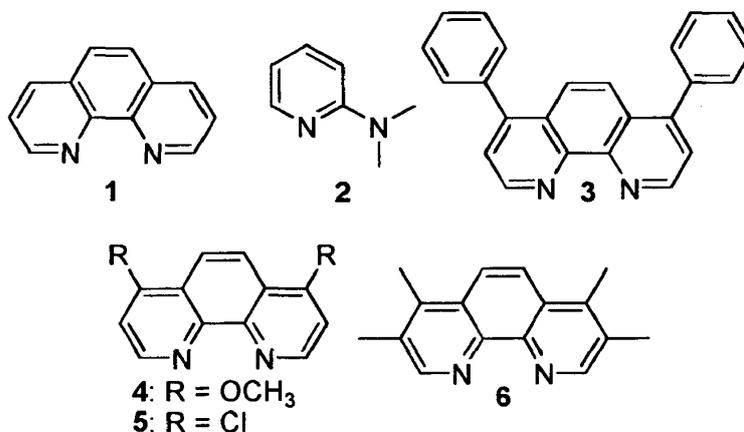
en las que R¹ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₅ y M es un metal alcalino o un ion de amonio, en presencia de una sal de halogenuro inorgánica o una sal de trifluoroacetoácido como compuesto activante y una combinación catalítica de una sal de cobre con un ligando alifático o aromático de amina o de pirimidina monodentado, bidentado o tridentado.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el trifluoroacetato de fórmula (I) es trifluoroacetato de metilo o trifluoroacetato de etilo.

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el trifluoroacetato de fórmula (II) es trifluoroacetato sódico.

4. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal de cobre es una sal del grupo de yoduro de cobre, bromuro de cobre, cloruro de cobre, acetato de cobre, fluoruro de cobre (II), tetrafluoruro de cobre, sulfato de cobre y trifluorometilsulfonato de cobre.

5. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el ligando es una biperidina o 1,10-fenantrolina de fórmulas 1 a 6.



6. Proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el ligando es etilendiamina, 2-dimetilaminopiridina o 1,10-fenantrolina.

7. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal de halogenuro inorgánica es una sal del grupo del fluoruro de cesio, fluoruro de rubidio, fluoruro de litio, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio y el trifluoroacetoácido es trifluoroacetato de cesio.

8. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona como disolvente.

9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de 80-250 °C con o sin disolvente.

10. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de arilo sustituido o no sustituido es un yoduro de arilo o un bromuro de arilo sustituidos o no sustituidos y el compuesto de heteroarilo sustituido o no sustituido es yoduro de heteroarilo o bromuro de heteroarilo sustituidos o no sustituidos.