

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 020**

51 Int. Cl.:

**C07B 37/04** (2006.01) **C07C 217/18** (2006.01)  
**C07C 37/20** (2006.01) **C07C 213/04** (2006.01)  
**C07C 39/21** (2006.01)  
**C07C 45/68** (2006.01)  
**C07C 49/784** (2006.01)  
**C07C 49/813** (2006.01)  
**C07C 49/84** (2006.01)  
**C07C 213/06** (2006.01)  
**C07C 213/08** (2006.01)  
**C07C 49/83** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2013 PCT/EP2013/061697**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013 WO13182640**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2013 E 13728711 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2858966**

54 Título: **Procedimiento de creación de enlaces carbono-carbono a partir de compuestos carbonilos**

30 Prioridad:

**06.06.2012 FR 1255275**

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

**18.04.2017**

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (33.3%)  
3, rue Michel-Ange  
75016 Paris, FR;  
UNIVERSITÉ MONTPELLIER 2, SCIENCES ET  
TECHNIQUES (33.3%) y  
ECOLE NATIONALE SUPÉRIEURE DE CHIMIE DE  
MONTPELLIER (33.3%)**

72 Inventor/es:

**TAILLEFER, MARC;  
MONNIER, FLORIAN;  
TLILI, ANIS y  
DANOUN, GRÉGORY**

74 Agente/Representante:

**SALVA FERRER, Joan**

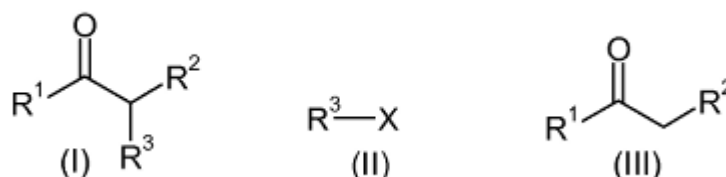
ES 2 609 020 T3

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 creación de enlaces carbono-carbono a partir de compuestos carbonilos.

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a un procedimiento de creación de enlaces carbono-carbono (enlace C-C) a partir de un compuesto de carbonilo, y en particular un procedimiento de arilación de compuestos de carbonilo. La invención también se refiere a la preparación de sintones (o "bloques de construcción") para la preparación de moléculas de interés, especialmente en el campo de la farmacia, los cosméticos, los productos agroquímicos, etc.
- 10 **[0002]** La preparación de grandes familias de moléculas activas, especialmente en el campo de productos los farmacéuticos o agroquímicos, requiere la formación de enlaces carbono-carbono (enlace CC) entre un compuesto saturado y un compuesto carbonilo. La creación de tales enlaces carbono-carbono puede llevarse a cabo especialmente por arilación de compuestos de carbonilo, en particular mediante la arilación alfa con respecto al
- 15 carbonilo del compuesto de carbonilo. Por lo general, cualquier molécula que resulta de la arilación de compuestos de carbonilo se obtiene por catálisis con paladio empleando ligandos fosfina complejos (Bellina et al. Chem.Rev., 2010, 110, 1082-1146 y Johansson et al., Angew.Chem.Int. 2010, 49, 676-707).
- [0003]** Sin embargo, los catalizadores a base de paladio y los ligandos utilizados en estos procedimientos son muy caros y tóxicos. Por tanto, es necesario proporcionar un procedimiento de establecimiento de enlace de C-C a partir de un compuesto de carbonilo, y en particular un procedimiento de arilación de nucleófilo de tipo carbonilo, para satisfacer las desventajas de los procedimientos de la técnica anterior, y en particular, uno que sea económico y que tenga menos o ninguna toxicidad.
- 25 **[0004]** También se conocen:
- de Guedira et al. (Journal of Pharmaceutical Sciences, 1993, 82 (9), 927-933) reacciones de sustitución nucleófila aromática. Sin embargo, los rendimientos y selectividades obtenidos son bajos;
  - de Skucas et al. (JACS, 2012, 134, 9090-9093) un procedimiento para  $\alpha$ -vinilación de aldehído empleando una
  - 30 combinación sinérgica de cobre y un catalizador de tipo amina;
  - de Chen et al. (Tetrahedron Letters, 2010, 51, 3678-3681) reacciones intramoleculares de tipo O-vinilación.
- [0005]** Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento de creación de enlaces de C-C a partir de compuestos de carbonilo que sea económico y que tenga menos o ninguna toxicidad.
- 35 **[0006]** Un objeto particular de la invención es proporcionar un procedimiento de este tipo que sea un procedimiento de arilación de compuesto de carbonilo.
- [0007]** Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento de preparación de sintones para la preparación de moléculas de interés en particular en el campo de los productos farmacéuticos, agroquímicos, etc.
- 40 **[0008]** Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de moléculas de interés, especialmente en el campo de los productos farmacéuticos, agroquímicos, etc.
- 45 **[0009]** Otros objetos se siguen también de la lectura de la descripción de la invención incluida a continuación.
- [0010]** La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) por reacción entre un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III) en presencia de un catalizador que
- 50 comprende cobre, un ligando y una base



en los cuales:

- R<sup>1</sup> representa:

5

- un átomo de hidrógeno;
- un grupo alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado,
- un grupo alqueno que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, y que comprende al menos un doble enlace;

10

- un grupo arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, sustituido o no sustituido;
- un grupo heteroarilo que comprende de 5 a 10 miembros, de los cuales al menos un heteroátomo, seleccionado en particular entre el átomo de nitrógeno o el átomo de oxígeno, sustituido o no sustituido;

- R<sup>2</sup> representa:

15

- un grupo alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado;
- un grupo alqueno que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, y que comprende al menos un doble enlace;

20

- un grupo arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, sustituido o no sustituido;
- un grupo heteroarilo que comprende de 5 a 10 miembros, de los cuales al menos un heteroátomo, seleccionado en particular entre el átomo de nitrógeno o el átomo de oxígeno, sustituido o no sustituido;

- R<sup>3</sup> representa:

25

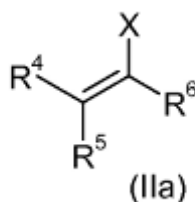
- un grupo vinilo, sustituido o no sustituido;
- un grupo arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, sustituido o no sustituido;
- un grupo heteroarilo que comprende de 5 a 10 miembros, de los cuales al menos un heteroátomo, seleccionado en particular entre el átomo de nitrógeno o el átomo de oxígeno, sustituido o no sustituido;

30 - X representa un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro, bromo o yodo; un tosilato o un mesilato

Preferiblemente X es un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro, bromo o yodo.

**[0011]** En una realización, el compuesto de fórmula (II) es un compuesto de fórmula (IIa)

35



en la que:

40 - X es tal y como se define para el compuesto de fórmula (II), preferiblemente X representa un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente X es yodo o bromo;

- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup>, idénticos o diferentes entre sí, representan:

- un átomo de hidrógeno;
- un grupo alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, que puede incluir uno o más enlaces insaturados;
- un grupo arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, sustituido o no sustituido;
- un átomo de halógeno elegido entre cloro, bromo, flúor y yodo.

50 **[0012]** En otra realización, R<sup>3</sup> es un heteroarilo que comprende de 5 a 10 miembros, de los cuales al menos

un heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno. El heteroarilo puede estar sustituido, en particular por uno o más sustituyentes seleccionados entre:

- un grupo de fórmula  $-(O)_n$ alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por uno o más átomos halógeno, preferiblemente flúor; y n representa 0 o 1;
- un grupo alqueno que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, y que comprende al menos un doble enlace;
- un átomo de halógeno, en particular elegido entre cloro, flúor, bromo o yodo, preferiblemente flúor o cloro;
- 10 - un grupo CN; o
- un grupo NH<sub>2</sub>.

Preferiblemente, los sustituyentes del heteroarilo se seleccionan de entre:

- 15 - un grupo de fórmula  $-(O)_n$ alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por uno o más átomos halógeno, preferiblemente flúor; y n representa 0 o 1;
- un grupo alqueno que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, y que comprende al menos un doble enlace;
- 20 - un átomo de halógeno, en particular elegido entre cloro, flúor, bromo o yodo, preferiblemente flúor o cloro;
- En esta realización particular, X representa preferiblemente un átomo de halógeno seleccionado de flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente X es yodo.

**[0013]** En una forma de realización preferida, R<sup>3</sup> representa arilo, sustituido o no sustituido, que comprende de 6 a 10 átomos de carbono. El arilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

- un grupo de fórmula  $-(O)_n$ alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por uno o más átomos halógeno, preferiblemente flúor; y n representa 0 o 1;
- 30 - un grupo alqueno que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, y que comprende al menos un doble enlace;
- un átomo de halógeno, en particular elegido entre cloro, flúor, bromo o yodo, preferiblemente flúor o cloro;
- un grupo de fórmula CN;
- un grupo de fórmula NH<sub>2</sub>;
- 35 - un grupo arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, sustituido o no sustituido;
- un grupo de fórmula (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo en el que m es un número entero de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, y el arilo, sustituido o no sustituido, comprende de 6 a 10 átomos de carbono.

**[0014]** Preferentemente, el arilo puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

- 40 - un grupo de fórmula  $-(O)_n$ alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, lineal o ramificado, por ejemplo 1 a 6 átomos de carbono y n representa 0 o 1;
- grupo trifluoroalquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente trifluorometilo;
- un átomo de flúor;
- 45 - un átomo de cloro.

Preferiblemente, R<sup>3</sup> representa un fenilo sustituido o no sustituido.

En esta forma de realización, preferiblemente X representa un átomo de halógeno seleccionado de flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente X yodo.

50

**[0015]** Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (I) y (III) de acuerdo con la invención R<sup>1</sup> se selecciona de:

- un átomo de hidrógeno;
- 55 - un grupo alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado;
- un grupo alqueno que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, y que comprende al menos un doble enlace;
- un grupo arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, no sustituido o sustituido, especialmente por uno o más sustituyentes seleccionados de:

- un átomo de halógeno elegido entre cloro, bromo, flúor o yodo; preferiblemente cloro, bromo o flúor, preferentemente cloro;
- un grupo hidroxilo;
- 5     ▪ un grupo de fórmula  $-(O)_p$ alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 6 átomos de carbono y p representa 0 o 1;
- un grupo alqueno que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, y que comprende al menos un doble enlace;
- 10    ▪ un grupo trifluoroalquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente trifluorometilo.

**[0016]** Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (I) y (III) de la invención R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado; o un grupo arilo, preferiblemente fenilo, que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, no sustituido o sustituido, especialmente por uno o más sustituyentes seleccionados de:

- un átomo de halógeno elegido de entre cloro, bromo, flúor o yodo; preferiblemente cloro, bromo o flúor, preferentemente cloro;
- un grupo hidroxilo;
- 20    ▪ un grupo de fórmula  $-(O)_p$ alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 6 átomos de carbono y p representa 0 o 1;
- un grupo trifluoroalquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente trifluorometilo.

25 **[0017]** Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (I) y (III) de acuerdo con la invención R<sup>1</sup> representa un grupo arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, no sustituido o sustituido, especialmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

- un átomo de halógeno elegido de entre cloro, bromo, flúor o yodo; preferiblemente cloro, bromo o flúor, preferentemente cloro;
- 30    ▪ un grupo hidroxilo;
- un grupo de fórmula  $-(O)_p$ alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 6 átomos de carbono y p representa 0 o 1;
- 35    ▪ un grupo trifluoroalquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente trifluorometilo.

**[0018]** Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (I) y (III) de acuerdo con la invención R<sup>1</sup> representa fenilo, no sustituido o sustituido, especialmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

- un átomo de halógeno elegido de entre cloro, bromo, flúor o yodo; preferiblemente cloro, bromo o flúor, preferentemente cloro;
- 40    ▪ un grupo hidroxilo;
- un grupo de fórmula  $-(O)_p$ alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 6 átomos de carbono y p representa 0 o 1;
- 45    ▪ un grupo trifluoroalquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente trifluorometilo.

**[0019]** Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (I) y (III) de acuerdo con la invención R<sup>2</sup> se selecciona de:

- 50    - un grupo alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado;
- un grupo alqueno que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, y que comprende al menos un doble enlace;
- un grupo arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, no sustituido o sustituido, especialmente por uno o
- 55    más sustituyentes seleccionados de:

- un átomo de halógeno elegido de entre cloro, bromo, flúor o yodo; preferiblemente cloro, bromo o flúor;
- un grupo de fórmula  $-(O)_q$ alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 6 átomos de carbono y q representa 0 o 1;

- un grupo hidroxilo;
- un grupo alqueno que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, y que comprende al menos un doble enlace;
- un grupo trifluoroalquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente trifluorometilo.

**[0020]** Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (I) y (III) de acuerdo con la invención R<sup>2</sup> representa un grupo arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, no sustituido o sustituido, especialmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

- un átomo de halógeno elegido de entre cloro, bromo, flúor o yodo; preferiblemente cloro, bromo o flúor;
- un grupo de fórmula -(O)<sub>q</sub>alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 6 átomos de carbono y q representa 0 o 1;
- un grupo hidroxilo;
- un grupo trifluoroalquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente trifluorometilo.

**[0021]** Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (I) y (III) de acuerdo con la invención R<sup>2</sup> representa fenilo, no sustituido o sustituido, especialmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

- un átomo de halógeno elegido de entre cloro, bromo, flúor o yodo; preferiblemente cloro, bromo o flúor;
- un grupo hidroxilo;
- un grupo de fórmula -(O)<sub>q</sub>alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 6 átomos de carbono y q representa 0 o 1;
- un grupo trifluoroalquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente trifluorometilo.

**[0022]** Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (II), X es yodo.

**[0023]** En el contexto de la invención, el término:

- un átomo de halógeno, flúor, cloro, bromo o yodo;
- un grupo alquilo, un grupo alifático saturado, lineal o ramificado que comprende de 1 a 15 átomos de carbono. Por ejemplo, se pueden mencionar metilo, etilo, propilo, butilo, terc-butilo...
- un grupo alqueno, un grupo alifático mono o poliinsaturado, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, que comprende por ejemplo una o dos insaturaciones etilénicas;
- un grupo arilo, un grupo cíclico aromático que comprende de 6 a 10 átomos de carbono; cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido;
- un grupo heteroarilo, un grupo cíclico aromático que comprende de 5 a 10 miembros de los cuales al menos uno es un heteroátomo, en particular seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente nitrógeno u oxígeno;
- un grupo hidroxilo, un grupo de fórmula OH.

**[0024]** El catalizador utilizado en la invención se selecciona especialmente de cobre metálico, óxido de cobre (I) o cobre (II), hidróxidos de cobre (I) o cobre (II), o sales inorgánicas u orgánicas de cobre (I) o cobre (II) y complejos de cobre (I) o de cobre (II) con los ligandos habituales, o sus mezclas.

**[0025]** Los ejemplos preferidos de catalizador que comprende cobre incluyen, pero no se limitan a, cobre (0), haluros de cobre (por ejemplo, yoduros de cobre (I), bromuro de cobre (I), bromuro de cobre (II), cloruro de cobre (I) cloruro de cobre (II)), óxidos o hidróxidos de cobre (por ejemplo, óxido de cobre (I), óxido de cobre (II), hidróxidos de cobre (II)), nitratos de cobre (por ejemplo: nitrato de cobre (I), nitratos de cobre (II)), sulfatos o sulfitos de cobre (por ejemplo: nitrato de cobre (I), sulfato de cobre (II), sulfito de cobre (I)), sales orgánicas de cobre en las que el contraión presenta al menos un átomo de carbono (por ejemplo, carbonato de cobre (II), acetato de cobre (I), acetato de cobre (II), trifluorometilsulfonato de cobre (II), metilato de cobre (I), metilato de cobre (II), acetilacetato de cobre (II)), cianuros de cobre (CuCN), o su mezcla.

**[0026]** Los catalizadores preferidos que comprenden cobre son cobre (0), yoduro de cobre (I) (CuI), óxido de cobre (II) (Cu<sub>2</sub>O), acetilacetato de cobre (II) [Cu (acac)<sub>2</sub>], CuI + Cu(acac)<sub>2</sub>, o una mezcla de los mismos.

**[0027]** Preferiblemente, el catalizador que comprende cobre es yoduro de cobre CuI.

**[0028]** En una forma de realización, el procedimiento de la invención se lleva a cabo en presencia de un disolvente.

5

**[0029]** El disolvente se selecciona de entre el grupo que consiste en agua, disolventes orgánicos y mezclas de los mismos, preferiblemente disolventes orgánicos y mezclas de los mismos y mezclas de los mismos con agua.

**[0030]** En una forma de realización, el disolvente orgánico puede ser seleccionado de entre:

10

- carboxamidas lineales o cíclicas, preferiblemente N-dimetilacetamida (DMA), N, N-dietilacetamida, dimetilformamida (DMF), dietilformamida o 1-metil-2-pirrolidinona (NMP);

- sulfóxido de dimetilo (DMSO);

- hexametilfosfotriamida (HMPT);

15

• tetrametilurea;

• benceno;

• compuestos a base de nitro, preferiblemente nitrometano, nitroetano, 1-nitropropano, 2-nitropropano o nitrobenceno;

• nitrilos alifáticos o aromáticos, preferiblemente acetonitrilo, propionitrilo, butanonitrilo, isobutanenitrile, pentanonitrilo, 2-metilglutaronitrilo o adiponitrilo;

20

• sulfona de tetrametileno;

• carbonatos orgánicos, preferiblemente carbonato de dimetilo, dúsopropilcarbonato o carbonato de di-n-butilo;

• ésteres de alquilo preferiblemente acetato de etilo y acetato de isopropilo;

• éteres alifáticos o aromáticos, preferiblemente 1,4-dioxano;

25

• compuestos hidrocarburos halogenados o no halogenados, preferiblemente tolueno o clorobenceno;

• cetonas, preferentemente, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona (MIBK), ciclopentanona, ciclohexanona;

• heterociclos que comprenden un grupo de nitrógeno, preferiblemente piridina, picolina o quinolina;

• alcoholes, con la excepción del etanol, preferiblemente terc-butanol solos o en una mezcla.

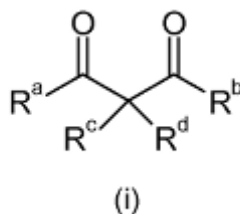
30

**[0031]** Los disolventes preferidos de la invención son dioxano, DMF, DMA, acetonitrilo y terc-butanol. Preferiblemente, los disolventes son dioxano y terc-butanol.

**[0032]** Según la invención, muchos tipos de ligando pueden ser ligandos adecuados, particularmente bidentados, especialmente seleccionados de entre:

35

- dicetonas, en particular de fórmula (i)



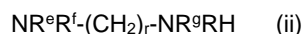
40 en la que:

• R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, idénticos o diferentes, representan una cadena de alquilo, lineal o ramificada de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>, preferiblemente C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, por ejemplo t-butilo, metilo o un radical arilo de C<sub>6</sub> a C<sub>10</sub>, en particular fenilo;

• R<sup>c</sup> et R<sup>d</sup>, representan un átomo de hidrógeno; o

45

• R<sup>a</sup> o R<sup>b</sup>, formado con el grupo C(O) que los lleva y con uno de R<sup>c</sup> o R<sup>d</sup> un carbociclo de 6 miembros; o diaminas, especialmente de fórmula (ii)



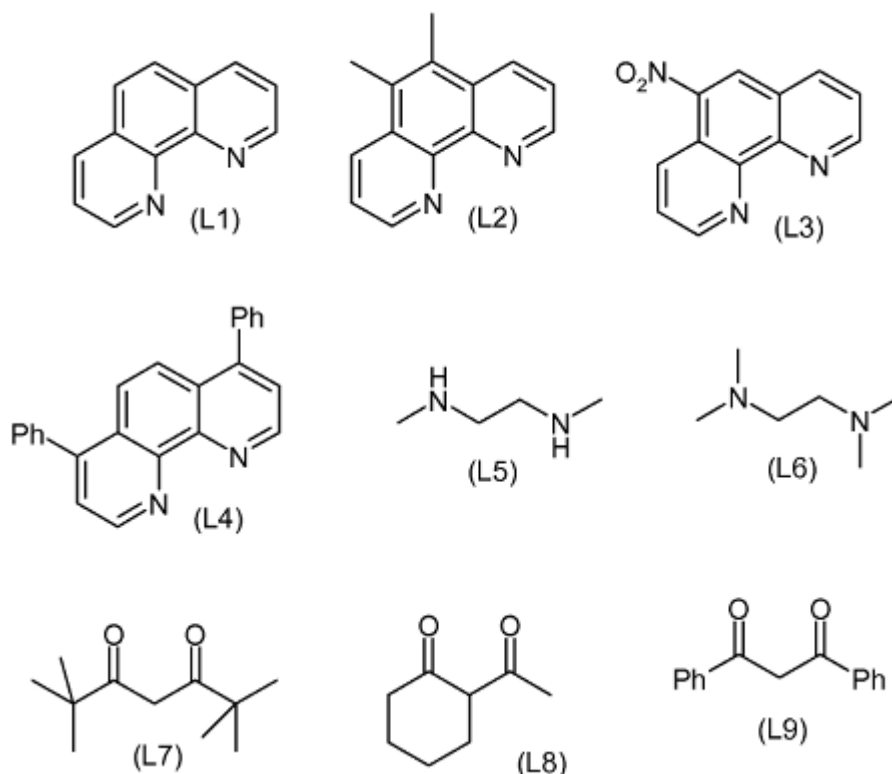
50 en la que:

- R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, RH, idénticos o diferentes entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>;
- r representa un número entero entre 1 y 10, preferiblemente entre 1 y 5; o

- compuestos aromáticos policíclicos que comprenden al menos dos heteroátomos, en particular nitrógeno, en particular, triciclos, opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo en C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>, grupo NO<sub>2</sub>, grupo arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, preferiblemente el compuesto policíclico es fenantrolina, sustituida o no sustituida.

De manera ventajosa, el ligando se puede seleccionar de entre los grupos de fórmula:

10



con Ph representa fenilo.

15

**[0033]** De manera ventajosa, el ligando se selecciona de entre (L1), (L4) o (L8).

**[0034]** De manera ventajosa:

- 20 - el disolvente es dioxano y el ligando se selecciona de entre (L1), (L4), (L5) (L6), (L7), (L8) o (L9), preferiblemente (L1), (L4); o  
 - el disolvente es terc-butanol y el ligando se selecciona de entre (L1), (L2), (L3), (L4), (L7) y (L8), preferiblemente (L1), (L2), (L3), (L4) o (L8).

25 **[0035]** Según la invención, la base puede ser elegida de entre alcoholatos alcalinos o alcalinotérreos de fórmula (M<sup>1</sup>(OR)<sub>s</sub>) y/o fosfatos alcalinos o alcalinotérreos de fórmula (M<sup>1</sup> t(OH)<sub>u</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>v</sub>) y/o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos de fórmula (M<sup>w</sup>(CO<sub>3</sub>)<sub>y</sub>), o mezclas de los mismos.

30 **[0036]** Según la invención, la base puede ser un alcoholato alcalino o alcalinotérreo de fórmula (M<sup>1</sup> (OR)<sub>s</sub>) en la que M<sup>1</sup> representa Li, Na, K, Rb, Cs, Fr, Be, Mg, Ca, Sr, Ba o Ra, preferiblemente Na; s representa 1 o 2 y R se selecciona del grupo formado por los grupos alquilo, bencilo y arilo; y en particular la base puede ser terc-butolato potásico.



**[0037]** Según la invención, la base puede ser un fosfato alcalino o alcalinotérreo de fórmula  $(M^1)_t(OH)_u(PO_4)_v$  en la que  $M^1$  representa Li, Na, K, Rb, Cs, Fr, Be, Mg, Ca, Sr, Ba o Ra, preferentemente K; t representa un número entero de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5; u representa un número entero de 0 a 2 y v representa un número entero de 1 a 10.

**[0038]** Según la invención, la base puede ser un carbonato alcalino o alcalinotérreo de fórmula  $(M^1)_w(CO_3)_y$  en la que  $M^1$  se selecciona del grupo formado por Li, Na, K, Rb, Cs, Fr, Be, Mg, Ca, Sr, Ba o Ra, preferentemente Cs o K; w representa un número entero de 1 a 10, preferentemente w es igual a 2, e y representa un número entero de 1 a 10, preferiblemente y es igual a 1; y en particular la base puede ser carbonato de cesio ( $Cs_2CO_3$ ), un carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ ), o un carbonato de rubidio ( $Rb_2CO_3$ ).

**[0039]** De manera ventajosa, la base se puede seleccionar entre  $Cs_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$  y  $Rb_2CO_3$ .

15 **[0040]** De manera particularmente ventajosa, el procedimiento de la invención puede implementarse a temperaturas inferiores a las de los procedimientos de la técnica anterior catalizados con paladio, esto puede resultar en un ahorro de energía.

**[0041]** Por lo tanto, el procedimiento de la invención puede llevarse a cabo a una temperatura que varía de 50 a 200 °C, preferiblemente de 70 a 150 °C.

**[0042]** Preferiblemente, el procedimiento se lleva a cabo a presión atmosférica, a presión autógena del medio o con una ligera sobrepresión.

25 **[0043]** Preferiblemente, en el procedimiento de la invención, la cantidad molar de catalizador que comprende cobre es de 0,001 a 100% en comparación con el número de moles del compuesto de fórmula (II), preferiblemente de 0,001 a 50%, más preferiblemente de 0,01 a 25%, por ejemplo de 1 a 20%.

**[0044]** Preferiblemente, en el procedimiento de la invención, la relación molar de ligando/catalizador del cobre es de 0,5 a 1000, preferiblemente de 0,5 a 100, preferiblemente de 0,5 a 5, por ejemplo de 1 a 2.

**[0045]** Preferiblemente, en el procedimiento de la invención, la relación molar del compuesto de fórmula (III)/compuesto de fórmula (II) es de 0,5 a 10, preferiblemente de 0,5 a 5, especialmente de 1,5 a 5.

35 **[0046]** Preferiblemente, en el procedimiento de la invención, la cantidad molar de base es de 0,2 a 4 equivalentes, preferiblemente 0,5 a 2 equivalentes, con respecto a la cantidad molar de compuesto de fórmula (II).

**[0047]** Por lo general, el tiempo de reacción es de entre 1 y 36 horas, preferiblemente de 12 a 48 horas.

40 **[0048]** De manera ventajosa, el procedimiento de la invención puede permitir la preparación de sintones (o "bloques de construcción") para la preparación de moléculas de interés, especialmente en el campo de los productos farmacéuticos, agroquímicos, etc. El método de la invención así utilizado tiene la ventaja de ser compatible con muchas funciones químicas que permiten reducir, o incluso evitar, la aplicación de reacciones de protección/desprotección.

45 **[0049]** Por lo tanto, la invención también se refiere a un procedimiento de preparación de sintones para la preparación de moléculas de interés que comprende las etapas siguientes:

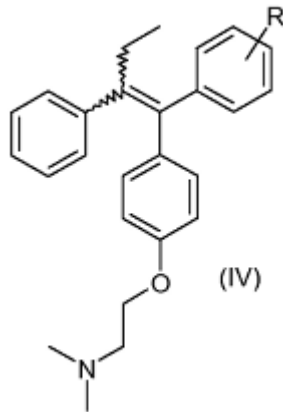
- 1) implementación del procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención;
- 50 2) funcionalización del compuesto de fórmula (I) por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

**[0050]** Preferiblemente, la funcionalización puede ser, por ejemplo:

- una reacción de adición de un reactivo organometálico al carbonilo del compuesto de fórmula (I);
- 55 - la adición de un grupo alquilo, arilo, heteroarilo;
- una reacción de olefinación; o
- una reacción Shapiro.

**[0051]** En particular, la invención se refiere también a la preparación de un compuesto de fórmula (IV) donde

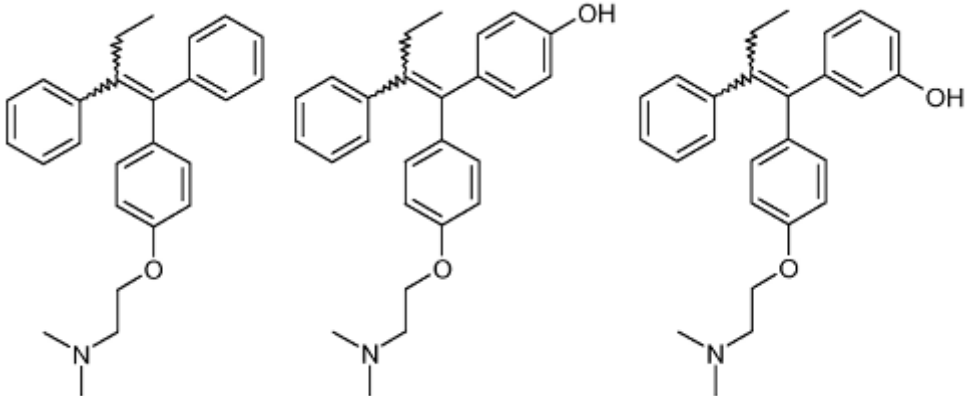
R representa un grupo hidroxilo que comprende la puesta en práctica del procedimiento de creación de enlaces carbono-carbono de acuerdo con la invención



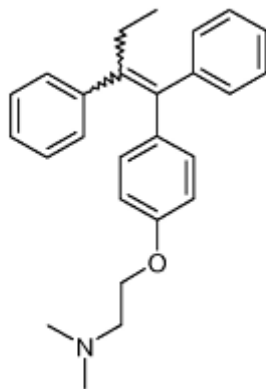
5

[0052]

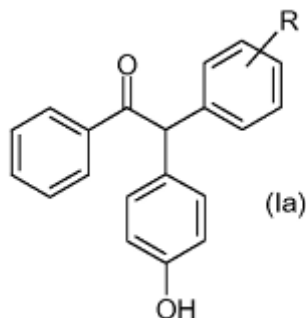
Preferiblemente, los compuestos de fórmula (IV) son los siguientes compuestos:



10 preferiblemente



**[0053]** La invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IV) que comprende la preparación de un compuesto de fórmula (Ia) mediante la implementación del procedimiento de creación del enlace C-C según la invención

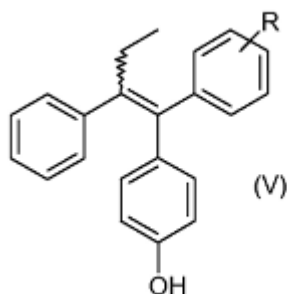


5

**[0054]** En una forma de realización, el procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (IV) comprende las etapas siguientes:

- 10 a) preparación de un compuesto de fórmula (Ia) mediante la implementación del procedimiento de creación de un enlace C-C según la invención;  
 b) reacción del compuesto de fórmula (Ia) con EtMgBr, en particular, seguido por una reacción de eliminación, en particular con ácido clorhídrico y a continuación la isomerización, concretamente, con terc-butanoato de potasio en DMSO, para obtener el compuesto de fórmula (V)

15



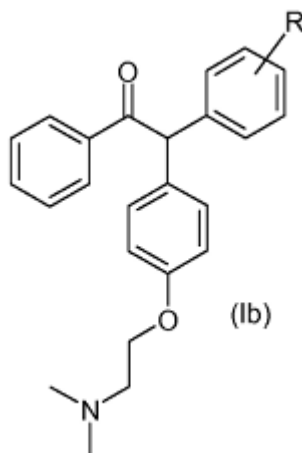
c) reacción del compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub> en la que Y representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, para obtener el compuesto de fórmula (IV).

20

**[0055]** En otra forma de realización, el procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (IV) comprende las etapas siguientes:

- a) preparación de un compuesto de fórmula (Ib) llevando a cabo el procedimiento de creación de un enlace C-C según la invención en presencia de un compuesto de fórmula Y-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub> en la que Y representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro;

25



b) reacción del compuesto de fórmula (Ib) con EtMgBr para obtener el compuesto de fórmula (IV), en particular, seguido por una reacción de eliminación, en particular con ácido clorhídrico y, a continuación, la isomerización con 5 terc-butoato de potasio en el DMSO.

**[0056]** La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (Ia) y a compuestos de fórmula (Ib).

10 **[0057]** La presente invención se describirá ahora mediante ejemplos no limitativos de realización del procedimiento según la invención.

**[0058]** Todas las reacciones se llevaron a cabo en tubos Sclenk de 35 ml o en tubos Radley en un Carrusel "estaciones de reacción RR98030" en atmósfera de nitrógeno. El dioxano y el terc-butanol se separaron por 15 destilación y se almacenaron en presencia de tamices moleculares de 4 Å en atmósfera de nitrógeno. Otros disolventes se destilaron y se almacenaron en atmósfera de nitrógeno. Los reactivos empleados son los siguientes: deoxibenzoina 95% (Alfa Aesar), carbonato de cesio 99% (Alfa Aesar), 2-acetilciclohexanona, fenantrolina, fosfato de potasio anhidro 97% (Alfa Aesar), Cul 99,999% (Aldrich).

20 Los demás materiales sólidos se almacenaron en presencia de P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> en un desecador de vacío a temperatura ambiente y se utilizaron sin purificación adicional. Los compuestos de fórmula (II), en particular el yoduro de arilo, son reactivos comerciales. Las cromatografías se realizan con SDS 60 Å en gel de sílice (35-70 μm). Las cromatografías de capa fina son geles de sílice 60 F254.

25 Todos los productos están caracterizados por RMN y GC/MS. Los espectros de RMN se realizaron a 20 °C en un espectrómetro Bruker de CA a 400 MHz o en un espectrómetro DRX-250 que funciona a 400 MHz, respectivamente, para <sup>1</sup>H, y 100 MHz para <sup>13</sup>C. Los desplazamientos químicos se informan en ppm/TMS para <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C (δ 77.00 para la 30 señal CDCl<sub>3</sub>). Los picos de primer orden se indican como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuatriplete). Las señales complejas se muestran m (multiplete). Los análisis HRMS se llevan a cabo en un espectrómetro JEOL JMS-DX300 (3 keV, xenón) en una matriz de m-nitrobenzilalcohol. Se obtuvieron los puntos de fusión en un aparato Büchi B-540.

### **Ejemplo 1: Aplicación del procedimiento de acuerdo con la invención**

#### **35 Procedimiento (A)**

**[0059]** Después de varios ciclos de descarga estándar y de purgar los tubos con una corriente de argón o nitrógeno, el reactor se carga con 0,01 mmol (19 mg) de Cul, 1,5 mmol de un compuesto de fórmula (III), 2 mmol (650 mg) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0,1 mmol de ligando y 1 mmol de un compuesto de fórmula (II) si se trata de un sólido. Si el 40 compuesto de fórmula (II) es un líquido, se añade a la mezcla de reacción usando una jeringa a temperatura ambiente y a continuación se añade 1 ml de anhidro terc-butanol o se desgasifica o 1 ml de dioxano anhidro o se desgasifica. El reactor se sella a presión en atmósfera de nitrógeno o argón positiva. La mezcla de reacción se agita y se calienta a 110 °C durante 24 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se

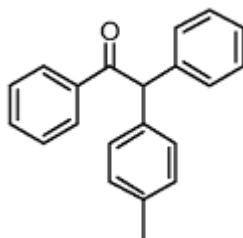
acidifica con una solución acuosa de HCl 10% y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se combinan y se lavan con solución de salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran al vacío. El producto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice.

5 **1,2-difenil-2-p-toliletanona (ejemplo 1.1):**

**[0060]** El procedimiento (A) se pone en práctica con:

- 10 - compuesto de fórmula (II): 4-yodotolueno (218 mg, 1,0 mmol),  
 - compuesto de fórmula (III): desoxibenzoína,  
 - ligando: batofenantrolina,  
 - disolvente: *t*-BuOH

15 **[0061]** El rendimiento obtenido es del 85% (eluyente de cromatografía: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5)



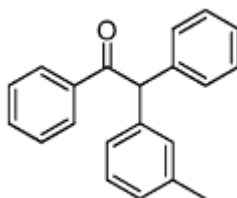
**[0062]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,06-7,91 (m, 3H); 7,56- 7,43 (m, 2H); 7,44-7,34 (m, 2H); 7,34-7,20 (m, 3H); 7,19-7,09 (m, 4H); 6,00 (s, 1H); 2,30 (s, 3H).  
 20 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 198,4; 139,4; 136,9; 136,8; 136,1; 133,0; 129,5; 129,1; 129,0; 129,0; 128,7; 128,6; 127,1; 59,1; 21,1.  
 HRMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>O (M+H) 287,1436. Encontrado: 287,1427.

25 **1,2-difenil-2-m-toliletanona (ejemplo 1.2):**

**[0063]** El procedimiento (A) se pone en práctica con:

- 30 - compuesto de fórmula (II): 3-yodotolueno (130 μL, 1,0 mmol),  
 - compuesto de fórmula (III): desoxibenzoína,  
 - ligando: batofenantrolina,  
 - disolvente: *t*-BuOH

**[0064]** El rendimiento obtenido es del 95% (eluyente de cromatografía: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).



35

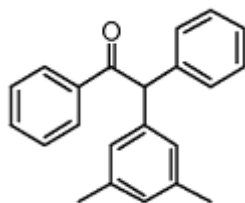
**[0065]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,96-7,87 (m, 3H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 1 H), 7,27-7,09 (m, 4H), 6,99 (dd, J = 13,7, 6,1 Hz, 2H), 5,93 (s, 1 H), 2,22 (s, 3H).  
 40 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 198,3; 139,2; 138,9; 138,5; 136,9; 135,0; 133,0; 130,0; 129,8; 129,2; 129,1; 129,0; 128,7; 128,6; 128,0; 127,2; 126,2; 59,5; 21,6.  
 HRMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>O (M+H) 287,1436, Encontrado: 287,1441.

**2- (3,5-dimetilfenil)-1,2-difeniletanona (ejemplo 1.3):**

**[0066]** El procedimiento (A) se pone en práctica con:

- 5 - compuesto de fórmula (II): 3-iodoxileno (145 l, 1,0 mmol),
- compuesto de fórmula (III): desoxibenzoína,
- ligando: batofenantrolina,
- disolvente: *t*-BuOH

10 **[0067]** El rendimiento obtenido es del 95% (eluyente de cromatografía: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).



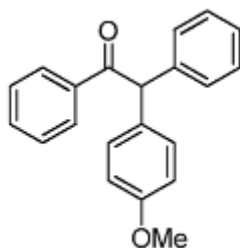
**[0068]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,97-7,85 (m, 3H); 7,48-7,37 (m, 2H); 7,36-7,28 (m, 2H); 7,27-7,11 (m, 3H); 6,89-6,70 (m, 3H); 5,89 (d, J = 2,55 Hz, 1 H); 2,18 (s, 6H).  
 15 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 198,3; 139,2; 138,7; 138,2; 136,9; 132,9; 129,9; 129,1; 128,9; 128,6; 128,5; 127,0; 126,8; 59,3; 21,3.  
 HRMS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O (M+H) 301,1592, Encontrado: 301,1589.

**2- (4-metoxifenil) -1,2-difeniletanona (ejemplo 1.4):**

**[0069]** El procedimiento (A) se pone en práctica con:

- compuesto de fórmula (II): 4-yodoanisol (234 mg, 1,0 mmol),
- 25 - compuesto de fórmula (III): desoxibenzoína,
- ligando: fenantrolina,
- disolvente: *t*-BuOH

**[0070]** El rendimiento obtenido es del 74% (eluyente de cromatografía: éter de petróleo/tolueno = 1/1).  
 30



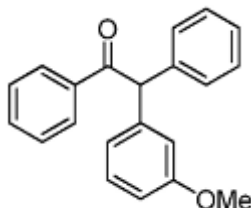
**[0071]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,92 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 2H), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,24 (ddd, J = 7,1, 4,5, 1,2 Hz, 2H), 7,20-7,15 (m, 3H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,82-6,73 (m, 2H), 5,91 (s, 1 H), 3,69 (s, 3H).  
 35 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 198,5; 158,7; 158,3; 139,5; 136,9; 133,0; 131,1; 130,2; 129,1; 129,0; 128,7; 128,6; 127,1; 114,2; 58,7; 55,3.  
 HRMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 303,1385 encontrado: 303,1388.

**2- (3-metoxifenil) -1,2-difeniletanona (ejemplo 1.5):**

**[0072]** El procedimiento (A) se pone en práctica con:

- compuesto de fórmula (II): 3-yodoanisol (120µl, 1,0 mmol),
  - compuesto de fórmula (III): desoxibenzoína,
  - ligando: batofenantrolina,
- 5 - disolvente: *t*-BuOH

**[0073]** El rendimiento obtenido es del 83% (eluyente de cromatografía: éter de petróleo/tolueno = 1/1).



10

**[0074]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,95-7,89 (m, 2H), 7,48-7,37 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,27-7,11 (m, 6H), 6,79 (dd, J = 7,4, 0,7 Hz, 1 H), 6,76-6,74 (m, 1 H), 6,71 (ddd, J = 8,2, 2,6, 0,7 Hz, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 3,67 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 195,7, 157,4, 138,1, 136,5, 134,5, 130,7, 127,3, 126,8, 126,6, 126,3, 126,3, 124,8,

15

119,2, 112,7, 110,0, 57,0, 52,8.

HRMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 303.1385 encontrado: 303.1375.

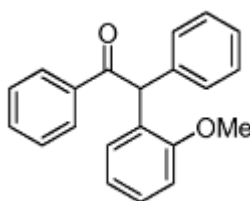
**2- (2-metoxifenil) -1,2-difeniletanona (ejemplo 1.6):**

20 **[0075]** El procedimiento (A) se pone en práctica con:

- compuesto de fórmula (II): 2-yodoanisol (130µl, 1,0 mmol),
- compuesto de fórmula (III): desoxibenzoína,
- ligando: fenantrolina,

25 - disolvente: *t*-BuOH

**[0076]** El rendimiento obtenido es del 50% (eluyente de cromatografía: éter de petróleo/tolueno = 1/1).



30

**[0077]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,14-7,77 (m, 2H), 7,44-7,35 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 4H), 7,21-7,11 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 11,5, 4,3 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,67 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 198,9; 156,3; 137,6; 137,1; 132,7; 129,8; 128,8; 128,8; 128,5; 128,4; 127,2; 120,7;

110,4; 55,5; 53,1.

35

HRMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 303,1385 encontrado: 303,1378.

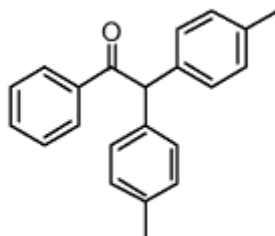
**1-fenil-2,2-di*p*-toliletanona (ejemplo 1.7):**

40 **[0078]** El procedimiento (A) se pone en práctica con:

- compuesto de fórmula (II): 4-yodotolueno (218 mg, 1,0 mmol),
- compuesto de fórmula (III): 4-metilbenzilfenilcetona,
- ligando: batofenantrolina,

- disolvente: *t*-BuOH

**[0079]** El rendimiento obtenido es del 70% (eluyente de cromatografía: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).



5

**[0080]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,11-7,72 (m, 2H); 7,48-7,37 (m, 1H); 7,36-7,28 (m, 2H); 7,13-6,98 (m, 8H); 5,88 (s, 1 H); 2,23 (s, 6H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 198,5; 137,0; 136,7; 136,3; 132,9; 129,4; 129,0; 128,6; 58,8; 21,1.

10 HRMS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O (M+H) 301,1592, encontrado: 301,1588.

**1-fenil-2- m -tolil-2- p -toliletanona (ejemplo 1.8):**

**[0081]** El procedimiento (A) se pone en práctica con:

15

- compuesto de fórmula (II): 3-yodotolueno (130 μL, 1,0 mmol),

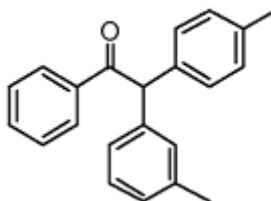
- compuesto de fórmula (III): 4-metilbenzilfenilcetona,

- ligando: fenantrolina,

- disolvente: *t*-BuOH

20

**[0082]** El rendimiento obtenido es del 54% (eluyente de cromatografía: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).



25 **[0083]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,98-7,85 (m, 2H); 7,46-7,37 (m, 1H); 7,37-7,27 (m, 2H); 7,18-7,02 (m, 5H); 7,02-6,94 (m, 3H); 5,88 (s, 1H); 2,23 (s, 3H); 2,22 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 198,4; 139,1; 138,3; 136,9; 136,7; 136,1; 132,9; 129,7; 129,4; 129,0; 128,9; 128,5; 127,9; 126,1; 59,0; 21,5; 21,0.

HRMS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O (M+H) 301,1592, encontrado: 301,1602.

30

**2-(3,5-dimetilfenil)-1-fenil-2-p-toliletanona (ejemplo 1.9):**

**[0084]** El procedimiento (A) se pone en práctica con:

35

- compuesto de fórmula (II): 4-iodoxileno (145 l, 1,0 mmol),

- compuesto de fórmula (III): 4-metilbenzilfenilcetona,

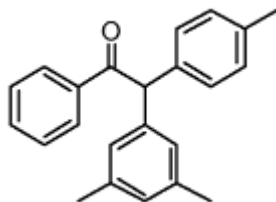
- ligando: batofenantrolina,

- disolvente: *t*-BuOH

40 **[0085]**

El rendimiento obtenido es del 90% (eluyente de cromatografía: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).





**[0086]** RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,01-7,84 (m, 2H), 7,50-7,38 (m, 1H), 7,39-7,27 (m, 2H), 7,13-7,00 (m, 4H), 6,81 (app s, 3H), 5,86 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 6H).

5 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 198,8, 139,0, 138,4, 137,0, 136,6, 136,2, 132,8, 129,4, 129,1, 128,9, 128,6, 126,9, 58,9, 30,8, 21,1.

HRMS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 315,1749 Encontrado: 315,1744.

**2-(4-metoxifenil)-1-fenil-2-p-toliletanona (ejemplo 1.10):**

10

**[0087]** El procedimiento (A) se pone en práctica con:

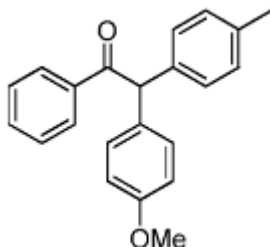
- compuesto de fórmula (II): 4-yodoanisol (234mg, 1,0 mmol),

- compuesto de fórmula (III): 4-metilbenzilfenilcetona,

15 - ligando: batofenantrolina,

- disolvente: *t*-BuOH

**[0088]** El rendimiento obtenido es del 66% (eluyente de cromatografía: éter de petróleo/tolueno = 1/1).



20

**[0089]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,08-7,74 (m, 2H), 7,47-7,36 (m, 1H), 7,36-7,25 (m, 2H), 7,18-6,97 (m, 6H), 6,81-6,70 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

25 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 198,7; 158,6; 136,9; 136,7; 136,5; 133,0; 131,4; 130,2; 129,5; 129,0; 129,0; 128,6; 114,1; 58,3; 55,2; 31,0; 21,1.

HRMS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 317,1542, Encontrado: 317,1531.

**1-(4-clorofenil)-2-fenil-2-p-toliletanona (ejemplo 1.11):**

30 **[0090]**

El procedimiento (A) se pone en práctica con:

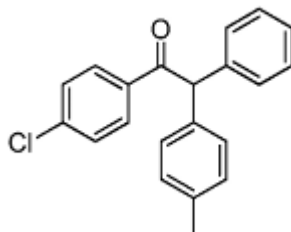
- compuesto de fórmula (II): 4-yodotolueno (218 mg, 1,0 mmol),

- compuesto de fórmula (III): 4-clorofenilbenzilcetona,

- ligando: fenantrolina,

35 - disolvente: *dioxano*

**[0091]** El rendimiento obtenido es del 95% (eluyente de cromatografía: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).



**[0092]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,94-7,73 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 3H), 7,09-7,01 (m, 4H), 5,84 (s, 1H), 2,22 (s, 3H).

5 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 197,2; 139,4; 139,0; 137,0; 135,7; 135,2; 130,4; 129,6; 129,1; 129,0; 128,9; 128,8; 127,2; 59,3; 21,1.

HRMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>OCl (M+H) 321,1046 Encontrado: 321,1023.

**1-(4-clorofenil)-2-fenil-2-*m*-toliletanona (ejemplo 1.12):**

10

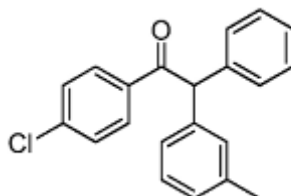
**[0093]** El procedimiento (A) se pone en práctica con:

- compuesto de fórmula (II): 3-yodotolueno (130 μL, 1,0 mmol),
- compuesto de fórmula (III): 4-clorofenilbenzilcetona,

15 - ligando: fenantrolina,

- disolvente: *t*-BuOH

**[0094]** El rendimiento obtenido es del 96% (eluyente de cromatografía: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).



20

**[0095]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,98-7,69 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,21-7,10 (m, 4H), 7,03-6,93 (m, 3H), 5,85 (s, 1H), 2,23 (s, 3H)

25 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 197,0, 139,5, 138,9, 138,6, 138,5, 135,2, 130,4, 129,7, 129,1, 128,9, 128,7, 128,7, 128,1, 127,2, 126,1, 59,6, 21,5.

HRMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>OCl (M+H) 321,1046 Encontrado: 321,1046.

**1-(4-clorofenil)-2-(3,5-dimetilfenil)-2-feniletanona (ejemplo 1.13):**

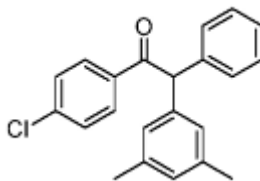
30 **[0096]**

El procedimiento (A) se pone en práctica con:

- compuesto de fórmula (II): 3-iodoxileno (145 I, 1,0 mmol),
- compuesto de fórmula (III): 4-clorofenilbenzilcetona,
- ligando: fenantrolina,

35 disolvente: dioxano

**[0097]** El rendimiento obtenido es del 95% (eluyente de cromatografía: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).



**[0098]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,04-7,67 (m, 3H), 7,47-7,37 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 6,85-6,75 (m, 3H), 5,81 (s, 1H), 2,18 (s, 6H).

5 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 197,2, 139,5, 139,0, 138,4, 135,2, 135,1, 131,3, 130,4, 129,2, 129,1, 128,9, 128,7, 126,8, 59,4, 21,5.

HRMS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>OCl (M+H) 335,1203 Encontrado: 335,1189.

**1-(4-clorofenil)-2-(4-metoxifenil)-2-feniletanona (ejemplo 1.14):**

10

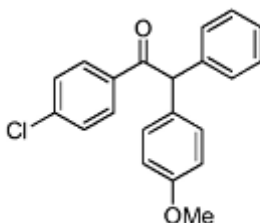
**[0099]** El procedimiento (A) se pone en práctica con:

- compuesto de fórmula (II): 4-yodoanisol (234mg, 1,0 mmol),  
- compuesto de fórmula (III): 4-clorofenilbenzilcetona,

15 - ligando: fenantrolina,

- disolvente: dioxano

**[0100]** El rendimiento obtenido es del 70% (eluyente de cromatografía: éter de petróleo/tolueno = 1/1).



20

**[0101]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,00-7,68 (m, 2H); 7,32-7,27 (m, 2H); 7,26-7,21 (m, 2H); 7,20-7,12 (m, 3H); 7,12-7,06 (m, 2H); 6,85-6,70 (m, 2H); 5,83 (s, 1H); 3,69 (s, 3H).

25 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 197,2; 158,8; 139,4; 139,1; 135,1; 130,7; 130,3; 130,1; 129,0; 128,9; 128,7; 127,2; 114,2; 58,7; 55,2.

HRMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Cl (M+H) 337,0995 Encontrado: 337,0988.

**1-(4-clorofenil)-2-(3-metoxifenil)-2-feniletanona (ejemplo 1.15):**

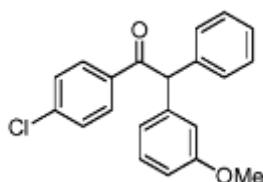
30 **[0102]** El procedimiento (A) se pone en práctica con:

- compuesto de fórmula (II): 3-yodoanisol (120 μL, 1,0 mmol),  
- compuesto de fórmula (III): 4-clorofenilbenzilcetona,

- ligando: fenantrolina,

35 - disolvente: dioxano

**[0103]** El rendimiento obtenido es del 75% (eluyente de cromatografía: éter de petróleo/tolueno = 95/5).



**[0104]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,88-7,80 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 4H), 6,82-6,74 (m, 1 H), 6,74-6,69 (m, 2H), 5,84 (s, 1 H), 3,67 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 196,8, 160,0, 140,2, 139,5, 138,6, 135,1, 130,4, 129,8, 129,1, 129,0, 128,8, 127,3, 121,6, 115,2, 112,4, 59,5, 55,2.  
 5 HRMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Cl (M+H) 337,0995 Encontrado: 337,0999.

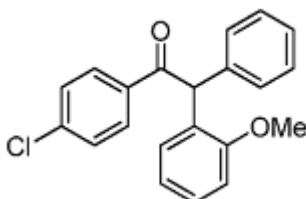
**1-(4-clorofenil)-2-(2-metoxifenil)-2-feniletanona (ejemplo 1.16):**

10 **[0105]** El procedimiento (A) se pone en práctica con:

compuesto de fórmula (II): 2-yodoanisol (130 µL, 1,0 mmol),  
 compuesto de fórmula (III): 4-clorofenilbenzilcetona,  
 ligando: fenantrolina,

15 disolvente: dioxano

**[0106]** El rendimiento obtenido es del 56% (eluyente de cromatografía: éter de petróleo/tolueno = 1/1).



20

**[0107]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,89-7,83 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 4H), 7,24-7,19 (m, 3H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,85-6,75 (m, 3H), 6,18 (s, 1H), 3,69 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 197,6, 156,2, 139,0, 137,3, 135,4, 131,0, 130,2, 129,7, 128,8, 128,8, 128,5, 128,4, 127,4, 120,7, 110,5, 55,5, 53,2.

25 HRMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Cl (M+H) 337,0995 Encontrado: 321,0991.

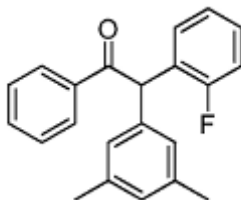
**2-(3,5-dimetilfenil)-2-(2-fluorofenil)-1-feniletanona (ejemplo 1.17):**

30 **[0108]** El procedimiento (A) se pone en práctica con:

- compuesto de fórmula (II): 3-iodoxileno (145 l, 1,0 mmol),  
 - compuesto de fórmula (III): 2-fluorobenzilfenilcetona,  
 - ligando: batofenantrolina,  
 - disolvente: *t*-BuOH

35

**[0109]** El rendimiento obtenido es del 96% (eluyente de cromatografía: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).



**[0110]** RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,04-7,82 (m, 2H), 7,46-7,35 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,18-7,09 (m, 1H), 7,04-6,90 (m, 3H), 6,87-6,80 (m, 3H), 6,16 (s, 1H), 2,19 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 197,6, 161,5, 159,0, 138,6, 136,8, 136,5, 133,1, 130,9, 130,8, 129,3, 129,0, 129,0, 129,0, 128,6, 127,2, 127,1, 124,2, 124,1, 115,3, 115,0, 52,0, 21,4.

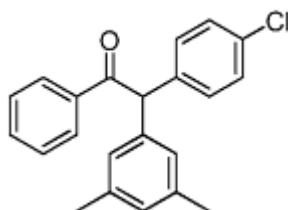
**2-(3,5-dimetilfenil)-2-(4-clorofenil)-1-feniletanona (ejemplo 1.18):**

10 **[0111]** El procedimiento (A) se pone en práctica con:

- compuesto de fórmula (II): 3-iodoxileno (145 I, 1,0 mmol),
- compuesto de fórmula (III): 4-clorobenzilfenilcetona,
- ligando: batofenantrolina,

15 - disolvente: *t*-BuOH

**[0112]** El rendimiento obtenido es del 99% (eluyente de cromatografía: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).



20

**[0113]** RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,04-7,78 (m, 2H), 7,52-7,39 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1 H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,82 (br s, 1H), 6,80 (br s, 2H), 5,85 (s, 1H), 2,20 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 198,0, 138,5, 138,3, 137,9, 136,7, 133,2, 133,0, 130,6, 129,2, 129,0, 128,7, 128,7, 126,7, 58,7, 21,3.

25

**Procedimiento B**

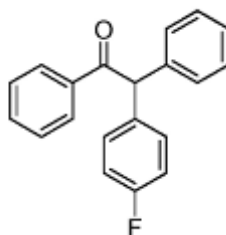
**[0114]** Después de varios ciclos de evacuación estándar y de purgar los tubos con una corriente de argón o nitrógeno, el reactor se carga con 0,01 mmol (19 mg) de CuI, 1,5 mmol de un compuesto de fórmula (III), 2 mmol (650 mg) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0,1 mmol de 2-acetilciclohexanona y 1 mmol de un compuesto de fórmula (II) si se trata de un sólido. Si el compuesto de fórmula (II) es un líquido, se añade a la mezcla de reacción usando una jeringa a temperatura ambiente con 2-acetilciclohexanona (0,1 mmol, 13 uL), y a continuación se añade 1 ml de anhídrido terc-butanol y se desgasifica. El reactor se sella a presión en atmósfera de nitrógeno o argón positiva. La mezcla de reacción se agita y se calienta a 70 o 90 °C durante 24 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añaden 13 µL de 1,3-dimetoxibenceno (estándar interno) y 1 ml de acetato de etilo. Se extrae una muestra del medio de reacción y se acidifica con solución acuosa de HCl 10%, la fase orgánica se filtra a continuación través de celita y el residuo se lava con acetato de etilo. El filtrado se analiza mediante RMN de protón. La mezcla de reacción se acidifica con solución acuosa de HCl 10% y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se combinan y se lavan con solución de salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran al vacío. El producto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice.

**1,2-difenil-2-(4-fluorofenil)etanona (ejemplo 1.19):**

[0115] El procedimiento (B) se siguió a 70 °C con:

Compuesto de fórmula (II): 4-iodofluorobenceno (115  $\mu$ L, 1,0 mmol)  
5 Compuesto de fórmula (III): desoxibenzoína

[0116] El producto (I) se obtiene con un rendimiento de 75% (eluyente: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).



10

[0117] RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,90 (td,  $J = 8,6, 1,6$  Hz, 2H), 7,46-7,35 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 5H), 6,98-6,83 (m, 2H), 5,93 (s, 1H)  
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 198,0; 163,0; 160,6; 138,8; 136,5; 134,9; 134,8; 133,1; 130,7; 130,6; 128,9; 128,9; 128,8; 128,6; 127,2; 115,6; 115,4; 58,5.

15 HRMS calculado por  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{OF}$  (M+H) 291,1185 Encontrado: 291,1173.

**1,2-difenil-2-(4-bromofenil)etanona (ejemplo 1.20):**

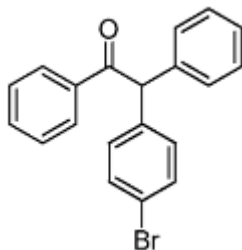
[0118] El procedimiento (B) se siguió a 70 °C con:

20

Compuesto de fórmula (II): 4-iodobromobenceno (283 mg, 1,0 mmol)  
Compuesto de fórmula (III): desoxibenzoína

[0119] El producto (I) se obtiene con un rendimiento de 60% (eluyente: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).

25



[0120] RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,90 (td,  $J = 8,6, 1,7$  Hz, 2H), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 4H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 3H), 7,09-7,03 (m, 2H), 5,91 (s, 1H).

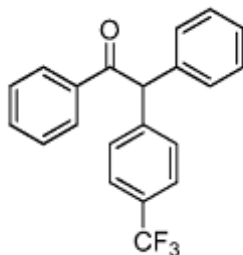
30 RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 197,8, 138,5, 138,2, 136,5, 133,3, 131,8, 130,9, 129,0, 129,0, 129,0, 127,4, 121,3, 58,8.

**1,2-difenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona (ejemplo 1.21):**

35 [0121] El procedimiento (B) se siguió a 70 °C con:

Compuesto de fórmula (II): 4-iodobenzotrifluoruro (150  $\mu$ L, 1,0 mmol)  
Compuesto de fórmula (III): desoxibenzoína

40 [0122] El producto (I) se obtiene con un rendimiento de 55% (eluyente: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).



**[0123]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,94-7,86 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,24 (ddd, J = 7,1, 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,21-7,16 (m, 3H), 6,00 (s, 1 H)  
 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 197,5, 143,4, 138,2, 136,6, 133,4, 129,6, 129,1, 129,1, 129,0, 128,8, 127,6, 125,6, 59,2.

**1,2-difenil-2-(3-fluorofenil)etanona (ejemplo 1.22):**

10

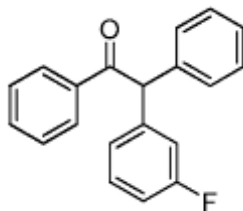
**[0124]** El procedimiento (B) se siguió a 70 °C con:

Compuesto de fórmula (II): 3-iodofluorobenceno (120 μL, 1,0 mmol)

Compuesto de fórmula (III): desoxibenzoína

15

**[0125]** El producto (I) se obtiene con un rendimiento de 48% (eluyente: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).



20 **[0126]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,03-7,77 (m, 2H), 7,50-7,30 (m, 3H), 7,29-7,11 (m, 6H), 7,03-6,77 (m, 3H), 5,94 (s, 1 H)  
 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 197,6, 164,9, 160,9, 141,7, 141,6, 138,4, 136,6, 133,3, 130,1, 130,0, 129,1, 129,0, 128,7, 127,5, 124,9, 124,8, 116,5, 116,1, 114,3, 114,0, 59,0.

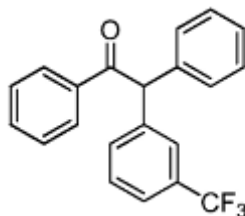
25 **1,2-difenil-2-(3-(trifluorometil)fenil)etanona (ejemplo 1.23):**

**[0127]** El procedimiento (B) se siguió a 70 °C con:

Compuesto de fórmula (II): 3-iodobenzotrifluoruro (150 μL, 1,0 mmol)

30 Compuesto de fórmula (III): desoxibenzoína

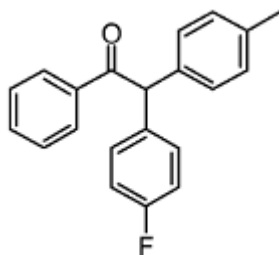
**[0128]** El producto (I) se obtiene con un rendimiento de 60% (eluyente: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).



- [0129]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,92 (td, J = 8,6, 1,7 Hz, 2H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,40-7,30 (m, 4H), 7,27 (ddd, J = 7,1, 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,23-7,18 (m, 3H), 6,01 (s, 1H)  
 5 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 197,5, 140,2, 138,2, 136,4, 133,4, 132,7, 129,1, 129,0, 129,0, 128,8, 127,6, 125,9, 124,1, 59,1.

**2-(4-fluorofenil)-1-fenil-2-p-toliletanona (ejemplo 1.24):**

- 10 **[0130]** El procedimiento (B) se siguió a 90°C con:  
 Compuesto de fórmula (II): 4-fluoriodobenzeno (115 μL, 1,0 mmol)  
 Compuesto de fórmula (III): 4-metilbenzilfenilcetona  
 15 **[0131]** El producto (I) se obtiene con un rendimiento de 57% (eluyente: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).

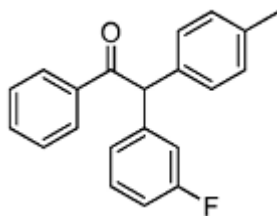


- [0132]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,91 (td, J = 8,55, 1,69, 1,69 Hz, 2H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,20-7,10 (m, 3H), 7,10-7,04 (m, 3H), 6,96-6,88 (m, 2H), 5,90 (s, 1 H), 2,24 (s, 3H).  
 20 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 198,2, 163,1, 160,7, 137,1, 136,7, 135,9, 135,2, 133,2, 130,7, 130,7, 129,7, 129,0, 128,8, 128,7, 115,6, 115,4, 58,3, 21,1.  
 HRMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>OF (M+H) 305,1342. Encontrado: 305,1335.

**25 2-(3-fluorofenil)-1-fenil-2-p-toliletanona (ejemplo 1.25):**

- [0133]** El procedimiento (B) se siguió a 90°C con:  
 Compuesto de fórmula (II): 3-fluoriodobenzeno (115 μL, 1,0 mmol)  
 30 Compuesto de fórmula (III): 4-metilbenzilfenilcetona  
**[0134]** El producto (I) se obtiene con un rendimiento de 54% (eluyente: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).

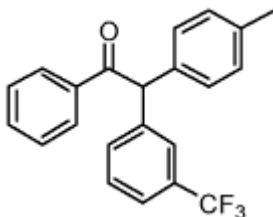




- [0135]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,90 (td, J = 8,6, 1,7 Hz, 2H), 7,48-7,37 (m, 1 H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 4H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,91-6,80 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 2,22 (s, 3H)  
 5 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 197,8, 164,1, 161,7, 141,9, 137,2, 136,7, 135,4, 133,2, 130,0, 129,9, 129,7, 129,0, 128,9, 128,7, 124,8, 124,8, 116,4, 116,2, 114,2, 113,9, 58,6, 21,2.

**1-fenil-2-p-tolil-2-(3-(trifluorometil)fenil)etanona (ejemplo 1.26):**

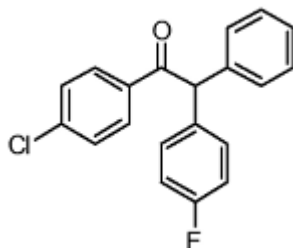
- 10 **[0136]** El procedimiento (B) se siguió a 90°C con:  
 Compuesto de fórmula (II): 3-iodobenzotrifluoruro (150 μL, 1,0 mmol)  
 Compuesto de fórmula (III): 4-metilbenzilfenilcetona
- 15 **[0137]** El producto (I) se obtiene con un rendimiento de 40% (eluyente: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).



- [0138]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,92 (td, J = 8,6, 1,6 Hz, 2H), 7,52-7,40 (m, 3H), 7,40-7,30 (m, 4H),  
 20 7,14-7,04 (m, 4H), 5,97 (s, 1H), 2,24 (s, 3H).  
 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 197,6, 140,4, 137,4, 136,5, 135,1, 133,3, 132,7, 129,9, 129,0, 129,0, 128,8, 128,7, 125,9, 124,0, 58,7, 21,1.  
 HRMS calculado por C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>OF<sub>3</sub> (M+H) 355,1310 Encontrado: 355,1308.

25 **1-(4-clorofenil)-2-(4-fluorofenil)-2-feniletanona (ejemplo 1.27):**

- [0139]** El procedimiento (B) se siguió a 70 °C con:  
 Compuesto de fórmula (II): 4-fluoroiodobenzeno (115 μL, 1,0 mmol)  
 30 Compuesto de fórmula (III): 4-clorofenilbenzilcetona
- [0140]** El producto (I) se obtiene con un rendimiento de 90% (eluyente: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).



**[0141]** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,91-7,74 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,19-7,07 (m, 5H), 6,96-6,85 (m, 2H), 5,85 (s, 1H)

5 RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 196,9, 163,3, 160,9, 139,7, 138,6, 134,9, 134,6, 130,8, 130,7, 130,4, 129,0, 129,0, 127,5, 115,8, 115,5, 58,7.

HRMS calculado por  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{OFCl}$  (M+H) 325,0795 Encontrado: 325,0791.

**1,2-bis(4-clorofenil)-2-feniletanona (ejemplo 1.28):**

10

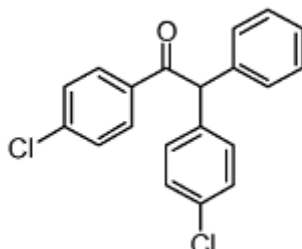
**[0142]** El procedimiento (B) se siguió a 70 °C con:

Compuesto de fórmula (II): 4-cloroyodobenceno (239 mg, 1,0 mmol)

Compuesto de fórmula (III): 4-clorofenilbenzilcetona

15

**[0143]** El producto (I) se obtiene con un rendimiento de 75% (eluyente: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).



20 **[0144]** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,97-7,86 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,29-7,21 (m, 3H), 7,21-7,16 (m, 3H), 7,15-7,09 (m, 2H), 5,93 (s, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 197,8, 138,6, 137,7, 136,5, 133,3, 133,2, 130,6, 129,0, 129,0, 129,0, 128,8, 128,7, 127,4, 58,7.

HRMS calculado por  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{OC}_2\text{F}_3$  (M+H) 341,0005. Encontrado: 341,0011.

25

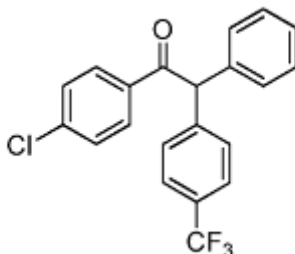
**1-(4-clorofenil)-2-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona (ejemplo 1.29):**

**[0145]** El procedimiento (B) se siguió a 70 °C con:

30 Compuesto de fórmula (II): 4-iodobenzotrifluoruro (150  $\mu\text{L}$ , 1,0 mmol)

Compuesto de fórmula (III): 4-clorofenilbenzilcetona

**[0146]** El producto (I) se obtiene con un rendimiento de 35% (eluyente: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).



**[0147]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,86-7,78 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,31-7,21 (m, 6H), 7,21-7,14 (m, 3H), 5,92 (s, 1 H).

5 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 196,3, 142,9, 139,9, 137,8, 134,7, 130,5, 129,6, 129,3, 129,1, 129,0, 127,8, 125,6, 59,3.

HRMS calculado por C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>OF<sub>3</sub>Cl (M+H) 375,0764. Encontrado: 375,0770.

**1-(4-clorofenil)-2-(3-fluorofenil)-2-feniletanona (ejemplo 1.30):**

10

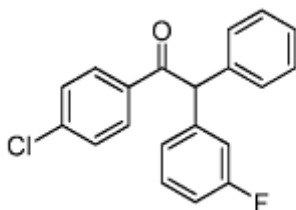
**[0148]** El procedimiento (B) se siguió a 70 °C con:

Compuesto de fórmula (II): 3-fluoriodobenceno (120 μL, 1,0 mmol)

Compuesto de fórmula (III): 4-clorofenilbenzilcetona

15

**[0149]** El producto (I) se obtiene con un rendimiento de 55% (eluyente: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).



20 **[0150]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,91-7,79 (m, 2H), 7,35-7,24 (m, 4H), 7,23-7,15 (m, 4H), 6,95 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1 H), 6,92-6,84 (m, 2H), 5,88 (s, 1 H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 196,4, 164,2, 161,7, 141,2, 139,8, 138,0, 134,8, 130,4, 130,2, 130,1, 129,2, 129,1, 129,0, 127,6, 124,8, 116,3, 114,3, 59,1.

HRMS calculado por C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>OCIF (M+H) 325,0795 Encontrado: 325,0803.

25

**1-(4-clorofenil)-2-fenil-2-(3-(trifluorometil)fenil)etanona (ejemplo 1.31):**

**[0151]** El procedimiento (B) se siguió a 70 °C con:

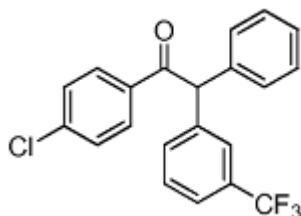
30

Compuesto de fórmula (II): 3-iodobenzotrifluoruro (150 μL, 1,0 mmol)

Compuesto de fórmula (III): 4-clorofenilbenzilcetona

**[0152]** El producto (I) se obtiene con un rendimiento de 20% (eluyente: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).

35



**[0153]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,86-7,79 (m, 2H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 3H), 5,93 (s, 1H)

5 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 196,3, 139,9, 139,9, 137,9, 134,7, 132,7, 130,4, 129,3, 129,1, 128,9, 127,8, 125,9, 124,2, 59,2.

HRMS calculado por C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>OF<sub>3</sub>Cl (M+H) 375,0764. Encontrado: 375,0766.

**2-(4-fluorofenil)-2-(4-clorofenil)-1-feniletanona (ejemplo 1.32):**

10

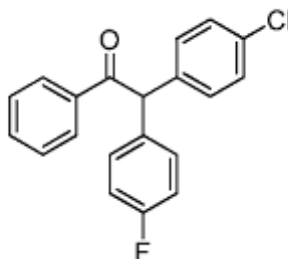
**[0154]** El procedimiento (B) se siguió a 70 °C con:

Compuesto de fórmula (II): 4-fluoriodobenzeno (115 μL, 1,0 mmol)

Compuesto de fórmula (III): 4-clorofenilbenzilcetona

15

**[0155]** El producto (I) se obtiene con un rendimiento de 95% (eluyente: éter de petróleo/éter dietílico = 95/5).



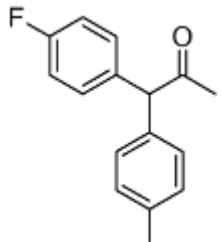
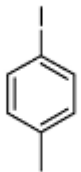
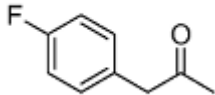
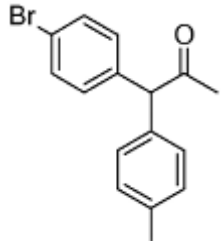
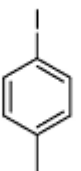
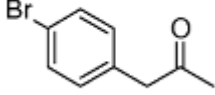
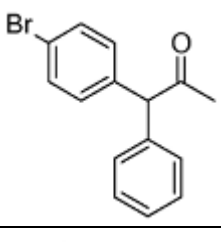
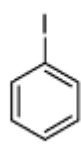
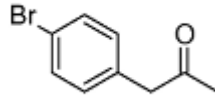
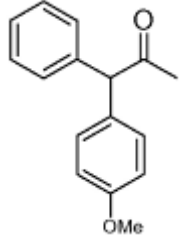
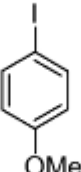
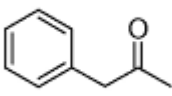
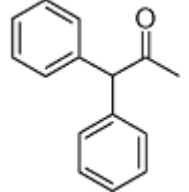
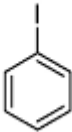
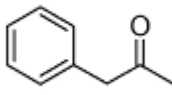
20 **[0156]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,97-7,83 (m, 2H), 7,54-7,41 (m, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,28-7,05 (m, 6H), 7,01-6,87 (m, 2H), 5,91 (s, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 197,7, 163,3, 160,8, 137,4, 136,3, 134,4, 133,4, 133,4, 130,7, 130,6, 130,4, 129,0, 129,0, 128,8, 115,9, 115,7, 57,7.

25 **Procedimiento C**

**[0157]** Después de varios ciclos de descarga estándar y de purgar los tubos con una corriente de argón o nitrógeno, el reactor se carga con 0,01 mmol (19 mg) de CuI, 1,5 mmol de un compuesto de fórmula (III), 2 mmol (650 mg) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0,1 mmol de batofenantrolina y 1 mmol de un compuesto de fórmula (II) si se trata de un sólido. Si el compuesto de fórmula (II) es un líquido, se añade a la mezcla de reacción usando una jeringa bajo flujo de nitrógeno a temperatura ambiente y a continuación se añade 1 ml de anhídrido de terc-butanol y se desgasifica. El reactor se sella a presión en atmósfera de nitrógeno o argón positiva. La mezcla de reacción se agita y se calienta a 110 °C durante 24 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añaden 13 μL de 1,3-dimetoxibenceno (estándar interno) y 1 ml de acetato de etilo. Se extrae una muestra del medio de reacción y se acidifica con solución acuosa de HCl 10%, la fase orgánica se filtra a continuación a través de celita y el residuo se lava con acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se combinan y se lavan con solución de salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran al vacío. El producto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice y se analiza mediante RMN. Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla:

40

Ejemplos	Compuesto de fórmula (I)	Compuesto de fórmula (II)	Compuesto de fórmula (III)	Rendimiento (%)
Ejemplo 1.33				10
Ejemplo 1.34				17
Ejemplo 1.35				15
Ejemplo 1.36				11
Ejemplo 1.37				11

**Ejemplo 2: Influencia del catalizador, el disolvente y la base**

5 [0158] El procedimiento de acuerdo con la invención se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento A con diferentes disolventes, diferentes bases (2 mmol) y diferentes catalizadores (10% en moles con respecto al compuesto de fórmula (III) con, por compuesto de fórmula (II), 4-metilyodobenceno (1 mmol), por compuesto de fórmula (III), deoxibenzoína (1,5 mmol) y por ligando el compuesto L1 (0,1 mmol). El rendimiento se determina por RMN con 1,3-dimetoxibenceno como estándar interno.

10

[0159] Los resultados se enumeran en la tabla (1):

disolvente	Catalizador	Base	Rendimiento [%]
DMF o CH <sub>3</sub> CN	CuI	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	10
DMA	CuI	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	17
t-BuOH	CuI	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	52
dioxano	CuI	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	70
dioxano	CuI	Rb <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> o K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	18-21
dioxano	Cu(acac) <sub>2</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	30
dioxano	Cu(OTf) <sub>2</sub> o Cu <sub>2</sub> O	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	43-45
dioxano	CuCl, Cu(Oac) <sub>2</sub> , CuBr <sub>2</sub> , o CuCN	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	48-51

Tabla 1

**[0160]** Estos resultados muestran que, de manera ventajosa, el procedimiento de la invención se puede implementar con diversos catalizadores, bases y disolventes.

### 5 **Ejemplo 3: Influencia del ligando y el disolvente**

**[0161]** El procedimiento de acuerdo con la invención se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento A a 110 °C con diferentes disolventes y diferentes ligandos (10% en moles con respecto al compuesto de fórmula (III) con, por compuesto de fórmula (II), 4 -metiliodobenceno (1 mmol), por compuesto de fórmula (III) deoxibenzoina (1,5 mmol), por base Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 mmol) y por catalizador CuI (10% en moles con respecto al compuesto de fórmula (III)). El rendimiento se determina por RMN con 1,3-dimetoxibenceno como estándar interno.

**[0162]** Los resultados se enumeran en la tabla (2): Tabla 2

Ligando	Rendimiento [%]		Ligando	Rendimiento [%]	
	Disolvente dioxano	Disolvente t-BuOH		Disolvente dioxano	Disolvente t-BuOH
-	8	6	L5	29	5
L1	70	52	L6	23	8
L2	27	46	L7	20	17
L3	3	47	L8	24	58
L4	68	84	L9	11	8

15

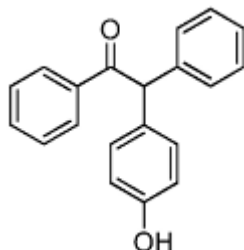
**[0163]** Estos resultados muestran que, de manera ventajosa, el procedimiento de la invención puede ser implementado con varios ligandos y disolventes y pone de relieve algunas combinaciones preferidas.

### **Ejemplo 4: Síntesis de tamoxifeno (compuesto de fórmula (IV))**

20

**[0164]** Después de varios ciclos de purga de argón, un tubo de Schlenk equipado con un agitador magnético, se cargó con CuI (0,1 mmol, 19 mg), deoxibenzoina (294 mg, 1,5 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 mmol, 1,3 g) y 4-yodofenol (220 mg, 1 mmol). El tubo se purgó con argón y se añadió 2-acetilciclohexanona (0,1 mmol, 13 uL) utilizando una jeringa bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, después se añadió 1 ml de anhídrido t-BuOH (1,0 mL). El tubo se selló en atmósfera de argón a presión positiva, la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 70 °C durante 24 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso (37%) durante 6 horas. Después, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se recuperaron y se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto obtenido se purificó en cromatografía en gel de sílice (eluyente éter de petróleo/acetato de etilo 5/5) para obtener el producto A con un rendimiento del 82%.

30

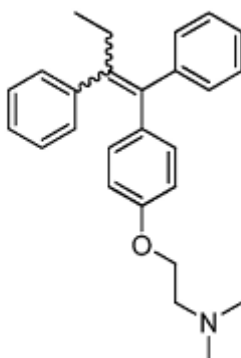


**[0165]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.01-7.84 (m, 2H), 7.51-7.40 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 3H), 7.12-7.02 (m, 2H), 6.76-6.66 (m, 2H), 5.90 (s, 1 H).

5 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 198.7, 154.8, 139.4, 136.8, 133.1, 131.3, 130.4, 129.1, 129.0, 128.7, 128.6, 127.1, 115.7, Producto A 58.6.

**[0166]** A una solución del producto A (100 mg, 0,347 mmol) en THF (3 ml), se le añadió EtMgBr (350 µL, 1,04 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se hidrolizó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron al vacío. El producto así obtenido se diluyó con metanol y se agregó HCl acuoso (37%). La mezcla de reacción resultante se agitó y se sometió a reflujo durante 15 horas. El disolvente y el HCl se retiraron por evaporación al vacío. El producto bruto se recogió en acetato de etilo y se le añadió agua. Después, la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas se recogieron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron a vacío. El producto obtenido se diluyó en DMSO (1 ml) y se le añadió t-BuOK (155,7 mg, 1,39 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se hidrolizó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl a 0 °C luego se extrajo con acetato de etilo y se recogieron las fases orgánicas, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron al vacío. Por último, se diluyó el producto en bruto obtenido en DMF (0,5 ml) se añadió a una solución de NaH (41,6 mg, 1,04 mmol) en DMF (0,5 ml) a 0 °C. Después de 30 minutos a 0 °C, se añadió hidrocloreto de 2-cloro-N,N-dimetiletetilamina (100 mg, 0,69 mmol) por porción. Después de 3 horas a 50 °C, la mezcla se hidroliza a 0 °C con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas se recogieron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron al vacío.

**[0167]** El producto de fórmula (IV) obtenido se purificó por cromatografía (eluyente CHCl<sub>3</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N, 95/5/0,1) para obtener una mezcla 1/1 de compuestos de conformación Z y E con un rendimiento del 70%.



30

**[0168]** RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,36-6,73 (m, 24H), 6,69 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,43 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,38 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,21 (s, 6H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

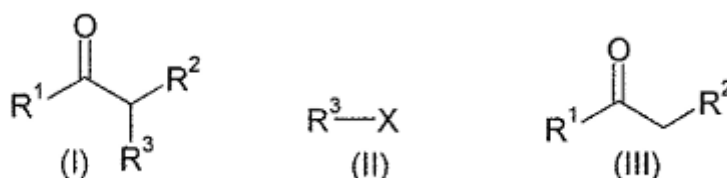
## ES 2 609 020 T3

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 157,6, 156,7, 144,3, 143,8, 143,3, 143,0, 142,4, 141,9, 141,6, 141,3, 138,4, 138,2, 136,1, 135,5, 134,7, 131,8, 130,8, 130,5, 130,4, 129,7, 129,5, 129,5, 128,8, 128,1, 127,8, 127,8, 127,3, 126,5, 126,0, 125,6, 114,1, 114,1, 113,4, 65,9, 65,6, 58,4, 58,3, 45,9, 45,9, 29,0, 13,6.



## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) por reacción entre un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III) en presencia de un catalizador que comprende cobre, un ligando y una base



en los cuales:

10

- R<sup>1</sup> representa:

15

- Un átomo de hidrógeno;
- Un grupo alquilo que rinde de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado,
- Un grupo alqueniilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, y que comprende al menos un doble enlace;
- Un grupo arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, sustituido o no sustituido;
- Un grupo heteroarilo que comprende de 5 a 10 miembros de los cuales al menos uno es un heteroátomo, seleccionado en particular de entre el átomo de nitrógeno o el átomo de oxígeno, sustituido o no sustituido;

20

- R<sup>2</sup> representa:

25

- Un grupo alquilo comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado;
- Un grupo alqueniilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, y que comprende al menos un doble enlace;
- Un grupo arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, sustituido o no sustituido;
- Un grupo heteroarilo que comprende de 5 a 10 miembros de los cuales al menos uno es un heteroátomo, seleccionado en particular de entre el átomo de nitrógeno o el átomo de oxígeno, sustituido o no sustituido;

30

- R<sup>3</sup> representa:

35

- Un grupo vinilo, sustituido o no sustituido;
- Un grupo arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, sustituido o no sustituido;
- Un grupo heteroarilo que comprende de 5 a 10 miembros de los cuales al menos uno es un heteroátomo, seleccionado en particular de entre el átomo de nitrógeno o el átomo de oxígeno, sustituido o no sustituido;

- X representa un átomo de halógeno seleccionado de flúor, cloro, bromo o yodo, tosilato o mesilato

40

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> representa un arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

45

- un grupo de fórmula -(O)<sub>n</sub>alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por uno o más átomos halógeno, preferiblemente flúor; y n representa 0 o 1;

50

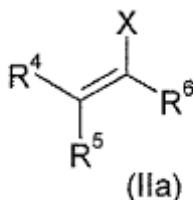
- Un grupo alqueniilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, y que comprende al menos un doble enlace;
- Un átomo de halógeno, en particular elegido de entre cloro, flúor, bromo o yodo, preferiblemente flúor o cloro;
- Un grupo de fórmula CN;
- Un grupo de fórmula NH<sub>2</sub>;
- Un grupo arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, sustituido o no sustituido;

- Un grupo de fórmula  $(\text{CH}_2)_m$ -arilo en el que m es un número entero de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, y el grupo arilo, sustituido o no sustituido, comprende de 6 a 10 átomos de carbono.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que  $\text{R}^3$  representa un fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

- Un grupo de fórmula  $-(\text{O})_n$ alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, lineal o ramificado, y n representa 0 o 1;
- Un grupo trifluoroalquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, lineal o ramificado;
- Un átomo de flúor;
- Un átomo de cloro.

4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (II) es un compuesto de fórmula (IIa)



en la que:

- X es como se ha definido para el compuesto de fórmula (II), preferiblemente X representa un átomo de halógeno seleccionado de entre flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente X es yodo o bromo;  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  et  $\text{R}^6$ , idénticos o diferentes entre sí, representan:

- Un átomo de hidrógeno;
- Un grupo alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, que puede incluir - una o más insaturaciones;
- Un grupo arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, sustituido o no sustituido;
- Un átomo de halógeno elegido de entre cloro, bromo, flúor y yodo.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que  $\text{R}^3$  representa un heteroarilo que comprende de 5 a 10 miembros de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado de entre un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

- Un grupo de fórmula  $-(\text{O})_n$ alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por uno o más átomos halógeno, preferiblemente flúor; y n representa 0 o 1;
- Un grupo alquenilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, y que comprende al menos un doble enlace;
- Un átomo de halógeno, en particular seleccionado de entre cloro, flúor, bromo o yodo, preferiblemente flúor o cloro.

6. Un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que en los compuestos de fórmula (I) y (III),  $\text{R}^1$  se selecciona de entre:

- Un átomo de hidrógeno;
- Un grupo alquilo comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado;
- Un grupo alquenilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, y que comprende al menos un doble enlace;
- Un grupo arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, no sustituido o sustituido, especialmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

- un átomo de halógeno elegido entre cloro, bromo, flúor o yodo; preferiblemente cloro, bromo o flúor,

preferentemente cloro;

- un grupo de fórmula  $-(O)_p$ alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 6 átomos de carbono y p representa 0 o 1;

- 5
- un grupo hidroxilo;
  - un grupo alqueno que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, y que comprende al menos un doble enlace;
  - un grupo trifluoroalquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente trifluorometilo.

10 7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que en los compuestos de fórmula (I) y (III)  $R^2$  se selecciona de:

- Un grupo alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado;
- Un grupo alqueno que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, y que comprende al menos un doble enlace;
- Un grupo arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, no sustituido o sustituido, especialmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre:

- 20
- un átomo de halógeno elegido entre cloro, bromo, flúor o yodo; preferiblemente cloro, bromo o flúor;
  - un grupo hidroxilo;
  - un grupo de fórmula  $-(O)_q$ alquilo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 6 átomos de carbono y q representa 0 o 1;
  - un grupo alqueno que comprende de 1 a 15 átomos de carbono, lineal o ramificado, y que comprende al menos un doble enlace;
- 25
- un grupo trifluoroalquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, lineal o ramificado, preferiblemente trifluorometilo.

8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que X es yodo.

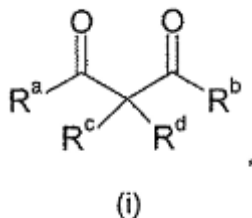
30 9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 en el que el catalizador se selecciona de entre cobre metálico, óxidos de cobre (I) o cobre (II), hidróxidos de cobre (I) o cobre (II), sales inorgánicas u orgánicas de cobre (I) o cobre (II) y complejos de cobre (I) o cobre (II) con ligandos, o mezclas de los mismos.

10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, llevado a cabo en presencia de un disolvente seleccionado de dioxano y terc-butanol.

35

11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el ligando se selecciona de entre:

40 - Diketonas, en particular de fórmula (i)



en la que:

- 45
- $R^a$  y  $R^b$ , idénticos o diferentes, representan una cadena alquilo, lineal o ramificada en  $C_1$  a  $C_{10}$ , o un radical arilo en  $C_6$  a  $C_{10}$ ;
  - $R^c$  y  $R^d$ , representan un átomo de hidrógeno; o
  - $R^a$  o  $R^b$ , formado con el grupo  $C(O)$  que los lleva y con uno de  $R^c$  o  $R^d$  un carbociclo de 6 miembros; o
- 50

- Diaminas de fórmula (ii)



5 donde:

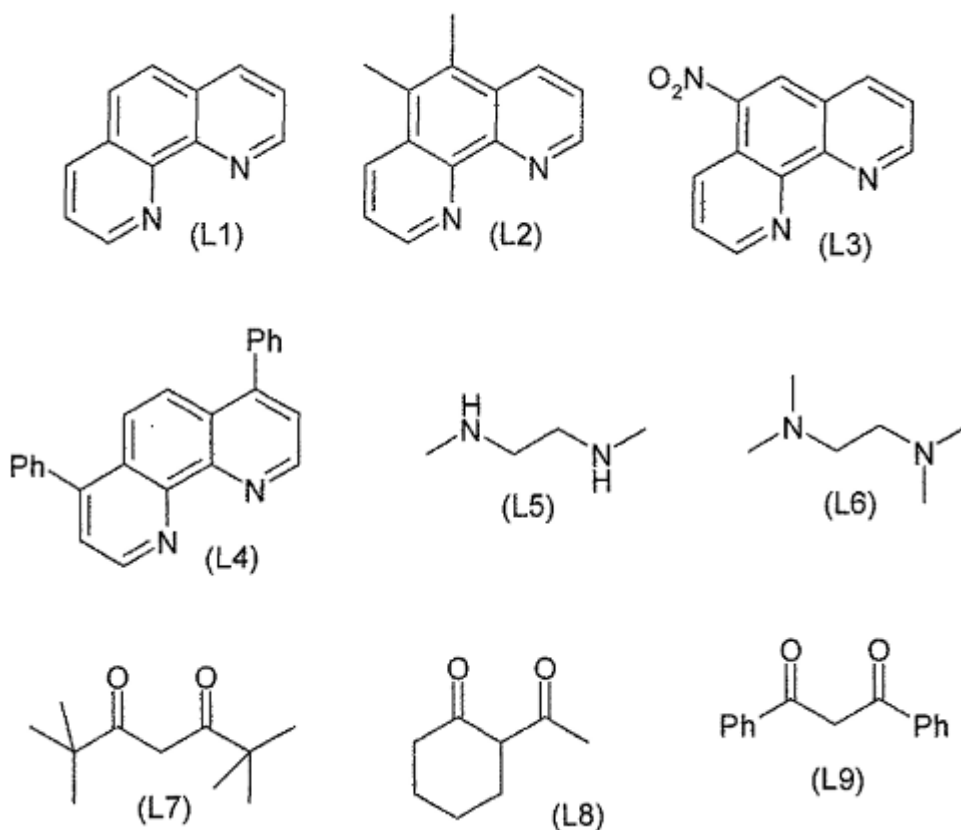
- $\text{R}^e$ ,  $\text{R}^f$ ,  $\text{R}^g$ ,  $\text{RH}$ , idénticos o diferentes entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_{10}$ ;
- $r$  representa un número entero que va de 1 a 10; o

10

- Compuestos aromáticos policíclicos que comprenden al menos dos heteroátomos, no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos alquilo en  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_{10}$ , grupo  $\text{NO}_2$ , un grupo arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono.

12. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el ligando se selecciona a

15 partir de compuestos de la fórmula:



13. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la base se selecciona  
20 entre:

- Alcoolatos alcalinos o alcalinotérreos de fórmula  $(\text{M}^1(\text{OR})_s)$ ; y/o
- Fosfatos alcalinos o alcalinotérreos de fórmula  $(\text{M}^1_t(\text{OH})_u(\text{PO}_4)_v)$ ; y/o
- Carbonatos alcalinos o alcalinotérreos de la fórmula  $(\text{M}^1_w(\text{CO}_3)_y)$ ,

25 - o mezclas de los mismos

en las que  $\text{M}^1$  representa Li, Na, K, Rb, Cs, Fr, Be, Mg, Ca, Sr, Ba o Ra;  $s$  representa 1 o 2;  $\text{R}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, bencilo y arilo;  $t$  representa un número entero de 1 a 10;  $u$  representa un número

entero de 0 a 2; v representa un número entero de 1 a 10; w representa un número entero de 1 a 10; y representa un número entero que va de 1 a 10.

14. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13, llevado a cabo a una temperatura que va de 50 a 200 °C.

15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 14 en el que la cantidad molar de catalizador es de 0,001 a 100% con relación a los moles del compuesto de fórmula (II), preferiblemente de 0,001 a 50%, más preferiblemente de 0,01 a 25%, por ejemplo 1 a 20%.

10

16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, en donde

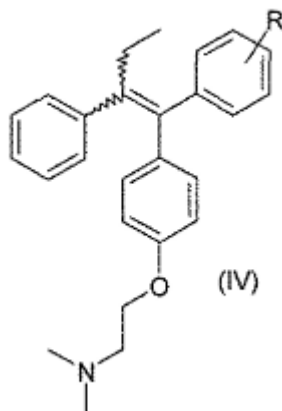
- La relación molar ligando/catalizador es de 0,5 a 100. y/o

- La relación molar del compuesto de fórmula (III)/compuesto de fórmula (II) es de 0,5 a 10; y/o

15 - La cantidad molar de base es de 0,2 a 4 equivalentes con respecto a la cantidad molar de compuesto de fórmula (II).

17. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IV) que comprende la implementación del procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3 y 6 a 16

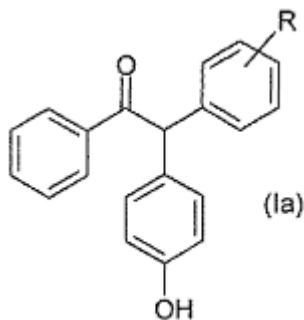
20



en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo.

25 18. Procedimiento de la reivindicación 17 que comprende las etapas de:

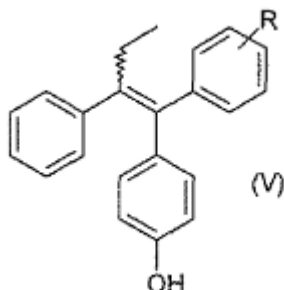
a) preparación de un compuesto de fórmula (Ia) que comprende la implementación del procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3 y 6 a 16;



30

en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

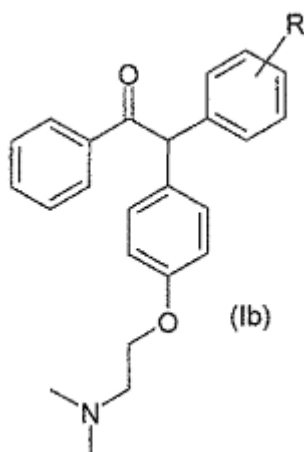
b) la reacción del compuesto de fórmula (Ia) con EtMgBr para obtener el compuesto de fórmula (V)



5 c) la reacción del compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula  $Y-(CH_2)_2N(Me)_2$  en la que Y representa un átomo de halógeno para obtener el compuesto de fórmula (IV) según la reivindicación 17.

19. Procedimiento de la reivindicación 18 que comprende las etapas de:

10 a) preparación de un compuesto de fórmula (Ib) que comprende la implementación del procedimiento de creación de un enlace C-C según una de las reivindicaciones 1 a 3 y 6 a 16, en presencia de un compuesto de fórmula  $Y-C_6H_4-O-(CH_2)_2N(Me)_2$  en la que Y representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro;



15 en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

b) reacción del compuesto de fórmula (Ib) con EtMgBr para obtener el compuesto de fórmula (IV), seguido de una reacción de eliminación con ácido clorhídrico y de la isomerización con terc-butanoato de metilo en DMSO.