

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 557**

51 Int. Cl.:

**C07C 201/12** (2006.01)

**C07C 209/68** (2006.01)

**C07C 205/06** (2006.01)

**C07C 205/12** (2006.01)

**C07C 231/12** (2006.01)

**C07F 5/02** (2006.01)

**C07C 233/15** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2010 E 10745569 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 2473476**

54 Título: **Procedimiento de tetraarilborato para la preparación de bifenilos sustituidos**

30 Prioridad:

**31.08.2009 EP 09169039**

**03.09.2009 US 239516 P**

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

**24.04.2015**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH  
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10  
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**MORADI, WAHED AHMED;  
LUI, NORBERT;  
DOCKNER, MICHAEL y  
JAGUSCH, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 534 557 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

Procedimiento de tetraarilborato para la preparación de bifenilos sustituidos

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de bifenilos sustituidos mediante la reacción de halogenuros de arilo con tetraarilboratos en presencia de catalizadores de paladio.

5 Los compuestos de biarilo, especialmente los compuestos de bifenilo, tienen importancia técnica como productos de química fina, productos intermedios para productos farmacéuticos, blanqueadores ópticos y productos agroquímicos.

Un procedimiento aplicado con frecuencia para la síntesis de bifenilos a escala de laboratorio es la reacción de Suzuki, en la que se hacen reaccionar compuestos aromáticos de yodo o de bromo y en excepciones compuestos aromáticos de cloro con derivados de ácido aril-, vinil- o alquilborónico en presencia de catalizadores de paladio. Artículos de revisión, que describen esta metodología, se encuentran por ejemplo en N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457 y Bellina, F. y col. Synthesis 2004, 2419. Una revisión sobre el uso de ligandos de trialquilfosfina en la reacción de catalizada por Pd de compuestos aromáticos de cloro se encuentra en Littke, A.F. & Fu, G.C. Angew. Chem. 2002, 114, 4350.

10 En los acoplamientos de Suzuki descritos en el estado de la técnica se usan con frecuencia ácidos arilborónicos como componentes de acoplamiento. Éstos tienen la desventaja de que con cada equivalente del ácido arilborónico usado puede transferirse únicamente un resto arilo.

En todos los procedimientos descritos en el estado de la técnica se usan complejos de paladio caros o costosos de producir o es necesario, para obtener un buen rendimiento, trabajar en presencia de un exceso de ácido arilborónico. Esto no sólo eleva los costes del procedimiento por la pérdida del valioso ácido arilborónico, sino también por costosos procedimientos de purificación y de aislamiento, que son necesarios para separar el ácido borónico en exceso así como productos secundarios que se generan a partir del mismo tales como compuestos aromáticos desboronados y productos de homoacoplamiento.

20 El documento WO 2006/092429 describe la reacción de ácidos borónicos aromáticos con halogenuros de arilo en sistemas de disolventes acuosos entre otros en presencia de trialquilfosfinas. En este procedimiento resulta desventajoso que, sin embargo, no puede accederse fácilmente de forma sintética a los ácidos borónicos y que la reactividad es claramente peor que la de los correspondientes ácidos borónicos. Asimismo en el caso de los ácidos borónicos existe también el deseo de aumentar el número de los restos arilo transferidos.

G. Lu y col. describen en Tetrahedron Letters 2005, 46, 4255-4259 el uso de tetrafenilboratos de sodio y tetratolilboratos de sodio como fuentes de borato estables y comercialmente accesibles.

30 El documento WO 2009/003650 enseña que el desarrollo de la reacción de Suzuki puede verse influida también por la reactividad del ácido borónico o ácido borónico usado, reaccionando más lentamente en especial compuestos aromáticos desactivados por sustituyentes aceptores de electrones y pueden proporcionar productos de homoacoplamiento. Este problema no merece sin embargo apenas atención en la bibliografía, dado que en este caso se trabaja por lo general en un gran exceso de ácido borónico y los rendimientos se refieren únicamente a la conversión del compuesto haloaromático.

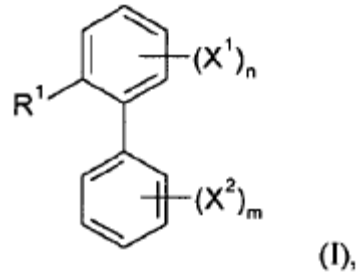
Una desventaja adicional de los procedimientos descritos anteriormente en el estado de la técnica es por lo tanto la reacción de homoacoplamiento concurrente de los compuestos haloaromáticos con la formación de bifenilos polihalogenados tóxicos.

40 Por lo tanto, los tetraarilboratos pobres en electrones se consideran demasiado poco reactivos y por tanto como inadecuados en los acoplamientos de Suzuki.

Un primer objetivo de la presente invención es la mejora del rendimiento espacio-tiempo del acoplamiento de Suzuki.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de bifenilos pobres en electrones, especialmente de aquéllos que están sustituidos con varios (2, 3 ó 4) átomos de halógeno, que no presente las desventajas de los procedimientos conocidos. El procedimiento será adecuado para la realización a escala industrial y proporcionará bifenilos pobres en electrones en alto rendimiento y pureza con una óptima productividad del catalizador.

Este objetivo se consigue mediante un procedimiento para la preparación de bifenilos sustituidos de fórmula (1)



en la que

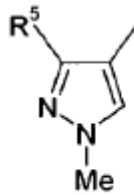
X<sup>1</sup> se selecciona de átomos de halógeno y grupos alquilo C<sub>1-12</sub> lineales o ramificados;  
 X<sup>2</sup> se selecciona de átomos de halógeno;

5 n es 0, 1 ó 2;

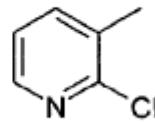
m es 1, 2, 3, 4 ó 5;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en grupos amino (NHR<sup>2</sup>), nitro (NO<sub>2</sub>), amida (R<sup>2</sup>-(CO)-NH-) o bases de Schiff (R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>C=N-),

10 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan de grupos alquilo C<sub>1-12</sub> lineales o ramificados o grupos alquilo C<sub>3-8</sub> cíclicos, grupos bencilo, grupos benzoílo, grupos pirazolilo de fórmula (Ia), grupos piridilo de fórmula (Ib)



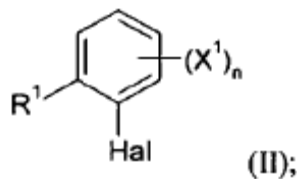
(Ia);



(Ib);

R<sup>5</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-12</sub> lineal o ramificado, o un grupo haloalquilo C<sub>1-6</sub> con de 1 a 6 átomos de halógeno;

15 mediante la reacción de halogenuros de arilo de fórmula (II)

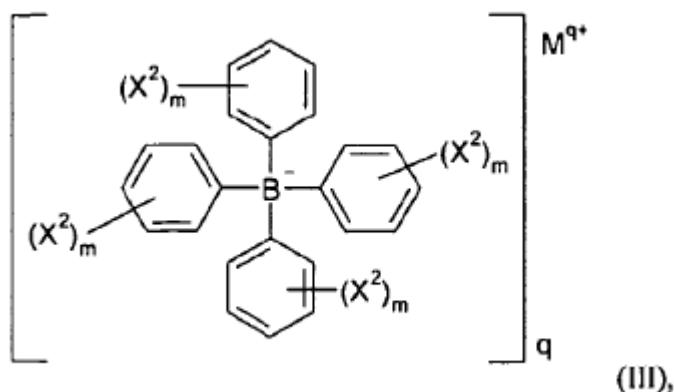


en la que

Hal se selecciona de bromo, cloro y yodo,

R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup> y n corresponden a las definiciones anteriores;

20 en presencia de una base y de un catalizador de paladio en un disolvente, con tetraarilboratos de fórmula (III)



en la que

$X^2$  y  $m$  corresponden a las definiciones anteriores y

$M^{q+}$  es un catión que se selecciona de cationes amonio, de metal alcalino ( $q = 1$ ) y de metal alcalinotérreo ( $q = 2$ ).

5

El procedimiento según la invención posibilita preferentemente el acoplamiento de los 4 restos de arilo del tetraarilborato (III) a los halogenuros de arilo de fórmula (II). Mejora por lo tanto el rendimiento espacio-tiempo del acoplamiento de Suzuki.

10

En el contexto de la presente invención el término halógenos (X) define, siempre que no se indique lo contrario, aquéllos elementos que se seleccionan del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, usándose preferentemente flúor, cloro y bromo y usándose de manera especialmente preferente flúor y cloro.

Los grupos opcionalmente sustituidos pueden estar sustituidos una o varias veces, pudiendo ser los sustituyentes iguales o distintos en el caso de sustituciones de varias veces.

15

Grupos alquilo sustituidos con uno o varios átomos de halógeno (-X) se seleccionan por ejemplo de trifluorometilo ( $CF_3$ ), difluorometilo ( $CHF_2$ ),  $CF_3CH_2$ ,  $ClCH_2$ ,  $CF_3CCl_2$ .

20

Los grupos alquilo son, en el contexto de la presente invención, siempre que no se defina de otro modo, grupos de hidrocarburo lineal o ramificado, que pueden presentar opcionalmente uno, dos o varios heteroátomos, que se seleccionan de O, N, P y S. Además, los grupos alquilo según la invención pueden estar sustituidos opcionalmente con otros grupos que se seleccionan de grupos -R', halógeno (-X), alcoxilo (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'<sub>2</sub>), sililo (-SiR'<sub>3</sub>), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'<sub>2</sub>), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>2-10</sub>, de manera especialmente preferente un grupo alquilo C<sub>3-8</sub>, que puede presentar uno o varios heteroátomos, seleccionados de N, O, P y S.

25

La definición de alquilo C<sub>1-12</sub> comprende el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquilo. En detalle esta definición comprende por ejemplo los significados metilo, etilo, n-, iso-propilo, n-, iso-, sec- y t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo.

30

Los grupos cicloalquilo son, en el contexto de la presente invención, siempre que no se defina de otro modo, grupos de hidrocarburo en forma de anillo, que pueden presentar opcionalmente uno, dos o varios heteroátomos, que se seleccionan de O, N, P y S. Además, los grupos cicloalquilo según la invención pueden estar sustituidos opcionalmente con otros grupos, que se seleccionan de grupos -R', halógeno (-X), alcoxilo (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'<sub>2</sub>), sililo (-SiR'<sub>3</sub>), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'<sub>2</sub>), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>2-10</sub>, de manera especialmente preferente un grupo alquilo C<sub>3-8</sub>, que puede presentar uno o varios heteroátomos, seleccionados de N, O, P y S.

35

La definición de cicloalquilo C<sub>3-8</sub> comprende el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo cicloalquilo. En detalle esta definición comprende por ejemplo los significados ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

40

Los grupos arilo son, en el contexto de la presente invención, siempre que no se defina de otro modo, grupos de hidrocarburo aromático, que pueden presentar uno, dos o varios heteroátomos, que se seleccionan de O, N, P y S y pueden estar sustituidos opcionalmente con otros grupos, que se seleccionan de grupos -R', halógeno (-X), alcoxilo (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'<sub>2</sub>), sililo (-SiR'<sub>3</sub>), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'<sub>2</sub>), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>2-10</sub>, de manera especialmente preferente un grupo alquilo C<sub>3-8</sub>, que puede presentar uno o varios heteroátomos, seleccionados de

N, O, P y S.

La definición de arilo  $C_{5-18}$  comprende el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo arilo con de 5 a 18 átomos de estructura, pudiendo intercambiarse los átomos de C por heteroátomos. En detalle esta definición comprende por ejemplo los significados ciclopentadienilo, fenilo, cicloheptatrienilo, ciclooctatetraenilo, naftilo y antraceno; 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo; 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo; 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo y 1,2,4-triazin-3-ilo.

Los grupos arilalquilo (grupos aralquilo) son, en el contexto de la presente invención, siempre que no se defina de otro modo, grupos alquilo sustituidos con grupos arilo, que pueden presentar una cadena de alquilo  $C_{1-8}$  y en la estructura de arilo o la cadena de alquilo pueden estar sustituidos con uno o varios heteroátomos, que se seleccionan de O, N, P y S y opcionalmente con otros grupos, que se seleccionan de grupos  $=R'$ , halógeno (-X), alcoxilo (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'<sub>2</sub>), sililo (-SiR'<sub>3</sub>), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'<sub>2</sub>), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-12}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{2-10}$ , de manera especialmente preferente un grupo alquilo  $C_{3-8}$ , que puede presentar uno o varios heteroátomos, seleccionados de N, O, P y S.

La definición de grupo aralquilo  $C_{7-19}$  comprende el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo arilalquilo con en total de 7 a 19 átomos en la estructura y cadena de alquilo. En detalle esta definición comprende por ejemplo los significados bencilo y feniletilo.

Los grupos alquilarilo (grupos alcarilo) son, en el contexto de la presente invención, siempre que no se defina de otro modo, grupos arilo sustituidos con grupos alquilo, que pueden presentar una cadena de alquilo  $C_{1-8}$  y en la estructura de arilo o la cadena de alquilo pueden estar sustituidos por uno o varios heteroátomos, que se seleccionan de O, N, P y S y opcionalmente con otros grupos, que se seleccionan de grupos -R', halógeno (-X), alcoxilo (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'<sub>2</sub>), sililo (-SiR'<sub>3</sub>), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'<sub>2</sub>), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-12}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{2-10}$ , de manera especialmente preferente un grupo alquilo  $C_{3-8}$ , que puede presentar uno o varios heteroátomos, seleccionados de N, O, P y S.

La definición de grupo alquilarilo  $C_{7-19}$  comprende el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquilarilo con en total de 7 a 19 átomos en la estructura y cadena de alquilo. En detalle esta definición comprende por ejemplo los significados tolil-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5- dimetilfenilo.

Los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcarilo y aralquilo pueden presentar además uno o varios heteroátomos que, siempre que no se defina de otro modo, se seleccionan de N, O, P y S. Los heteroátomos sustituyen de ese modo los átomos de carbono estimados. Los compuestos según la invención pueden encontrarse opcionalmente como mezclas de distintas formas isoméricas posibles, especialmente de estereoisómeros, tales como por ejemplo isómeros E y Z, treo y eritro, así como isómeros ópticos, opcionalmente también de tautómeros. Se dan a conocer y se reivindican tanto los isómeros E como los isómeros Z, tal como también los isómeros treo y eritro, así como los isómeros ópticos, cualquier mezcla de estos isómeros, así como las formas tautoméricas posibles.

En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención para la preparación de bifenilos sustituidos de fórmula (I) los sustituyentes se definen tal como sigue:

X<sup>1</sup> es 5-fluoro;

X<sup>2</sup> es 3/4-cloro;

45 n es 1;

m es 2;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en grupos amino (NH<sub>2</sub>), nitro (NO<sub>2</sub>), amida (R<sup>2</sup>-(CO)-NH-) o bases de Schiff (R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>C=N-),

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan de grupos alquilo  $C_{1-12}$  lineales o ramificados o grupos alquilo  $C_{3-8}$  cíclicos.

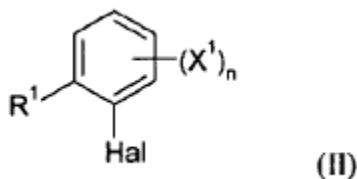
50 En una forma de realización preferida adicional del procedimiento según la invención para la preparación de bifenilos sustituidos de fórmula (1) los sustituyentes se definen tal como sigue:

X<sup>1</sup> es hidrógeno;

X<sup>2</sup> es 3,4,5-fluoro;

- n es 1;  
 m es 3;  
 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en grupos amino (NH<sub>2</sub>), nitro (NO<sub>2</sub>), amida (R<sub>2</sub>-(CO)-NH-) o bases de Schiff (R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>C=N-),  
 5 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan de grupos alquilo C<sub>1-12</sub> lineales o ramificados o grupos alquilo C<sub>3-8</sub> cíclicos.

Los halogenuros de arilo de fórmula (II) son en el contexto de la presente invención compuestos aromáticos de cloro, de bromo o de yodo.



En la fórmula (II)

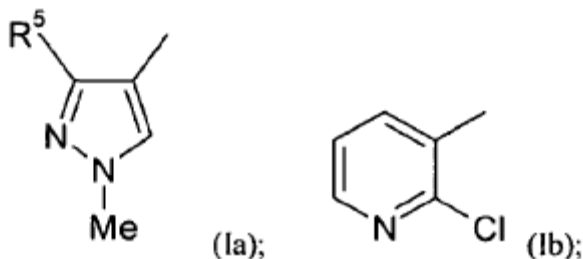
- 10 X<sup>1</sup> se selecciona de átomos de halógeno y grupos alquilo C<sub>1-12</sub> lineales o ramificados, preferentemente 5-fluoro;  
 n es 0, 1 ó 2, preferentemente 0 ó 1;  
 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en grupos amino (NHR<sup>2</sup>), nitro (NO<sub>2</sub>), amida (R<sup>2</sup>-(CO)-NH-) o bases de Schiff (R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>C=N-), preferentemente de grupos amino y nitro;  
 15 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan de grupos alquilo C<sub>1-12</sub> lineales o ramificados o grupos alquilo C<sub>3-8</sub> cíclicos, grupos bencilo, grupos benzoilo, grupos pirazolilo de fórmula (Ia), grupos piridilo de fórmula (Ib).

En una forma de realización preferida los halogenuros de arilo de fórmula (II) se seleccionan de anilinas (R<sup>1</sup> = amino), se prefieren especialmente 2-bromanilina y 2-bromo-4-fluoroanilina.

- 20 En una forma de realización preferida alternativa de la invención los halogenuros de arilo de fórmula (II) se seleccionan de acetanilidas (R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>-(CO)-NH-), se prefieren especialmente 2-bromacetanilida y 2-bromo-4-fluoroacetanilida.

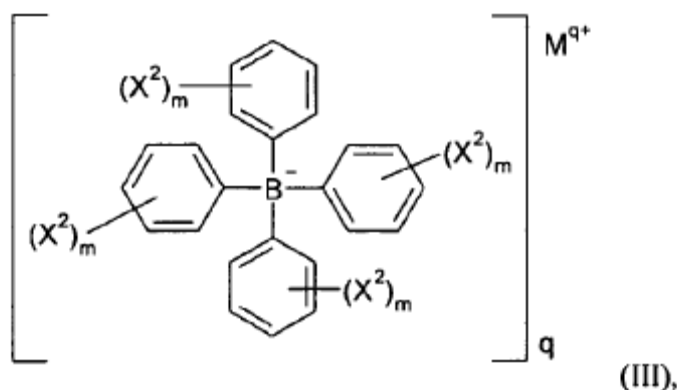
- 25 En una forma de realización preferida adicional de la invención los halogenuros de arilo de fórmula (II) se seleccionan del grupo que consiste en N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida, N-(2-cloro-4-fluorofenil)acetamida, N-(2-bromofenil)acetamida, N-(2-clorofenil)acetamida, N-(2-clorofenil)-3-oxobutanamida, N-(2-bromofenil)-3-oxobutanamida, N-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-oxobutanamida, N-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-oxobutanamida, 2-bromo-N-(propan-2-iliden)anilina, 2-cloro-N-(propan-2-iliden)anilina, 2-bromo-4-fluoro-N-(propan-2-iliden)anilina, 2-cloro-4-fluoro-N-(propan-2-iliden)anilina.

- 30 En una forma de realización preferida adicional de la invención los halogenuros de arilo de fórmula (II) se seleccionan de pirazolil- o piridil-anilidas (R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup>-(CO)-NH-), que contienen grupos pirazolilo de fórmula (Ia) con R<sup>5</sup> = CHF<sub>2</sub> o grupos piridilo de fórmula (Ib).



Se prefieren especialmente N-(2-bromofenil)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida y N-(2-bromofenil)-2-cloronicotinamida.

Los tetraarilboratos según la invención son compuestos de fórmula (III)



en la que

$X^2$  se selecciona de átomos de halógeno de manera especialmente preferente  $X^2$  es cloro o flúor;

m es 1, 2, 3, 4 ó 5, preferentemente 1, 2 ó 3, de manera especialmente preferente 2 ó 3.

- 5 M es un catión, que se selecciona por ejemplo del grupo que consiste en amonio ( $q = 1$ ), metales alcalinos, por ejemplo litio, sodio y potasio ( $q = 1$ ), metales alcalinotérreos, por ejemplo magnesio, calcio o bario ( $q = 2$ ), o halogenuros de metal alcalinotérreo complejos, tales como por ejemplo  $[MgCl]^+$ ,  $[MgBr]^+$ ,  $[CaBr]^+$ ,  $[CaCl]^+$  ( $q = 1$ ).

- 10 En una forma de realización preferida de la invención el tetraarilborato de fórmula (III) se selecciona del grupo que consiste en tetrakis(3,4-diclorofenil)borato de sodio, tetrakis(3,4-diclorofenil)borato de potasio, tetrakis(4-clorofenil)borato de sodio, tetrakis(4-clorofenil)borato de potasio, tetrakis(3,4,5-trifluorofenil)borato de sodio, tetrakis(3,4,5-trifluorofenil)borato de potasio. En el contexto de la presente invención tetraarilboratos especialmente preferidos son tetrakis(3,4-diclorofenil)borato de sodio, tetrakis(3,4,5-trifluorofenil)borato de sodio, tetrakis(4-clorofenil)borato de sodio.

- 15 Los tetraarilboratos pueden prepararse por ejemplo según las instrucciones de síntesis en J. Serwatoski y col. Tetrahedron Letters 2003, 44, 7329.

- 20 El acoplamiento de los tetraarilboratos de fórmula (III) con los halogenuros de arilo de fórmula (II) tiene lugar preferentemente en presencia de al menos un disolvente, que se selecciona por ejemplo del grupo que consiste en agua, éteres alifáticos, opcionalmente hidrocarburos aromáticos o alifáticos halogenados, alcoholes, ésteres, nitrilos aromáticos o alifáticos y disolventes apróticos bipolares, tales como dialquilsulfóxidos, N,N-dialquilamidas de ácidos carboxílicos alifáticos o lactamas alquiladas.

- 25 Se prefieren especialmente disolventes que se seleccionan del grupo que consiste en THF, dioxano, dietil éter, diglima, metil-terc-butil éter (MTBE), terc-amil-metil éter (TAME), dimetil éter (DME), 2-metil-THF, acetonitrilo, butironitrilo, tolueno, xilenos, mesitileno, anisol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol, propanol, butanol, etilenglicol, carbonato de etileno, carbonato de propileno, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, agua y mezclas de los mismos.

Se prefieren muy especialmente mezclas de tolueno, THF o dioxano y agua.

Se observó además que la adición de pequeñas cantidades (hasta el 20 % del disolvente) de agua a los disolventes orgánicos contribuye a una amplia represión de la reacción de homoacoplamiento concurrente.

- 30 Debido a las solubilidades de los productos de partida y de los productos generados, en general no puede renunciarse sin embargo a la presencia de un disolvente orgánico (no polar). Por tanto los disolventes orgánicos se usan preferentemente como codisolventes.

- 35 Las mezclas de disolventes según la invención pueden contener entre un 0,1 y un 95 % en volumen y preferentemente entre un 1 y un 60 % en volumen de agua, con respecto a la mezcla de agua y el disolvente orgánico.

Dado que durante la reacción se forma un ácido, es ventajoso atrapar el ácido generado mediante la adición de una base. La base puede dosificarse o bien para estar presente desde el inicio o bien durante la reacción de manera continua (procedimiento semidiscontinuo).

- 40 Bases adecuadas según la presente invención son por ejemplo aminas primarias, secundarias y terciarias tales como por ejemplo alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, que pueden ser alicíclicas o de cadena abierta; sales

- alcalinas y alcalinotérricas de ácidos carboxílicos alifáticos y/o aromáticos, tales como acetatos, propionatos o benzoatos; carbonatos alcalinos y alcalinotérricos, hidrogenocarbonatos, fosfatos, hidrogenofosfatos y/o hidrácidos; así como alcóxidos metálicos, especialmente alcóxidos alcalinos o alcalinotérricos, tales como por ejemplo metanolato de sodio, metanolato de potasio, etanolato de sodio, metanolato de magnesio, etanolato de calcio, terc-butilato de sodio, terc-butilato de potasio o isoamilatos alcalinos. Preferentemente la base es un carbonato, hidróxido o fosfato de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o cesio. Se prefieren especialmente NaOH, KOH, carbonato potásico y carbonato sódico.
- 5 El acoplamiento de Suzuki transcurre en presencia de catalizadores de paladio. Fundamentalmente pueden usarse todos los catalizadores de paladio descritos en el estado de la técnica en relación con los acoplamientos de Suzuki.
- 10 Preferentemente se usan catalizadores de paladio que se seleccionan de los siguientes grupos (a) a (c):
- a) complejos de paladio que comprenden paladio en el estado de oxidación cero y ligandos de fosfina de fórmula general  $PR'_3$ , en la que  $R'$  se selecciona independientemente entre sí del grupo que consiste en ligandos de alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-5}$  y arilo  $C_{6-12}$  o de fosfinoferroceno;
- 15 b) sales de paladio en presencia de ligandos de fosfina de fórmula general  $PR'_3$ , en la que  $R'$  se selecciona independientemente entre sí del grupo que consiste en ligandos de alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-5}$  y arilo  $C_{6-12}$  o en presencia de ligandos de fosfinoferroceno;
- c) metal paladio, que está aplicado opcionalmente sobre un soporte, pudiendo añadirse opcionalmente ligandos de fosfina de fórmula general  $PR'_3$ , en la que  $R'$  se selecciona independientemente entre sí del grupo que consiste en ligandos de alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-5}$  y arilo  $C_{6-12}$  o de fosfinoferroceno.
- 20 En una forma de realización preferida de la invención el catalizador de paladio de la categoría (a) se selecciona del grupo que consiste en tetrakis(trifenilfosfina)paladio, tetrakis(tri-terc-butilfosfina)paladio, adamantan-1-il(adamantan-2-il)butilfosfinapaladio, bifenil-2-il(di-terc-butil)fosfinapaladio o 1,1-bis-(di-terc-butilfosfino)ferrocenopaladio, pentafenil(di-terc-butilfosfino)ferrocenopaladio, 1,3-bis-(di-terc-butil-fosfino-metilen)fenilpaladio.
- 25 En una forma de realización preferida adicional de la invención el catalizador de paladio de la categoría (b) se selecciona del grupo que consiste en cloruro de paladio, acetato de paladio o cloruro de bisacetonitrilopaladio, paladio(II)dibencilidenacetona, bisacetilacetato de paladio.
- Los catalizadores de paladio usados se generan por regla general *in situ* a partir de al menos una sal de paladio (II) o un compuesto de paladio (0) y los ligandos de fosfina correspondientes. Sin embargo pueden usarse directamente también como compuesto de paladio (0), sin que de este modo se reduzca la actividad catalítica inicial.
- 30 Fuentes de paladio adecuadas se seleccionan por ejemplo del grupo que consiste en trifluoroacetato de paladio, fluoroacetilacetato de paladio, cloruro de paladio, acetato de paladio,  $Pd(OCOCH_2CH_3)_2$ ,  $Pd(OH)_2$ ,  $PdBr_2$ , bisacetilacetato de paladio,  $Pd(NO_3)_2$ , dibencilidenacetona de paladio,  $Pd_2dba_3$ , (dba = dibencilidenacetona),  $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ ,  $Pd(PhCN)_2Cl_2$ ,  $Li[PdCl_4]$ , Pd/C o nanopartículas de paladio.
- 35 Según la presente invención, para el acoplamiento de boratos pobres en electrones, se usan preferentemente fosfinas ricas en electrones y/o con impedimento estérico en combinación con la fuente de paladio (0).
- Ejemplos de ello son ligandos de metil-di(alquil  $C_{3-8}$ )fosfina o tri(alquil  $C_{3-8}$ )fosfina ramificados en la parte de alquilo o sus sales, de manera especialmente preferente metil-di(terc-butil)fosfina y tri(terc-butil)fosfina. Otros ejemplos son 1,3-bis-(di-terc-butilfosfinometilen)-fenilo, adamantan-1-il(adamantan-2-il)butilfosfina, bifenil-2-il(di-terc-butil)fosfina, 1,1-bis-(di-terc-butilfosfino)-ferroceno, 1,3-bis-(di-terc-butilfosfinometilen)fenilo, pentafenil(di-terc-butilfosfino)ferroceno.
- 40 La combinación de tri(terc-butil)fosfina con  $Pd_2dba_3$  ha resultado ser especialmente ventajosa en cuanto a la reactividad y la formación de productos de homoacoplamiento.
- La trialquilfosfina puede usarse también como sal de trialquilfosfonio tal como por ejemplo como tetrafluoroborato (Org. Lett. 2001, 3, 4295), perclorato o hidrogenosulfato y a partir de ahí liberarse *in situ* mediante base.
- 45 La relación molar de paladio con respecto a los ligandos de fosfina o ligandos de fosfinoferroceno deberá encontrarse entre 4:1 y 1:50, y se encuentra preferentemente entre 1:1 y 1:5, de manera especialmente preferente entre 1:1 y 1:2.
- En una forma de realización preferida de la invención el catalizador de paladio de la categoría (b) contiene de 6 a 60 equivalentes de trifenilfosfina o tri-terc-butilfosfina por equivalente de sal de paladio.
- 50 Según la invención puede usarse también directamente  $Pd[P(terc-But)_3]_2$ , cuya preparación se describe en JACS 1976, 98, 5850; JACS 1977, 99, 2134 y en JACS 2001, 123, 2719.



Durante la realización de la reacción el sistema de catalizador (Pd + ligando) puede añadirse junto o por separado o bien a temperatura ambiente o con calor. El sistema puede producirse poco antes de la realización por separado mediante la adición conjunta de una sal de Pd y del ligando o puede adquirirse en forma cristalina. También puede añadirse directamente en primer lugar el ligando y a continuación la sal de paladio (procedimiento *in situ*).

- 5 Según la presente invención los halogenuros de arilo de fórmula (II) y los tetraarilboratos de fórmula (III) se usan en la relación 4:1, preferentemente en la relación 3:1 (II:III). Alternativamente puede usarse sin embargo uno de los dos componentes (II o III), preferentemente el tetraarilborato (III) en exceso. También es posible realizar la reacción controlando la dosificación, dosificando lentamente uno de los dos componentes de reacción durante la reacción. Preferentemente se dosifica para ello una solución del tetraarilborato (III), mientras se disponen el halogenuro de arilo (II), el catalizador y dado el caso la base. Se observó que este modo de proceder según la invención reduce la formación de bifenilos policlorados, son los productos del homoacoplamiento.

10 La reacción se realiza en general a una temperatura de desde 20 hasta 200 °C, preferentemente desde 40 hasta 100 °C, de manera especialmente preferente desde 60 hasta 90 °C, así como a una presión de hasta 10 MPa, preferentemente a una presión entre presión normal y 4 MPa.

- 15 La reacción se realiza preferentemente excluyendo el oxígeno del aire bajo atmósfera de gas protectora, tal como por ejemplo bajo atmósfera de argón o de nitrógeno.

Debido a las actividades y estabildades del catalizador es posible con el procedimiento según la invención, usar cantidades extremadamente pequeñas de catalizador, de modo que los costes de catalizador no son limitantes en comparación con las reacciones de Suzuki conocidas para el proceso correspondiente.

- 20 En el procedimiento según la invención se usa del 0,001 al 10,0 % en moles, preferentemente del 0,005 al 3,0 % en moles, de manera especialmente preferente del 0,01 al 1,0 % en moles del catalizador de paladio, con respecto al halogenuro de arilo de fórmula (II).

- 25 Debido a las pequeñas cantidades de catalizador, el catalizador puede permanecer, en la mayoría de los casos, en el producto final. Sin embargo, alternativamente puede realizarse también una purificación de los biarilos obtenidos mediante filtración por ejemplo sobre Celite.

Los ejemplos siguientes sirven para explicar el procedimiento según la invención, sin limitarlo a los mismos:

#### Ejemplos de síntesis:

##### **Ejemplo 1: Acoplamiento de N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida con tetrakis(3,4-diclorofenil)borato de sodio en presencia de bifenil-2-il(di-terc-butil)fosfina**

- 30 Se disponen 96 mg [414 µmol] de **N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida**, 71,6 mg [116 µmol] de tetrakis(3,4-diclorofenil)borato de sodio y 91,3 mg [861 µmol] de carbonato de sodio excluyendo el oxígeno en 0,8 ml de tolueno y 0,2 ml de agua. A esta mezcla se le añaden 4,76 mg [16 µmol] de bifenil-2-il(di-terc-butil)fosfina (solución patrón en tolueno) y 9,4 mg [10 µmol] de Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se agita durante 19 horas a 82 °C. Tras finalizar la reacción (control por HPLC) se enfría la mezcla de reacción hasta TA, se agregan 2 ml de acetonitrilo y a continuación se filtra a través de un filtro de nailon (tamaño de poro 0,45 µm). El análisis por HPLC de la mezcla dio como resultado la siguiente relación: N-(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)acetamida : 3,3',4,4'-tetraclorobifenilo : N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida = 99,5 : 0,5 : 0.

##### **Ejemplo 2: Acoplamiento de N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida con tetrakis(3,4-diclorofenil)borato de sodio en presencia de tri(terc-butil)fosfina**

- 40 Se disponen 95,7 mg [412 µmol] de N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida, 69,2 mg [112 µmol] de tetrakis(3,4-diclorofenil)borato de sodio y 94,3 mg [890 µmol] de carbonato de sodio excluyendo el oxígeno en 0,8 ml de tolueno y 0,2 ml de agua. A esta mezcla se le añaden 3,16 mg [16 µmol] de tri(terc-butil)fosfina (solución patrón en tolueno) y 16,4 mg [18 µmol] de Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se agita durante 19 horas a 82 °C. Tras finalizar la reacción (control por HPLC) se enfría la mezcla de reacción hasta TA, se agregan 2 ml de acetonitrilo y a continuación se filtra a través de un filtro de nailon (tamaño de poro 0,45 µm). El análisis por HPLC de la mezcla dio como resultado la siguiente relación: N-(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)acetamida : 3,3',4,4'-tetraclorobifenilo : N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida = 96,7 : 1,15 : 2,15.

##### **Ejemplo 3: Acoplamiento de N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida con tetrakis(3,4-diclorofenil)borato de sodio en presencia de 1,1-bis(di-terc-butilfosfina)ferroceno**

- 50 Se disponen 102,1 mg [440 µmol] de N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida, 65,3 mg [106 µmol] de tetrakis(3,4-diclorofenil)borato de sodio y 100,5 mg [948 µmol] de carbonato de sodio excluyendo el oxígeno en 0,8 ml de tolueno y 0,2 ml de agua. A esta mezcla se le añaden 6,89 mg [14 µmol] de 1,1-bis(di-terc-butilfosfina)ferroceno (solución patrón en tolueno) y 10,1 mg [11 µmol] de Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se agita durante 19 horas a 82 °C. Tras finalizar la reacción (control por HPLC) se enfría la mezcla de reacción hasta TA, se agregan 2 ml de acetonitrilo y a

continuación se filtra a través de un filtro de nailon (tamaño de poro 0,45 µm). El análisis por HPLC de la mezcla dio como resultado la siguiente relación: N-(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)acetamida : 3,3',4,4'-tetraclorobifenilo : N-(2-bromo-4-fluoro-fenil)acetamida = 94,21 : 0,64 : 5,15.

5 **Ejemplo 4: Acoplamiento de N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida con tetrakis(3,4-diclorofenil)borato de sodio en presencia de 1,3-bis(di-terc-butilfosfinometil)fenilo**

Se disponen 96 mg [413 µmol] de N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida, 85,1 mg [0,137 mmol] de tetrakis(3,4-diclorofenil)borato de sodio y 92,6 mg [873 µmol] de carbonato de sodio excluyendo el oxígeno en 0,8 ml de tolueno y 0,2 ml de agua. A esta mezcla se le añaden 6,68 mg [16,9 µmol] de 1,3-bis(di-terc-butilfosfinometil)fenilo (solución patrón en tolueno) y 8,71 mg [9,5 µmol] de Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se agita durante 19 horas a 82 °C. Tras finalizar la reacción (control por HPLC) se enfría la mezcla de reacción hasta TA, se agregan 2 ml de acetonitrilo y a continuación se filtra a través de un filtro de nailon (tamaño de poro 0,45 µm). El análisis por HPLC de la mezcla dio como resultado la siguiente relación: N-(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)acetamida : 3,3',4,4'-tetraclorobifenilo : N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida = 99,3 : 0,70 : 0.

15 **Ejemplo 5: Acoplamiento de N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida con tetrakis(3,4-diclorofenil)borato de sodio en presencia de 1,2,3,4,5-pentafenil-1'(di-terc-butilfosfino)-ferroceno**

Se disponen 104,8 mg [452 µmol] de N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida, 74,2 mg [120 µmol] de tetrakis(3,4-diclorofenil)borato de sodio y 90,9 mg [857 µmol] de carbonato de sodio excluyendo el oxígeno en 0,8 ml de tolueno y 0,2 ml de agua. A esta mezcla se le añaden 13,79 mg [19,4 µmol] de 1,2,3,4,5-pentafenil-1'(di-terc-butilfosfino)ferroceno (solución patrón en tolueno) y 8,60 mg [9,4 mmol] de Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se agita durante 19 horas a 82 °C. Tras finalizar la reacción (control por HPLC) se enfría la mezcla de reacción hasta TA, se agregan 2 ml de acetonitrilo y a continuación se filtra a través de un filtro de nailon (tamaño de poro 0,45 µm). El análisis por HPLC de la mezcla dio como resultado la siguiente relación: N-(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)acetamida : 3,3',4,4'-tetraclorobifenilo : N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida = 97,96 : 1,31 : 0,73.

25 **Ejemplo 6: Acoplamiento de N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida con tetrakis(3,4,5-trifluorofenil)borato de sodio en presencia de bifenil-2-il(di-terc-butil)fosfina**

Se disponen 104,1 mg [449 µmol] de N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida, 59,0 mg [106 µmol] de tetrakis(3,4,5-trifluorofenil)borato de sodio y 111,3 mg [1050 µmol] de carbonato de sodio excluyendo el oxígeno en 0,8 ml de tolueno y 0,2 ml de agua. A esta mezcla se le añaden 4,55 mg [15,3 µmol] de bifenil-2-il(di-terc-butil)fosfina (solución patrón en tolueno) y 10,6 mg [1,7 µmol] de Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se agita durante 65 horas a 82 °C. Tras finalizar la reacción (control por HPLC) se enfría la mezcla de reacción hasta TA, se agregan 2 ml de acetonitrilo y a continuación se filtra a través de un filtro de nailon (tamaño de poro 0,45 µm). El análisis por HPLC de la mezcla dio como resultado la siguiente relación: N-(3',4',5'-trifluoro-5-fluorobifenil)acetamida : 3,3',4,4',5,5'-hexafluorobifenilo : N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida = 90,62 : 1,48 : 7,90.

35 **Ejemplo 7: Acoplamiento de N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida con tetrakis(3,4,5-trifluorofenil)borato de sodio en presencia de tri(terc-butil)fosfina**

Se disponen 102,9 mg [443 µmol] de N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida, 70,7 mg [127 µmol] de tetrakis(3,4,5-trifluorofenil)borato de sodio y 100,7 mg [950 µmol] de carbonato de sodio excluyendo el oxígeno en 0,8 ml de tolueno y 0,2 ml de agua. A esta mezcla se le añaden 3,50 mg [17,3 µmol] de tri(terc-butil)fosfina (solución patrón en tolueno) y 6,90 mg [7,5 mmol] de Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se agita durante 65 horas a 82 °C. Tras finalizar la reacción (control por HPLC) se enfría la mezcla de reacción hasta TA, se agregan 2 ml de acetonitrilo y a continuación se filtra a través de un filtro de nailon (tamaño de poro 0,45 µm). El análisis por HPLC de la mezcla dio como resultado la siguiente relación: N-(3',4',5'-trifluoro-5-fluorobifenil)acetamida : 3,3',4,4',5,5'-hexafluorobifenilo : N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida = 96,5 : 3,5 : 0.

45 **Ejemplo 8: Acoplamiento de N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida con tetrakis(3,4,5-trifluorofenil)borato de sodio en presencia de 1,1-bis-(di-terc-butilfosfino)ferroceno**

Se disponen 106,1 mg [457 µmol] de N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida, 66,6 mg [119 µmol] de tetrakis(3,4,5-trifluorofenil)borato de sodio y 87,0 mg [821 µmol] de carbonato de sodio excluyendo el oxígeno en 0,8 ml de tolueno y 0,2 ml de agua. A esta mezcla se le añaden 8,02 mg [16,9 µmol] de 1,1-bis-(di-terc-butilfosfino)ferroceno (solución patrón en tolueno) y 13 mg [14,2 µmol] de Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se agita durante 65 horas a 82 °C. Tras finalizar la reacción (control por HPLC) se enfría la mezcla de reacción hasta TA, se agregan 2 ml de acetonitrilo y a continuación se filtra a través de un filtro de nailon (tamaño de poro 0,45 µm). El análisis por HPLC de la mezcla dio como resultado la siguiente relación: N-(3',4',5'-trifluoro-5-fluorobifenil)acetamida : 3,3',4,4',5,5'-hexafluorobifenilo : N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida = 99,0 : 1,0 : 0.

**Ejemplo 9: Acoplamiento de N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida con tetrakis(3,4,5-trifluorofenil)borato de sodio en presencia de 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfino)-ferroceno**

Se disponen 102,7 mg [443  $\mu\text{mol}$ ] de N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida, 65,8 mg [118  $\mu\text{mol}$ ] de tetrakis(3,4,5-trifluorofenil)borato de sodio y 92,2 mg [870  $\mu\text{mol}$ ] de carbonato de sodio excluyendo el oxígeno en 0,8 ml de tolueno y 0,2 ml de agua. A esta mezcla se le añaden 11,95 mg [16,8  $\mu\text{mol}$ ] de 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno (solución patrón en tolueno) y 8,1 mg [8,9  $\mu\text{mol}$ ] de  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ . La mezcla de reacción se agita durante 65 horas a 82 °C. Tras finalizar la reacción (control por HPLC) se enfría la mezcla de reacción hasta TA, se agregan 2 ml de acetonitrilo y a continuación se filtra a través de un filtro de nailon (tamaño de poro 0,45  $\mu\text{m}$ ). El análisis por HPLC de la mezcla dio como resultado la siguiente relación: N-(3',4',5'-trifluoro-5-fluorobifenil)acetamida : 3,3',4,4',5,5'-hexafluorobifenilo : N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida = 98,5 : 1,5 : 0.

**Ejemplo 10: Acoplamiento de N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida con tetrakis(3,4,5-trifluorofenil)borato de sodio en presencia de tri(terc-butil)fosfina**

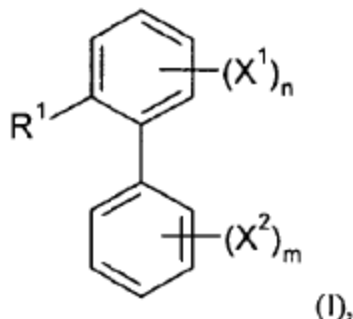
Se disponen 5 g [21,55 mmol] de N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida, 3,25 g [5,82 mmol] de tetrakis-(3,4,5-trifluorofenil)borato de sodio y 4,57 g [43,1 mol] de carbonato de sodio excluyendo el oxígeno en 30 ml de tolueno y 10 ml de agua. A esta mezcla se le añade una solución de 348 mg [1,724 mmol] de tri(terc-butil)fosfina y 786 mg [0,858 mmol] de  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  en 10 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a 82 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta TA y a continuación se mezcla con 70 ml de tolueno y 50 ml de agua. La fase orgánica se separa por filtración sobre Celite y se somete a evaporación rotatoria. Se obtienen 5,83 g de N-(3',4',5'-trifluoro-5-fluorobifenil)acetamida con una pureza por CG del 69,8 %.

**Ejemplo 11: Preparación de tetrakis(3,4,5-trifluorofenil)borato de sodio**

A una suspensión de 4,15 g [171 mmol] de magnesio y 4,74 g [43 mmol] de tetrafluoroborato de sodio en 50 ml de dietil éter se le añaden gota a gota, excluyendo el oxígeno, 35 g [166 mmol] de 5-bromo-1,2,3-trifluorobenceno en 100 ml de dietil éter en aproximadamente 2 horas a ligero reflujo. La reacción de Grignard inicia tras aproximadamente la adición del 5 % de 5-bromo-1,2,3-trifluorobenceno. La mezcla de reacción se agita posteriormente durante 12 horas a temperatura ambiente. Se deja fluir la mezcla hasta una solución de 50 g de carbonato de sodio en 700 ml de agua. Tras la separación por destilación del dietil éter se extrae la fase acuosa con metil-terc-butil éter, se secan las fases orgánicas reunidas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se elimina el disolvente a vacío. Tras el lavado con un poco de agua y el secado se obtuvo tetrakis(3,4,5-trifluorofenil)borato de sodio. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  6,80-6,71 (m, 8H); RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$  157,4; 150,8; 137,0; 118,1.

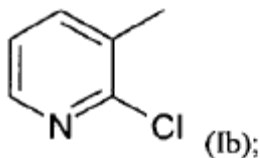
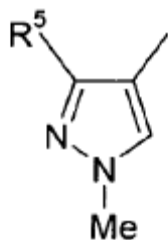
## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de bifenilos sustituidos de fórmula (I)

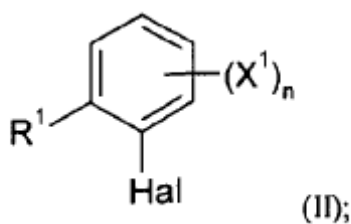


en la que

- 5  $X^1$  se selecciona de átomos de halógeno y grupos alquilo  $C_{1-12}$  lineales o ramificados;  
 $X^2$  se selecciona de átomos de halógeno;  
 n es 0, 1 o 2;  
 m es 1, 2, 3, 4 o 5;  
 10  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en grupos amino ( $NHR^2$ ), nitro ( $NO_2$ ), amida ( $R^2-(CO)-NH-$ ) o bases de Schiff ( $R^3R^4C=N-$ ),  
 $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan de grupos alquilo  $C_{1-12}$  lineales o ramificados o grupos alquilo  $C_{3-8}$  cíclicos, grupos bencilo, grupos benzoílo, grupos pirazolilo de fórmula (Ia), grupos piridilo de fórmula (Ib)

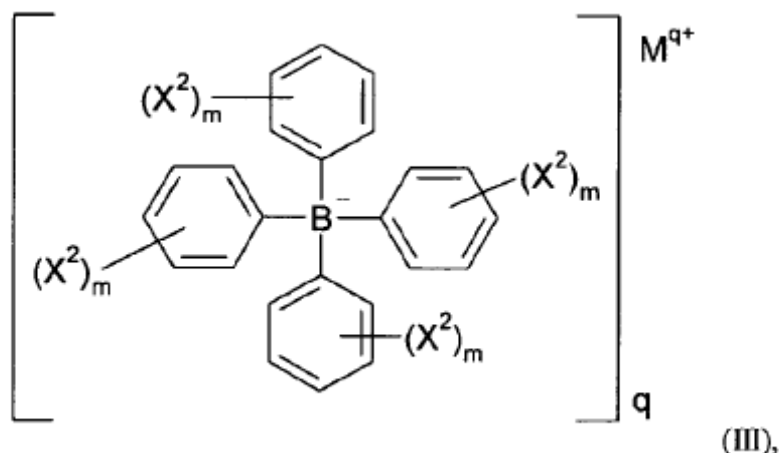


- 15  $R^5$  es un grupo alquilo  $C_{1-12}$  lineal o ramificado o un grupo haloalquilo  $C_{1-6}$  con de 1 a 6 átomos de halógeno;  
 mediante la reacción de halogenuros de arilo de fórmula (II)



en la que

- Hal se selecciona de bromo, cloro y yodo,  
 $R^1$ ,  $X^1$  y n corresponden a las definiciones anteriores;  
 20 en presencia de una base y de un catalizador de paladio en un disolvente, con tetraarilboratos de fórmula (III)



en la que

$X^2$  y  $m$  corresponden a las definiciones anteriores y  
 $M^{q+}$  es un catión que se selecciona de cationes amonio ( $q = 1$ ), de metal alcalino ( $q = 1$ ) y de metal alcalinotérreo ( $q = 2$ ).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que**

$X^1$  es 5-fluoro;  
 $X^2$  es 3/4-cloro;  
 $n$  es 1;  
 $m$  es 2;  
 $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en grupos amino ( $NH_2$ ), nitro ( $NO_2$ ), amida ( $R^2-(CO)-NH-$ ) o bases de Schiff ( $R_3R^4C=N-$ ),  
 $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan de grupos alquilo  $C_{1-12}$  lineales o ramificados o grupos alquilo  $C_{3-8}$  cíclicos.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que**

$X^1$  es hidrógeno;  
 $X^2$  es 3,4,5-fluoro;  
 $n$  es 1;  
 $m$  es 3;  
 $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en grupos amino ( $NH_2$ ), nitro ( $NO_2$ ), amida ( $R^2-(CO)-NH-$ ) o bases de Schiff ( $R^3R^4C=N-$ ),  
 $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan de grupos alquilo  $C_{1-12}$  lineales o ramificados o grupos alquilo  $C_{3-8}$  cíclicos.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que los halogenuros de arilo de fórmula (II) se seleccionan del grupo que consiste en N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida, N-(2-cloro-4-fluorofenil)-acetamida, N-(2-bromofenil)acetamida, N-(2-clorofenil)acetamida, N-(2-clorofenil)-3-oxobutanamida, N-(2-bromofenil)-3-oxobutanamida, N-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-oxobutanamida, N-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-oxobutanamida, 2-bromo-N-(propan-2-iliden)-anilina, 2-cloro-N-(propan-2-iliden)anilina, 2-bromo-4-fluoro-N-(propan-2-iliden)anilina, 2-cloro-4-fluoro-N-(propan-2-iliden)anilina.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el tetraarilborato de fórmula (III) se selecciona del grupo que consiste en tetrakis(3,4-diclorofenil)borato de sodio, tetrakis(3,4-diclorofenil)borato de potasio, tetrakis(4-clorofenil)borato de sodio, tetrakis(4-clorofenil)borato de potasio, tetrakis(3,4,5-trifluorofenil)borato de sodio, tetrakis(3,4,5-trifluorofenil)borato de potasio.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el catalizador de paladio se selecciona de

a) complejos de paladio que comprenden paladio en el estado de oxidación cero y ligandos de fosfina de fórmula general  $PR'_3$ , en la que  $R'$  se selecciona independientemente entre sí del grupo que consiste en ligandos de alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-5}$  y arilo  $C_{6-12}$  o de fosfinoferroceno;  
b) sales de paladio en presencia de ligandos de fosfina de fórmula general  $PR'_3$ , en la que  $R'$  se selecciona independientemente entre sí del grupo que consiste en ligandos de alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-5}$  y arilo  $C_{6-12}$  o en presencia de ligandos de fosfinoferroceno;  
c) metal paladio, que está aplicado dado el caso sobre un soporte, en el que pueden añadirse opcionalmente ligandos de fosfina de fórmula general  $PR'_3$ , en la que  $R'$  se selecciona independientemente entre sí del

grupo que consiste en ligandos de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> y arilo C<sub>6-12</sub> o de fosfinoferroceno.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el catalizador de paladio de la categoría (a) se selecciona del grupo que consiste en tetrakis(trifenilfosfina)paladio, tetrakis(tri-terc-butilfosfina)paladio, adamantan-1-il(adamantan-2-il)butilfosfinapaladio, bifenil-2-il(di-terc-butil)fosfinapaladio o 1,1-bis-(di-terc-butilfosfino)ferrocenopaladio, pentafenil(di-terc-butilfosfino)ferrocenopaladio, 1,3-bis-(di-terc-butilfosfinometil)fenilpaladio.
- 5
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el catalizador de paladio de la categoría (b) se selecciona del grupo que consiste en cloruro de paladio, acetato de paladio o cloruro de bisacetónitrilopaladio, dibencilidenacetona de paladio (II), bisacetilacetato de paladio.
- 10
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que se usa del 0,001 al 10,0 % en moles del catalizador de paladio, con respecto al halogenuro de arilo de fórmula (II).
10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado por que** la reacción se realiza a una temperatura de desde 20 hasta 100 °C.
- 15
11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el disolvente es una mezcla de agua y al menos un disolvente orgánico.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el disolvente orgánico es tolueno.