

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 175**

51 Int. Cl.:

C07C 209/68 (2006.01)

C07B 37/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2008** **E 08759356 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2015** **EP 2185500**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de biarilos**

30 Prioridad:

29.06.2007 EP 07111438

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

18.03.2016

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**STRAUB, ALEXANDER;
LUI, NORBERT;
WIESCHEMEYER, JÜRGEN;
KLÖTTSCHE, ULRICH y
DAMEN, ERIC WILHELMUS PETRUS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 564 175 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 para la preparación de biarilos

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de biarilos usando catalizadores a base de compuestos de paladio con ligandos de fosfina.

- 5 Los compuestos de biarilo, en particular los compuestos de bifenilo, tienen importancia técnica como productos químicos puros, productos intermedios para productos farmacéuticos, blanqueadores ópticos y productos agroquímicos.

10 Un procedimiento empleado con frecuencia para la síntesis de biarilos a escala de laboratorio es la reacción de Suzuki, en la que se hacen reaccionar compuestos aromáticos de yodo o bromo y, en casos excepcionales, compuestos aromáticos de cloro con derivados de ácido aril-, vinil- o alquilborónico en presencia de catalizadores de paladio. Se encuentran artículos de revisión que describen esta metodología, 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 compuestos aromáticos de cloro catalizada por Pd se encuentra en Littke A. F. y Fu G. C., Angew. Chem. 2002, 114, 4350.

15 Por lo general, los catalizadores que se usan en el contexto de la reacción de Suzuki son compuestos de paladio y de níquel. A pesar de la ventaja económica de los catalizadores de níquel (véase A. F. Indolese, Tetrahedron Lett. 1997, 38, 3513), debido a la menor toxicidad y la mayor tolerancia frente a grupos funcionales, se prefieren los catalizadores de paladio frente a los catalizadores de níquel. En el caso del empleo de catalizadores de paladio, en las reacciones de Suzuki se emplean tanto complejos de paladio (II) como de paladio (0) (véase M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Broßmer, Angew. Chem. 1995, 107, 1992). Como especie catalíticamente activa se formulan, según los datos de la bibliografía, especies coordinativamente insaturadas de paladio (0) de 14 y 20 16 electrones, que se estabilizan con ligandos donadores como fosfanos. En particular, al emplear reactantes más económicos como bromuros de arilo o cloruros de arilo se necesita la adición de ligandos estabilizantes para obtener una activación catalítica satisfactoria de los reactantes. Una desventaja considerable de las reacciones de Suzuki descritas consiste en que únicamente pueden obtenerse números de conversión ("turnover numbers", TON) 25 catalíticos satisfactorios con materiales de partida costosos, como compuestos aromáticos de yodo y compuestos aromáticos de bromo activados (es decir, con pocos electrones). De lo contrario, al emplear compuestos aromáticos de bromo o compuestos aromáticos de cloro desactivados (es decir, con muchos electrones), deben añadirse grandes cantidades de catalizador, normalmente del 1 al 5 % en moles, para obtener rendimientos utilizables desde 30 el punto de vista técnico.

Además de esto, los compuestos aromáticos halogenados sustituidos en orto tienen peor reactividad debido al mayor impedimento estérico. Las haloanilinas también pueden ser reactantes problemáticos, ya que además pueden actuar también como ligandos para el catalizador.

35 En el documento WO03/070705 se describe la reacción de fluorohaloanilinas con ácidos borónicos sustituidos en presencia de un catalizador.

En este contexto, el documento WO 00/61531 describe el uso de catalizadores con ligandos que contienen fosfito.

El documento EP 1 186 583 enseña el uso de catalizadores de Pd unidos a soportes.

Los documentos EP 1 064 243 y WO 0116057 enseñan el uso de complejos alílicos de Pd, en el documento EP 0 690 046 se emplean paladadiclos como catalizador.

40 En todos los procedimientos mencionados se emplean complejos de paladio caros o de preparación costosa o, para obtener un buen rendimiento, es necesario trabajar en presencia de un exceso de ácido arilborónico. Esto no solamente aumenta los costes del procedimiento por la pérdida de ácido arilborónico valioso, sino también por los procedimientos de purificación y aislamiento más costosos que son necesarios para separar el exceso de ácido borónico, así como los productos secundarios que así se producen, como compuestos aromáticos que han perdido 45 el boro y productos de homoacoplamiento.

El documento WO 2006/092429 describe la reacción de ácidos borónicos aromáticos con haluros de arilo en sistemas de disolventes acuosos, entre otros, en presencia de trialquilfosfinas. Sin embargo, los ácidos borónicos no pueden obtenerse fácilmente por síntesis en todos los casos.

50 El documento WO 2006/024388 describe un procedimiento alternativo para la preparación de bifenilaminas mediante la reacción de fenilacetamidas sustituidas con butinoles y la subsecuente reacción de Diels-Alder con dióxidos de tiofeno.

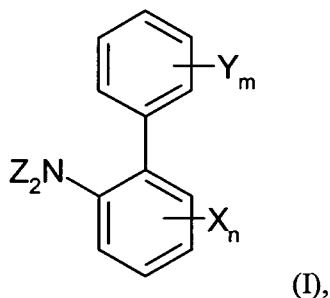
El documento WO 2005/123689 describe la preparación de 3,4-(diclorofenil)anilina mediante acoplamiento de Suzuki usando tetraquitrifenilfosfina-paladio (0).

5 La reactividad del ácido borónico o ácido borínico empleado influye también considerablemente en el desarrollo de la reacción de Suzuki, en que, en particular, los compuestos aromáticos desactivados por sustituyentes que atraen electrones reaccionan más lentamente y pueden dar lugar a productos de homoacoplamiento. Sin embargo, este problema apenas se considera en la bibliografía relativa a la metodología, ya que en estos casos, por lo general, se trabaja con un gran exceso de ácido borónico y los rendimientos solamente se refieren a la conversión del haluro aromático. Por lo tanto, otra desventaja de los procedimientos descritos previamente en el estado de la técnica es la reacción concurrente de homoacoplamiento de los haluros aromáticos con formación de bifenilos polihalogenados tóxicos.

10 Además, debido a la complejidad de las mezclas de reacción no es posible reciclar fácilmente el catalizador, de modo que, por lo general, también los costes de catalizador se oponen a la realización técnica. Aunque los sistemas catalizadores a base de fosfanos solubles en agua resultan en actividades de catalizador satisfactorias para la reacción de 2-clorobenzonitrilo con ácido p-tolilborónico, de importancia industrial, los catalizadores contienen fosfanos sulfonados costosos.

15 El objetivo de la presente invención es hacer disponible un nuevo procedimiento para la preparación de biarilos que no presente las desventajas de los procedimientos conocidos, sea adecuado para su realización a escala industrial y suministre biarilos con alto rendimiento y pureza con una productividad óptima del catalizador.

Este objetivo se consigue mediante un procedimiento para la preparación de biarilos mono-, bi- y/o polifuncionales de la fórmula general (I)



20 en la que

Z es hidrógeno u oxígeno

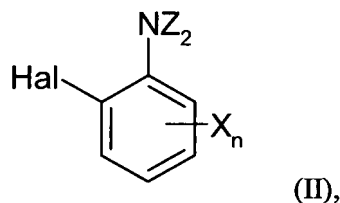
n es un número entero elegido entre 1, 2 o 3 y

X se eligen, independientemente entre sí, del grupo formado por F, Cl, grupos alquilo C₁₋₄ y alquiloxi C₁₋₄;

m es un número entero elegido entre 0, 1, 2, 3, 4 o 5 e

25 Y se eligen, independientemente entre sí, entre halógeno, grupos alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxilo,

mediante la reacción de haluros aromáticos de la fórmula general (II)

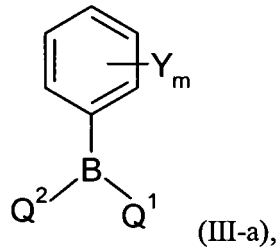


en la que

30 Hal es un átomo de halógeno,

con

(a) al menos un ácido borónico de la fórmula general (III-a)



en la que

Q¹ y Q² son grupos hidroxilo (-OH)

o con anhídridos, dímeros y trímeros formados a partir de los ácidos borónicos de la fórmula (III-a);

o con

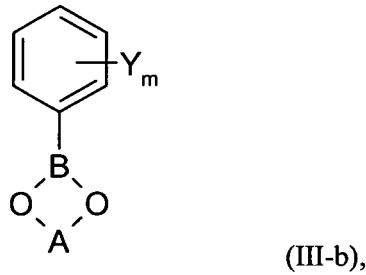
al menos un derivado del ácido borónico de la fórmula (III-a),

en la que

Q¹ y Q² se eligen, independientemente entre sí, del grupo formado por F, Cl, Br, I, grupos alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, alcoxi C₁₋₄ y ariloxi C₆₋₁₀;

o con

(b) al menos un éster cíclico de ácido borónico de la fórmula (III-b),

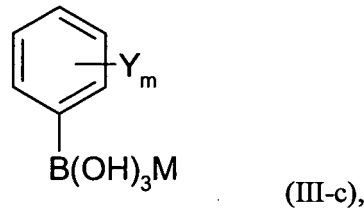


en la que

A se elige entre restos elegidos del grupo compuesto por -CH₂-CH₂-, -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-;

o con

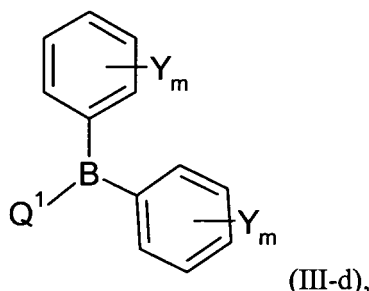
(c) al menos un boronato de la fórmula general (III-c)



en la que

M⁺ es un catión; o

(d) al menos un ácido borónico de la fórmula general (III-d)



en la que Y, Q¹ y m tienen los significados mencionados anteriormente;

5 en presencia de al menos un complejo de paladiofosfina, que se genera *in situ* mediante la adición de una fuente de paladio y un ligando de fosfina, en que el grupo fosfina está sustituido con al menos un grupo alquilo C₃₋₈ ramificado y la fuente de paladio es acetilacetonato de paladio o dibencilidenacetionato de paladio.

Mientras no se defina de otra manera, el término halógenos (X) en relación con la presente invención comprende aquellos elementos elegidos del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo y yodo, usándose preferentemente flúor, cloro y bromo y con preferencia especial, flúor y cloro.

10 Los grupos sustituidos dado el caso pueden estar monosustituidos o polisustituidos, pudiendo ser los sustituyentes en el caso de sustituciones múltiples iguales o distintos.

Los grupos alquilo sustituidos con uno o varios átomos de halógeno (-X) se eligen, por ejemplo, entre trifluorometilo (CF₃), difluorometilo (CHF₂), CF₃CH₂, ClCH₂, CF₃CCl₂.

Mientras no se definan de manera diferente, los grupos alquilo en relación con la presente invención son grupos hidrocarburo lineales o ramificados.

15 La definición de alquilo C_{1-C12} comprende el mayor intervalo definido en este documento para un grupo alquilo. En particular, esta definición comprende, por ejemplo, los significados metilo, etilo, n-, isopropilo, n-, iso-, sec- y t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo.

Mientras no se definan de manera diferente, los grupos arilo en relación con la presente invención son grupos hidrocarburo aromáticos.

20 La definición de arilo C₅₋₁₈ comprende el mayor intervalo definido en este documento para un grupo arilo con un esqueleto de 5 a 18 átomos. En particular, esta definición comprende, por ejemplo, los significados ciclopentadienilo, fenilo, cicloheptatrienilo, ciclooctatetraenilo, naftilo y antraceno.

Mientras no se definan de manera diferente, los grupos arilalquilo (grupos aralquilo) en relación con la presente invención son grupos alquilo sustituidos con grupos arilo, que pueden presentar una cadena de alquileo de C₁₋₈.

25 La definición de grupo aralquilo C₇₋₁₉ comprende el mayor intervalo definido en este documento para un grupo arilalquilo con un total de 7 a 19 átomos en el esqueleto y la cadena de alquileo. En particular, esta definición comprende, por ejemplo, los significados bencilo y feniletilo.

Mientras no se definan de manera diferente, los grupos alquilarilo (grupos alcarilo) en relación con la presente invención son grupos arilo sustituidos con grupos alquilo, que pueden presentar una cadena de alquileo de C₁₋₈.

30 La definición de grupo alquilarilo C₇₋₁₉ comprende el mayor intervalo definido en este documento para un grupo alquilarilo con un total de 7 a 19 átomos en el esqueleto y la cadena de alquileo. En particular, esta definición comprende, por ejemplo, los significados tolilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetilfenilo.

35 Los compuestos según la invención pueden hallarse, dado el caso, como mezclas de distintas formas isómeras posibles, en particular de estereoisómeros como, por ejemplo, isómeros E y Z, treo y eritro, así como isómeros ópticos y, dado el caso, también de tautómeros. Se dan a conocer y se reivindican tanto los isómeros E y Z como los isómeros treo y eritro, así como los isómeros ópticos, mezclas discrecionales de estos isómeros, así como las posibles formas tautómeras.

40 Los haluros aromáticos de la fórmula (II) en relación con la presente invención son compuestos aromáticos fluorados, clorados, bromados o yodados. En una forma de realización preferida, los haluros aromáticos de la fórmula (II) se eligen entre anilinas (Z=H), prefiriendo especialmente 2-bromo-4-fluoroanilina.

En los ácidos borónicos de la fórmula (III-a) o sus derivados, Q^1 y Q^2 pueden formar junto con el átomo de boro y uno o dos átomos de oxígeno un anillo de cinco o seis miembros, que puede estar sustituido con otros grupos metilo.

Se prefieren especialmente los compuestos de boro de la fórmula (III-a) con $Q_1, Q_2 = OH$, es decir, ácidos borónicos.

- 5 Como alternativa, como reactantes de acoplamiento pueden emplearse también los anhídridos, dímeros y trímeros formados a partir de los ácidos borónicos de la fórmula (III-a) o de sus derivados.

Los ácidos borónicos de la fórmula (III-a) o sus derivados pueden obtenerse mediante la reacción de haluros de arilmagnesio (reactivos de Grignard) con boratos de trialquilo, preferentemente en un disolvente como, por ejemplo, THF. Para reprimir la formación concurrente de ácidos arilborónicos, la reacción debe llevarse a cabo a bajas
10 temperaturas ($-60\text{ }^\circ\text{C}$) y deben evitarse los excesos de reactivos, como se describe en R. M. Washburn y col. Organic Synthesis Collective volumen 4, 68 o en Boronic Acids, editado por Dennis G. Hall, Wiley-VCH 2005, pág. 28 y siguientes.

Se prefieren además los ésteres cíclicos de ácido borónico de la fórmula (III-b).

- 15 Una forma de realización de la presente invención preferida muy especialmente se refiere a ácidos borónicos de la fórmula general (III-a) con $m = 2$; $Y = 3\text{-Cl}$ y 4-Cl , $Q_1, Q_2 = OH$, así como a sus dímeros, trímeros y anhídridos.

Preferentemente, los ésteres cíclicos de ácido borónico de la fórmula general (III-b) son aquellos con $Y = Cl$ y $m = 2$, con preferencia especial $Y = 3\text{-Cl}$ y 4-Cl .

Los ésteres cíclicos de ácido borónico de la fórmula general (III-b) pueden prepararse como se describe en Boronic Acids, editado por Dennis G. Hall, Wiley-VCH 2005, pág. 28 y siguientes.

- 20 En relación con la presente invención, los boronatos de la fórmula general (III-c) presentan un catión (M^+), elegido entre metales alcalinos y alcalinotérreos como, por ejemplo, Li, Na, K, Cs, Mg, Ca y Ba o entre cationes de tetraalquilamonio como, por ejemplo, NMe_4^+ , NEt_4^+ , $NBut_4^+$, o entre cationes de trialquilamonio como $HNEt_3^+$. Los boronatos de la fórmula general (III-d) usados preferentemente son aquellos con $Y = Cl$, $m = 2$, $M^+ = Na, K, Mg$, con preferencia especial aquellos con $Y = 3\text{-Cl}$ y 4-Cl .

- 25 Los boronatos de la fórmula (III-c) pueden obtenerse como se describe en Serwatowski y col., Tetrahedron Lett. 44, 7329 (2003).

Los ácidos borónicos de la fórmula (III-d) pueden obtenerse como se describe en el documento WO 2007/138089.

- 30 La reacción de los compuestos de boro tiene lugar preferentemente en presencia de al menos un disolvente, elegido, por ejemplo, del grupo compuesto por agua, éteres alifáticos, hidrocarburos aromáticos o alifáticos, dado el caso halogenados, alcoholes, ésteres, nitrilos aromáticos o alifáticos y disolventes dipolares apróticos como dialquilsulfóxidos, *N,N*-dialquilamidas de ácidos carboxílicos alifáticos o lactamas alquiladas.

- 35 Se prefieren especialmente disolventes elegidos del grupo compuesto por THF, dioxano, éter dietílico, diglima, éter *terc*-butílico de metilo (MTBE), éter metílico de *terc*-amilo (TAME), éter dimetílico (DME), 2-metil-THF, acetonitrilo, butironitrilo, tolueno, xileno, 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 estos.

Se prefieren muy especialmente las mezclas con el disolvente agua, que no es contaminante.

Además, se ha observado que la adición de pequeñas cantidades de agua a los disolventes orgánicos contribuye a una amplia represión de la reacción concurrente de homoacoplamiento.

- 40 Sin embargo, debido a la solubilidad de los reactantes y de los productos generados, en general no puede renunciarse por completo a la presencia de un disolvente orgánico (apolar). Por lo tanto, los disolventes orgánicos se emplean preferentemente como codisolventes.

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

- 45 Dado que en la reacción se forma un ácido, es ventajoso neutralizar el ácido generado mediante la adición de una base. La base puede estar presente desde el principio o añadirse de forma continua durante la reacción (procedimiento semi-discontinuo).

- 50 Las bases adecuadas según la presente invención son, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias como, por ejemplo, alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, que pueden ser alicíclicas o de cadena abierta; sales alcalinas o alcalinotérreas de ácidos carboxílicos alifáticos y/o aromáticos como acetatos, propionatos o benzoatos; carbonatos, hidrogenocarbonatos, fosfatos, hidrogenofosfatos y/o hidróxidos alcalinos y alcalinotérreos;

así como alcóxidos metálicos, en particular alcóxidos alcalinos o alcalinotérreos 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. De preferencia especial son NaOH, KOH, potasa y sosa.

- 5 Además de la neutralización del ácido generado, la base empleada puede ejercer también un efecto positivo sobre el desarrollo de la reacción mediante una activación del ácido arilborónico para dar una especie de boranato aniónico. Además de mediante las bases mencionadas anteriormente, una activación tal puede conseguirse también mediante la adición de sales fluoruro como, por ejemplo, CaF, NaF, KF, LiF o CsF.

- 10 Por lo general, los catalizadores de paladio empleados se generan *in situ* a partir de al menos una sal de paladio (II) o un compuesto de paladio (0) y los correspondientes ligandos de fosfina. Sin embargo, también pueden emplearse directamente como compuesto de paladio (0) sin que por ello se reduzca la actividad catalítica inicial.

- 15 Las fuentes de paladio adecuadas se eligen, por ejemplo, del grupo compuesto por trifluoroacetato de paladio, fluoroacetilacetato de paladio, Pd(OAc)₂, Pd(OCOCH₂CH₃)₂, Pd(OH)₂, PdCl₂, PdBr₂, Pd(acac)₂ (acac = acetilacetato), Pd(NO₃)₂, Pd(dba)₂, Pd₂dba₃ (dba = dibencilideno-acetona), Pd(CH₃CN)₂Cl₂, Pd(PhCN)₂Cl₂, Li[PdCl₄], Pd/C o nanopartículas de paladio.

Una forma de realización preferida prevé el uso de ligandos de metil-di(alquilo C₃₋₈)fosfina o tri(alquilo C₃₋₈)fosfina, ramificados en la parte alquílica, o sus sales, con preferencia especial de metil-di(*terc*-butil)fosfina y tri(*terc*-butil)fosfina, como ligando.

- 20 La triarilfosfina puede emplearse también como sal de triarilfosfonio como, por ejemplo, tetrafluoroborato (Org. Lett. 2001, 3, 4295), perclorato o hidrogenosulfato y liberarse *in situ* a partir de esta mediante una base.

La proporción molar entre el paladio y el ligando de fosfina debería estar entre 4:1 y 1:100, y preferentemente está entre 1:1 y 1:5, con preferencia especial entre 1:1 y 1:2.

- 25 Sin embargo, según la invención puede emplearse también directamente Pd[P(*t*-but)₃]₂, cuya preparación se describe en (J. Amer. Chem. Soc. 1976, 98, 5850; J. Amer. Chem. Soc. 1977, 99, 2134; J. Amer. Chem. Soc. 2001, 123, 2719).

Otra forma de realización preferida incluye el uso de 1,1-bis-(di-*t*-butilfosfino)-ferroceno (D.t.BPF) como ligando del paladio.

- 30 En la realización de la reacción, el sistema catalizador (Pd + ligando) puede añadirse conjuntamente o por separado, a temperatura ambiente o en caliente. El sistema puede prepararse por separado poco antes de la realización, añadiendo conjuntamente una sal de Pd y el ligando, o puede adquirirse comercialmente en forma cristalina. También es posible añadir el ligando directamente a la preparación en primer lugar y a continuación la sal de paladio (procedimiento *in situ*).

- 35 Según la presente invención, los haluros aromáticos de la fórmula (II) y los compuestos de boro de las fórmulas (III-a) a (III-c) se emplean en una proporción equimolar. Sin embargo, como alternativa puede emplearse un exceso de uno de los dos componentes (II o III), preferentemente de los compuestos de boro (III-a) a (III-c). También es posible llevar a cabo la reacción de manera controlada por dosificación, donde uno de los dos componentes de la reacción se añade lentamente durante la reacción. Para ello, preferentemente se emplea, por ejemplo, una disolución del ácido borónico o del boronato, mientras que el componente halógeno, el catalizador y, dado el caso, la base se disponen previamente.

- 40 Por lo general, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 10 y 200 °C, preferentemente entre 20 y 140 °C, así como a una presión de hasta 10 MPa, preferentemente a una presión entre presión normal y 4 MPa.

Preferentemente, la reacción tiene lugar con exclusión del oxígeno del aire en una atmósfera de gas protector, por ejemplo, en una atmósfera de argón o nitrógeno.

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

En el procedimiento según la invención se usan contenidos de catalizadores del 0,0001 al 5 % en moles, con preferencia especial < 0,1 % en moles, respecto al componente halógeno.

- 50 Debido a las pequeñas cantidades de catalizador, en la mayoría de los casos el catalizador puede permanecer en el producto final. Sin embargo, como alternativa puede realizarse también una purificación de los bariilos obtenidos mediante filtración, por ejemplo, a través de Celite.

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

Ejemplos de la preparación de 3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-amina

Los ejemplos demuestran que en el procedimiento según la invención es posible obtener altos rendimientos con cantidades de catalizador y ligando inferiores al 0,1 % en moles y, en ello, generar solamente cantidades muy pequeñas de productos de homocoplamiento del ácido borónico (< 1 % en lugar de, por ejemplo, el 10 %).

5 *Con un catalizador comercial (0,01 % en moles >) en acetonitrilo-agua*

Se ponen 29,5 g (213,5 mmol) de potasa en 210 ml de agua, se añaden 22,3 g (al 94,2 %, 110,1 mmol) de ácido 3,4-diclorofenilborónico (contenía el 1 % de 3,4-diclorobromobenceno y el 0,3 % de PCB077) y 150 ml de acetonitrilo, se agita durante 25 minutos y se añaden 19,16 g (al 99,2 %, 100 mmol) de 2-bromo-4-fluoroanilina en 50 ml de acetonitrilo. Se practica seis veces el vacío a la disolución y se gasea con argón y, a continuación, se le añaden 6 mg de bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio. Se agita en atmósfera de argón a 67-69 °C durante 20 horas, se deja enfriar y se añaden 150 ml de acetato de etilo, se separa la fase orgánica, se vuelve a extraer dos veces con 50 ml de acetato de etilo cada vez y, después de evaporar las fases orgánicas reunidas, se obtienen 29,25 g de un aceite cristalizante. Pureza (HPLC) 86,2 %; rendimiento 99,1 %.

Con un catalizador recién preparado (0,01 % en moles)

15 Se disuelven 548 mg de una disolución de tri-*t*-butilfosfina en tolueno al 12,9 % en 20 ml de THF. 2,28 ml de esta disolución se mezclan con 4 ml de una disolución de 69 mg de Pd₂dba₃ en 15 ml de THF y se agita durante 10 minutos. A una disolución saturada con argón de 19,35 g (al 99,2 %, 100 mmol) de 2-bromo-4-fluoroanilina, 22,5 g (al 94,2 %, 110,1 mmol) de ácido 3,4-diclorofenilborónico y 29,3 g (212 mmol) de potasa en 115 ml de agua y 115 ml de tolueno se añaden 1,57 ml de la disolución de catalizador anterior y se agita a 67-69 °C durante 17 horas. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se lava una vez con 50 ml de tolueno. Las fases orgánicas reunidas se evaporan al vacío, dejando un resto de 27,93 g de un aceite cristalizante. Pureza (CGEM): 89 %. Rendimiento: 89,8 %. PCB < 0,1 %.

*Con 1,1'-bis-(di-*t*-butilfosfina)-ferroceno (D.t.BPF)*

En tolueno/agua

25 Se ponen 8,15 g (al 97 %, 0,042 mol) de ácido 3,4-diclorofenilborónico en 50 g de agua y 50 g de tolueno. A continuación se añaden 18,7 g (0,085 mol) de fosfato de potasio y 8,2 g (al 98 %, 0,042 mol) de 2-bromo-4-fluoroanilina. Después de la inertización con nitrógeno se añaden 0,014 g (0,00002 mol) de dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfina)ferrocenopaladio y la mezcla se agita durante dos horas a 79-81 °C. La fase orgánica se separa y se evapora al vacío, dejando un resto de 10,5 g de un aceite cristalizante. Pureza (HPLC): 97 %, rendimiento: 95 %. PCB < 1 %.

En THF/agua

35 Se ponen 8,15 g (al 98 %, 0,042 mol) de 2-bromo-4-fluoroanilina y 7,8 g (al 97 %, 0,040 mol) de ácido 3,4-diclorofenilborónico en 20 g de agua y 50 g de tetrahidrofurano. Después de la inertización con nitrógeno se añaden a continuación 0,014 g (0,00002 mol) de cloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfina)ferroceno-paladio y la mezcla se calienta a 65-67 °C. Después se añade gota a gota en el plazo de una hora una disolución de 13,4 g (al 99,8 %, 0,1262 mol) de carbonato de sodio en 30 g de agua y al finalizar la dosificación vuelve a agitarse durante dos horas a 65-67 °C. La fase orgánica se separa y se evapora al vacío, dejando un resto de 10,5 g de un aceite cristalizante. Pureza (HPLC): 96 %, rendimiento: 93,7 %. PCB < 1 %.

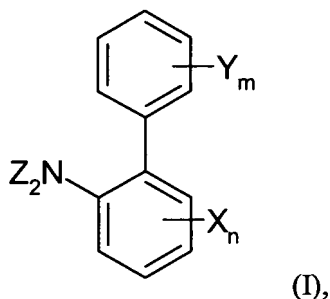
Procedimiento discontinuo en tolueno/agua con NaOH

40 Se ponen 85,46 g (al 99,2 %, 0,446 mol) de 2-bromo-4-fluoroanilina y 90,2 g (0,473 mol) de ácido 3,4-diclorofenilborónico en 200 g de agua y 565 g de tolueno. Después de la inertización con nitrógeno se calienta a 85 °C y se añaden 25,9 mg (0,02 % en moles) de tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfina en 5 ml de agua y 27,2 mg (0,02 % en moles) de acetilacetato de paladio (II) en 5 ml de tolueno.

45 Después se añade gota a gota en el plazo de aproximadamente dos horas una lejía sódica al 10 %, manteniendo un valor de pH de 8-8,5. Para ello se necesitan 1,2-1,4 equivalentes, aproximadamente. Después de haber comprobado la conversión total por HPLC se separa la fase orgánica y se evapora al vacío, dejando un resto de 10,5 g de un aceite cristalizante. Pureza (HPLC): 96 %, rendimiento: 93,7 %. PCB < 1 %. Para una purificación adicional se precipita con HCl concentrado, el clorhidrato precipitado se lava con tolueno y se libera con tolueno/MeOH/agua/NaOH. El producto deseado se obtiene como aceite a partir de la fase orgánica por evaporación al vacío (157,9 g; contenido (HPLC frente a patrón): 71,2 %; rendimiento 89,5 %.

REIVINDICACIONES

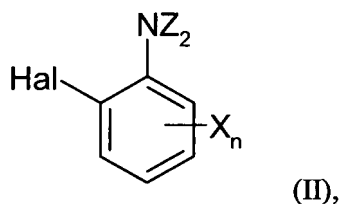
1. Procedimiento para la preparación de biarilos mono-, bi- y/o polifuncionales de la fórmula general (I)



en la que

- 5 Z es hidrógeno u oxígeno
 n es un número entero elegido entre 1, 2 o 3 y
 X se eligen, independientemente entre sí, del grupo formado por F, Cl, grupos alquilo C₁₋₄ y alquiloxi C₁₋₄;
 m es un número entero elegido entre 0, 1, 2, 3, 4 o 5 e
 10 Y se eligen, independientemente entre sí, entre halógeno, grupos alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxi,

mediante la reacción de haluros aromáticos de la fórmula general (II)

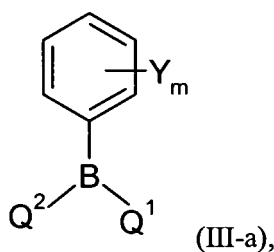


en la que

Hal es un átomo de halógeno,

15 con

(a) al menos un ácido borónico de la fórmula general (III-a)



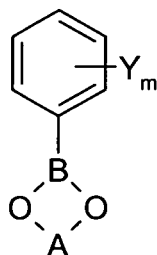
en la que

- 20 Q¹ y Q² son grupos hidroxilo (-OH)
 o con anhídridos, dímeros y trímeros formados a partir de los ácidos borónicos de la fórmula (III-a);
 o con al menos un derivado del ácido borónico de la fórmula (III-a),
 en la que

Q¹ y Q² se eligen, independientemente entre sí, del grupo formado por F, Cl, Br, I, grupos alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, alcoxi C₁₋₄ y ariloxi C₆₋₁₀;

o con

(b) al menos un éster cíclico de ácido borónico de la fórmula (III-b),



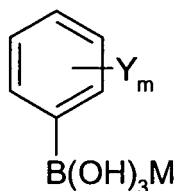
(III-b),

en la que

5 A se elige entre restos elegidos del grupo compuesto por $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$;

o con

(c) al menos un boronato de la fórmula general (III-c)

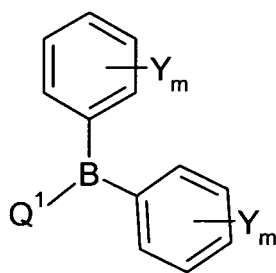


(III-c),

en la que

10 M^+ es un catión; o

(d) al menos un ácido borínico de la fórmula general (III-d)



(III-d),

en la que Y, Q^1 y m tienen los significados mencionados anteriormente;

15 en presencia de al menos un complejo de paladiofosfina, que se genera *in situ* mediante la adición de una fuente de paladio y un ligando de fosfina, **caracterizado porque** el grupo fosfina está sustituido con al menos un grupo alquilo C_{3-8} ramificado y la fuente de paladio es acetilacetonato de paladio o dibencilidenacetato de paladio.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** Z= hidrógeno, n = 1, X = 5-F, m = 2, Y = 3'-Cl y 4'-Cl, Hal = Br y Q^1 y Q^2 , respectivamente, son grupos hidroxilo.

20 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado porque** el disolvente contiene entre el 0,1 y el 95 % en volumen de agua, respecto a la mezcla de agua y el disolvente orgánico.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el haluro aromático de la fórmula (II) es 2-bromo-4-fluoroanilina.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** el complejo de paladio se elige entre bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio, bis[metil-di(*terc*-butil)fosfina]paladio y [1,1-bis-(di-*t*-butilfosfino)-ferroceno]paladio.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado porque** el ligando es tri(*terc*-butil)fosfina o una de sus sales.
8. Procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado porque** el ligando es metil-di(*terc*-butil)fosfina o una de sus sales.
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 7 a 8, **caracterizado porque** se emplea la sal de hidrógeno tetrafluoroborato (sal de HBF_4) correspondiente.
10. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el ácido borónico de la fórmula (III-a) es ácido 3,4-diclorofenilborónico.
11. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el ácido borónico de la fórmula (III-d) es ácido bis(3,4-diclorofenil)borónico.