

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 989**

51 Int. Cl.:

C25B 3/02 (2006.01)

C25B 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.02.2014 PCT/EP2014/053231**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO2014135371**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2014 E 14705353 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2964810**

54 Título: **Procedimiento electroquímico para el acoplamiento de fenol con anilina**

30 Prioridad:

07.03.2013 DE 102013203869
07.02.2014 DE 102014202274

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.06.2017

73 Titular/es:

EVONIK DEGUSSA GMBH (100.0%)
Rellinghauser Strasse 1-11
45128 Essen, DE

72 Inventor/es:

DYBALLA, KATRIN MARIE;
FRANKE, ROBERT;
FRIDAG, DIRK;
WALDVOGEL, SIEGFRIED R. y
ELSLER, BERND

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 614 989 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 electroquímico para el acoplamiento de fenol con anilina

La siguiente invención se refiere a un procedimiento electroquímico para el acoplamiento de fenol y anilina.

5 Los términos anilinas y fenoles se utilizan en esta solicitud como término genérico y comprenden, por lo tanto, también aminoarilos sustituidos, así como hidroxiarilos sustituidos.

10 El acoplamiento cruzado directo de derivados de fenol y anilina no protegidos es conocido hasta ahora sólo por una vía orgánica clásica y para muy pocos ejemplos. Aquí se utilizaron particularmente cantidades supraestequiométricas de agentes de oxidación inorgánicos tales como Cu(II) (véase: : M. Smrcina, M. Lorenc, V. Hanus, P. Kocovsky, *Synlett*, **1991**, *4*, 231, M. Smrcina, S. Vyskocil, B. Maca, M. Polasek, T. A. Claxton, A. P. Abbott, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2156, M. Smrcina, M. Lorenc, V. Hanus, P. Sedmera, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 191, M. Smrcina, J. Polakova, S. Vyskocil, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4534) o Fe(III) (véase: K. Ding, Q. Xu, Y. Wang, J. Liu, Z. Yu, B. Du, Y. Wu, H. Koshima, T. Matsuura, *Chem. Commun.* **1997**, *7*, 693, S. Vyskocil, M. Smrcina, M. Lorenc, P. Kocovsky, V. Hanus, M. Polasek, *Chem. Commun.* **1998**, *5*, 585).

15 En raros casos, el acoplamiento cruzado se consigue mediante oxígeno como agente oxidante con el uso de catalizadores de vanadio tal como en S.-W. Hon, C.-H. Li, J.-H. Kuo, N. B. Barhate, Y.-H. Liu, Y. Wang, C.-T. Chen, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 869.

20 Otras vías de síntesis comprendían la protección del grupo amino frente al acoplamiento cruzado oxidativo con catalizadores de metales de transición o la introducción posterior de estos grupos funcionales en la estructura de biarilo (véase, R. A. Singer, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Letters*, **1999**, *40*, 1095, K. Körber, W. Tang, X. Hu, X. Zhang, *Tetrahedron Letters*, **2002**, *43*, 7163, E. P. Studentsov, O. V. Piskunova, A. N. Skvortsov, N. K. Skvortsov, *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, *79*, 962, D. Sälinger, R. Brückner, *Synlett*, **2009**, *1*, 109).

25 Un gran inconveniente de los métodos arriba mencionados para el acoplamiento cruzado de fenol-anilina es la frecuente necesidad de disolventes secos y de la exclusión del aire. Además, a menudo se utilizan grandes cantidades de agentes oxidantes, en parte venenosos. Durante la reacción aparecen a menudo productos secundarios tóxicos que deben ser separados de manera compleja del producto deseado y deben ser eliminados de manera costosa. Mediante materias primas cada vez más escasas (p. ej., boro y bromo en el caso del acoplamiento cruzado catalizado por metales de transición) y la relevancia creciente de la protección del medio ambiente, aumenta el precio de transformaciones de este tipo. Ante todo, en el caso del uso de secuencias de varias etapas, es necesario un cambio de distintos disolventes.

30 Un problema que se manifiesta en el caso del acoplamiento electroquímico de diferentes moléculas es que los participantes en la reacción tienen, por norma general, diferentes potenciales de oxidación E_{Ox} . Esto tiene como consecuencia que la molécula con el potencial de oxidación más bajo tiene un mayor empeño de entregar un electrón (e^-) al ánodo y un ion H^+ a, p. ej., el disolvente que la molécula con el potencial de oxidación más alto. El potencial de oxidación E_{Ox} se puede calcular a través de la ecuación de Nernst:

35
$$E_{Ox} = E^{\circ} + (0,059/n) * \lg([Ox]/[Red])$$

E_{Ox} : potencial del electrodo para la reacción de oxidación (= potencial de oxidación)

E° : potencial del electrodo estándar

n : número de electrones transmitidos

$[Ox]$: concentración de la forma oxidada

40 $[Red]$: concentración de la forma reducida

Si los procedimientos mencionados arriba en la bibliografía se aplicaran a dos sustratos diferentes, esto tendría como consecuencia de que se formarían predominantemente radicales de la molécula que tienen un potencial de oxidación más bajo y ésta reaccionaría entonces consigo misma. Como producto principal claramente predominante se obtendría, por lo tanto, un producto que se ha formado a partir de dos sustratos iguales.

45 Este problema no se manifiesta en el caso del acoplamiento de moléculas idénticas.

Kirste et al., J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 3571 y el documento US 2012/0080320 A1 dan a conocer procedimientos de acoplamiento electroquímicos.

La misión de la presente invención consistía en proporcionar un procedimiento electroquímico en el que se puedan acoplar entre sí anilinas y fenoles y se pueda renunciar a síntesis de varias etapas utilizando reactivos metálicos.

5 El problema se resuelve mediante un procedimiento de acuerdo con la invención.

Procedimiento electroquímico (no conforme a la invención) para el acoplamiento de fenol con anilina que comprende las etapas de procedimiento:

- a') introducción de un disolvente o de una mezcla de disolventes así como de una sal conductora en un recipiente de reacción,
 10 b') adición al recipiente de reacción de un fenol con un potencial de oxidación $E_{Ox} 1$,
 c') adición al recipiente de reacción de una anilina con un potencial de oxidación $E_{Ox} 2$, cumpliéndose:

$$E_{Ox2} > E_{Ox1} \text{ y } E_{Ox2} - E_{Ox1} = \Delta E,$$

- en donde la anilina se añade en exceso con respecto al fenol,
 y el disolvente o la mezcla de disolventes se elige de manera que ΔE se encuentre en el intervalo de 10 mV a 450
 15 mV,
 d') incorporación de dos electrodos en la disolución de reacción,
 e') aplicación de una tensión a los electrodos,
 f') acoplamiento del fenol y de la anilina.

Las etapas de procedimiento a') a c') pueden tener lugar en este caso en una secuencia arbitraria.

20 Procedimiento electroquímico (conforme a la invención) para el acoplamiento de fenol con anilina que comprende las etapas de procedimiento:

- a") introducción de un disolvente o de una mezcla de disolventes así como de una sal conductora en un recipiente de reacción,
 b") adición al recipiente de reacción de una anilina con un potencial de oxidación $E_{Ox} 1$,
 25 c") adición al recipiente de reacción de un fenol con un potencial de oxidación $E_{Ox} 2$, cumpliéndose:

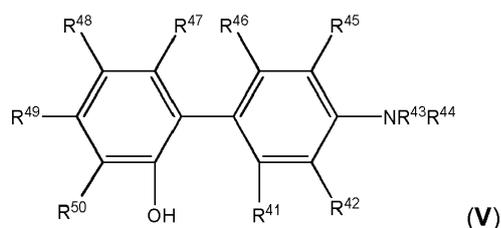
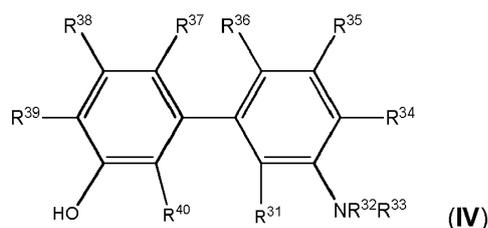
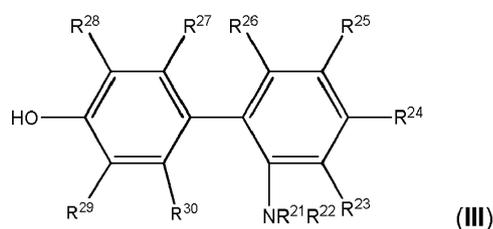
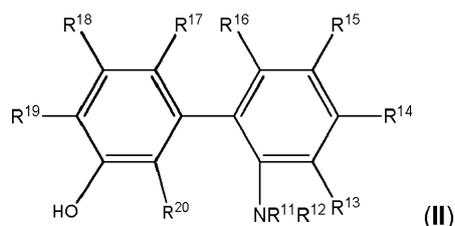
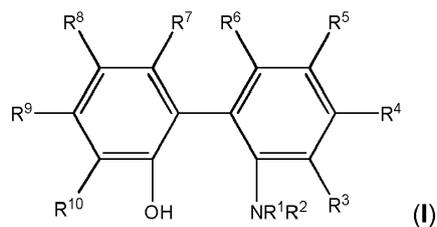
$$E_{Ox2} > E_{Ox1} \text{ y } E_{Ox2} - E_{Ox1} = \Delta E,$$

- en donde el fenol se añade en exceso con respecto a la anilina,
 y el disolvente o la mezcla de disolventes se elige de manera que ΔE se encuentre en el intervalo de 10 mV a 450
 30 mV,
 d") incorporación de dos electrodos en la disolución de reacción,
 e") aplicación de una tensión a los electrodos,
 f") acoplamiento del fenol y de la anilina.

Las etapas de procedimiento a") a c") pueden tener lugar en este caso en una secuencia arbitraria.

35 Mediante tratamiento electroquímico se acoplan fenoles con anilinas, y se preparan los correspondientes productos, sin que tengan que añadirse agentes oxidantes orgánicos, que trabajarse bajo la exclusión de la humedad o que mantenerse condiciones de reacción. Mediante este método directo del acoplamiento C,C, se abre una alternativa económica y no contaminante a las rutas de síntesis orgánicas clásicas de varias etapas hasta ahora existentes.

Los compuestos conforme a una de las fórmulas generales (I) a (V) se pueden preparar con el procedimiento descrito:



- 10 en donde los sustituyentes R¹ a R⁵⁰, independientemente uno de otro, se eligen del grupo de hidrógeno, hidroxil-, alquilo (C₁-C₁₂), heteroalquilo (C₁-C₁₂), arilo (C₄-C₁₄), aril (C₄-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₂), aril (C₄-C₁₄)-O-alquilo (C₁-C₁₂), heteroarilo (C₃-C₁₄), heteroaril (C₃-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₂), cicloalquilo (C₃-C₁₂), cicloalquil (C₃-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₂), heterocicloalquilo (C₃-C₁₂), heterocicloalquil (C₃-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₂), O-alquilo (C₁-C₁₂), O-heteroalquilo (C₁-C₁₂), O-arilo (C₄-C₁₄), O-aril (C₄-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₄), O-heteroarilo (C₃-C₁₄), O-heteroaril (C₃-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₄), O-cicloalquilo (C₃-C₁₂), O-cicloalquil (C₃-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₂), O-heterocicloalquilo (C₃-C₁₂), O-heterocicloalquil (C₃-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₂), halógenos, S-alquilo (C₁-C₁₂), S-heteroalquilo (C₁-C₁₂), S-arilo (C₄-C₁₄), S-aril (C₄-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₄), S-heteroarilo (C₃-C₁₄), S-heteroaril (C₃-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₄), S-cicloalquilo (C₃-C₁₂), S-cicloalquil (C₃-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₂), S-heterocicloalquilo (C₃-C₁₂), acilo (C₁-C₁₂), aroilo (C₄-C₁₄), aroil (C₄-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₄), heteroarilo (C₃-C₁₄), dialquil (C₁-C₁₄)-fosforilo, diaril (C₄-C₁₄)-fosforilo, alquil (C₃-C₁₂)-sulfonilo, cicloalquil (C₃-C₁₂)-sulfonilo, aril (C₄-C₁₂)-sulfonilo, alquil (C₁-C₁₂)-aril (C₄-C₁₂)-sulfonilo, heteroaril (C₃-C₁₂)-sulfonilo, (C=O)O-alquilo (C₁-C₁₂), (C=O)O-heteroalquilo (C₁-C₁₂), (C=O)O-arilo (C₄-C₁₄),
 15 en donde los grupos alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo mencionados están sustituidos opcionalmente una o varias veces.

Alquilo representa un radical alifático no ramificado o ramificado.

Arilo representa radicales (hidrocarbonados) aromáticos, preferiblemente con hasta 14 átomos de C, p. ej., fenil- (C₆H₅-), naftil-(C₁₀H₇-), antril-(C₁₄H₉-), preferiblemente fenilo.

5 Cicloalquilo representa hidrocarburos cíclicos saturados que exclusivamente contienen átomos de carbono en el anillo.

Heteroalquilo representa un radical alifático no ramificado o ramificado que puede contener uno a cuatro, preferiblemente uno o dos heteroátomos elegidos del grupo consistente en N, O, S y N sustituido.

10 Heteroarilo representa un radical arilo en que uno a cuatro, preferiblemente uno o dos átomos de carbono pueden estar reemplazados por heteroátomos elegidos del grupo consistente en N, O, S y N sustituido, pudiendo ser el radical heteroarilo también parte de una estructura de anillo condensada mayor.

Heterocicloalquilo representa hidrocarburos cíclicos saturados que pueden contener uno a cuatro, preferiblemente uno o dos heteroátomos elegidos del grupo consistente en N, O, S y N sustituido.

15 Por radical heteroarilo, que puede ser parte de una estructura de anillo condensada, se entienden preferiblemente sistemas en los que se forman cinco o seis anillos condensados, p. ej., benzofurano, isobenzofurano, indol, isoindol, benzotiofeno, benzo(c)tiofeno, bencimidazol, purina, indazol, benzoxazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, acridina.

20 Los N sustituidos mencionados pueden estar sustituidos una vez, los grupos alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera particularmente preferida una, dos o tres veces, con radicales elegidos del grupo consistente en hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₄), heteroalquilo (C₁-C₁₄), arilo (C₄-C₁₄), aril (C₄-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₄), heteroarilo (C₃-C₁₄), heteroaril (C₃-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₄), cicloalquilo (C₃-C₁₂), cicloalquil (C₃-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₄), heterocicloalquilo (C₃-C₁₂), heterocicloalquil (C₃-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₄), CF₃, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), haloalquilo (C₁-C₁₀), hidroxil, alcoxi (C₁-C₁₄), ariloxi (C₄-C₁₄), O-alquil (C₁-C₁₄)-arilo (C₄-C₁₄), heteroariloxi (C₃-C₁₄), N(alquilo (C₁-C₁₄))₂, N(arilo (C₄-C₁₄))₂, N(alquil (C₁-C₁₄)-arilo (C₄-C₁₄)), en donde alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo tienen los significados antes mencionados.

25 En una forma de realización, R¹, R², R¹¹, R¹², R²¹, R²², R³², R³³, R⁴³, R⁴⁴ se eligen de: -H, y/o uno de los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis de P.G.M. Wuts y T.W. Greene, 4ª edición, Wiley Interscience, 2007, págs. 696-926 para funciones amino.

30 En una forma de realización, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰ se eligen: del grupo de hidrógeno, hidroxil-, alquilo (C₁-C₁₂), heteroalquilo (C₁-C₁₂), arilo (C₄-C₁₄), aril (C₄-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₂), O-alquilo (C₁-C₁₂), O-heteroalquilo (C₁-C₁₂), O-arilo (C₄-C₁₄), O-aril (C₄-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₄), O-heteroarilo (C₃-C₁₄), O-heteroaril (C₃-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₄), O-cicloalquilo (C₃-C₁₂), O-cicloalquil (C₃-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₂), O-heterocicloalquilo (C₃-C₁₂), O-heterocicloalquil (C₃-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₂), S-alquilo (C₁-C₁₂), S-arilo (C₄-C₁₄), halógenos,

35 en donde los grupos alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo mencionados están sustituidos opcionalmente una o varias veces.

En una forma de realización, R¹, R², R¹¹, R¹², R²¹, R²², R³², R³³, R⁴³, R⁴⁴ se eligen de: -H, acilo (C₁-C₁₂).

40 En una forma de realización, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰ se eligen: del grupo de hidrógeno, hidroxil-, alquilo (C₁-C₁₂), arilo (C₄-C₁₄), O-alquilo (C₁-C₁₂), O-heteroalquilo (C₁-C₁₂), O-arilo (C₄-C₁₄), O-cicloalquilo (C₃-C₁₂), S-alquilo (C₁-C₁₂), S-arilo (C₄-C₁₄), halógenos,

en donde los grupos alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo mencionados están sustituidos opcionalmente una o varias veces.

45 El procedimiento puede llevarse a cabo en diferentes electrodos de carbono (carbono vítreo, diamante dotado de boro, grafitos, fibras de carbono, nanotubos, entre otros), electrodos de óxidos de metales y de metales. En este caso, se aplican densidades de corriente en el intervalo de 1-50 mA/cm².

El tratamiento y la obtención de los biarilos son sencillos y tienen lugar después de finalizar la reacción según métodos de separación generalmente habituales. Primeramente, la disolución de electrolito se destila una vez y los distintos compuestos se obtienen por separado en forma de diferentes fracciones. Una purificación ulterior puede tener lugar, por ejemplo, mediante cristalización, destilación, sublimación o por cromatografía.

- 5 La electrolisis se lleva a cabo en las celdas de electrolisis habituales, conocidas por el experto en la materia. Células de electrolisis adecuadas son conocidas por el experto en la materia.

Un aspecto parcial de la invención consiste en poder controlar el rendimiento de la reacción a través de la diferencia de los potenciales de oxidación (ΔE) de los dos sustratos.

- 10 Con el procedimiento de acuerdo con la invención se resuelve el problema mencionado al comienzo. Para una realización eficiente de la reacción son necesarias dos condiciones de reacción:
 - el sustrato con el potencial de oxidación más alto debe ser añadido en exceso, y
 - la diferencia de los dos potenciales de oxidación (ΔE) debe encontrarse en un intervalo determinado.

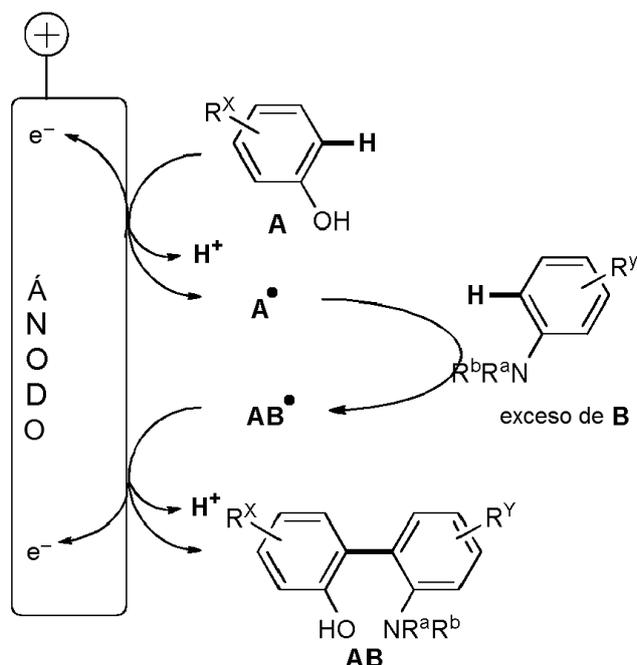
- 15 Para el procedimiento de acuerdo con la invención no es absolutamente necesario el conocimiento de los potenciales de oxidación absolutos de los fenoles y las anilinas. Es suficiente con conocer la diferencia de los dos potenciales de oxidación entre sí.

Otro aspecto parcial de la invención es que la diferencia de los potenciales de oxidación (ΔE) se puede influir a través de los disolventes o bien mezclas de disolventes utilizados.

Así, la diferencia de los dos potenciales de oxidación (ΔE) puede desplazarse al intervalo deseado mediante la elección adecuada del disolvente/mezcla de disolventes.

- 20 Si se parte de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP) como disolvente base, entonces una (ΔE) demasiado pequeña puede aumentarse, por ejemplo, mediante la adición de alcohol. Una (ΔE) demasiado grande, por el contrario, puede reducirse mediante la adición de agua.

En el siguiente esquema se representa la secuencia de la reacción:



- 25 En los disolventes mencionados se posibilita la oxidación selectiva de un componente fenol **A** que está en condiciones, por la elevada reactividad de las especies de radicales formadas, de atacar nucleófilamente al

componente **B**. Los primeros potenciales de oxidación de ambas sustancias parecen en este caso ser determinantes para el éxito de la reacción. Mediante la adición preestablecida de aditivos práticos tales como MeOH o agua al electrolito, puede posibilitarse un desplazamiento precisamente de estos potenciales de oxidación. Así, se pueden controlar el rendimiento y la selectividad de esta reacción.

- 5 Con ayuda del procedimiento de acuerdo con la invención, pueden prepararse electroquímicamente por vez primera biarilos, que disponen de funciones hidroxilo y amino y se pudo renunciar a síntesis de varias etapas utilizando reactivos metálicos.

Para el caso de que la anilina posea el potencial de oxidación más elevado (no conforme a la invención), en una variante del procedimiento la anilina se emplea con respecto al fenol al menos en la cantidad doble.

- 10 Para el caso de que la anilina posea el potencial de oxidación más elevado (no conforme a la invención), en una variante del procedimiento la relación de fenol a anilina se encuentra en el intervalo de 1:2 a 1:4.

Para el caso de que el fenol posea el potencial de oxidación más elevado, en una variante del procedimiento el fenol se emplea al menos en la cantidad doble con respecto a la anilina.

- 15 Para el caso de que el fenol posea el potencial de oxidación más elevado, en una variante del procedimiento la relación de anilina a fenol se encuentra en el intervalo de 1:2 a 1:4.

En una variante del procedimiento, la sal conductora se elige del grupo de sales de metales alcalinos, alcalinotérreos, de tetra(alquil C₁-C₆)-amonio, de 1,3-di(alquil C₁-C₆)imidazolio o de tetra(alquil C₁-C₆)-fosfonio.

- 20 En una variante del procedimiento, los contraiones de las sales conductoras se eligen del grupo de sulfato, hidrógeno-sulfato, alquilsulfatos, arilsulfatos, alquilsulfonatos, arilsulfonatos, haluros, fosfatos, carbonatos, alquilfosfatos, alquilcarbonatos, nitrato, tetrafluoroborato, hexafluorofosfato, hexafluorosilicato, fluoruro y perclorato.

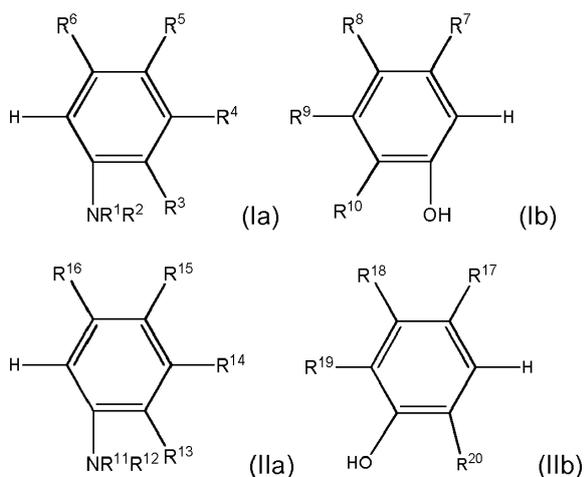
En una variante del procedimiento, la sal conductora se elige de sales de tetra(alquil C₁-C₆)-amonio y el contraión se elige de sulfato, alquilsulfato, arilsulfato.

En una variante del procedimiento, la disolución de reacción está exenta de compuestos fluorados.

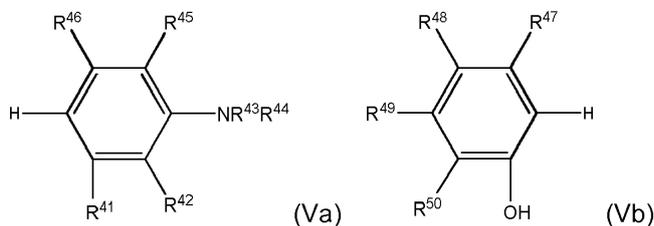
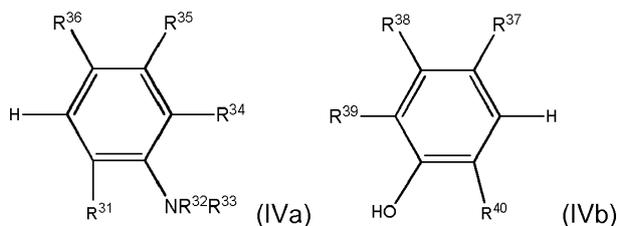
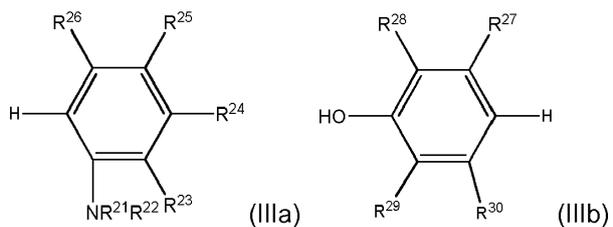
En una variante del procedimiento, la disolución de reacción está exenta de metales de transición.

- 25 En una variante del procedimiento, la disolución de reacción está exenta de oxidantes orgánicos.

En una variante del procedimiento, el fenol y la anilina se eligen de: **Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb:**



30



5

en donde los sustituyentes R^1 a R^{50} , independientemente uno de otro, se eligen del grupo de hidrógeno, hidroxil-, alquilo (C_1-C_{12}), heteroalquilo (C_1-C_{12}), arilo (C_4-C_{14}), aril (C_4-C_{14})-alquilo (C_1-C_{12}), aril (C_4-C_{14})-O-alquilo (C_1-C_{12}), heteroarilo (C_3-C_{14}), heteroaril (C_3-C_{14})-alquilo (C_1-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_{12}), cicloalquil (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), heterocicloalquilo (C_3-C_{12}), heterocicloalquil (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), O-alquilo (C_1-C_{12}), O-heteroalquilo (C_1-C_{12}), O-arilo (C_4-C_{14}), O-aril (C_4-C_{14})-alquilo (C_1-C_{14}), O-heteroarilo (C_3-C_{14}), O-heteroaril (C_3-C_{14})-alquilo (C_1-C_{14}), O-cicloalquilo (C_3-C_{12}), O-cicloalquil (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), O-heterocicloalquilo (C_3-C_{12}), O-heterocicloalquil (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), halógenos, S-alquilo (C_1-C_{12}), S-heteroalquilo (C_1-C_{12}), S-arilo (C_4-C_{14}), S-aril (C_4-C_{14})-alquilo (C_1-C_{14}), S-heteroarilo (C_3-C_{14}), S-heteroaril (C_3-C_{14})-alquilo (C_1-C_{14}), S-cicloalquilo (C_3-C_{12}), S-cicloalquil (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), S-heterocicloalquilo (C_3-C_{12}), acilo (C_1-C_{12}), aroilo (C_4-C_{14}), aroil (C_4-C_{14})-alquilo (C_1-C_{14}), heteroarilo (C_3-C_{14}), dialquil (C_1-C_{14})-fosforilo, diaril (C_4-C_{14})-fosforilo, alquil (C_3-C_{12})-sulfonilo, cicloalquil (C_3-C_{12})-sulfonilo, aril (C_4-C_{12})-sulfonilo, alquil (C_1-C_{12})-aril (C_4-C_{12})-sulfonilo, heteroaril (C_3-C_{12})-sulfonilo, (C=O)O-alquilo (C_1-C_{12}), (C=O)O-heteroalquilo (C_1-C_{12}), (C=O)O-arilo (C_4-C_{14}), en donde los grupos alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo mencionados están sustituidos opcionalmente una o varias veces.

20 Alquilo representa un radical alifático no ramificado o ramificado.

Arilo representa radicales (hidrocarbonados) aromáticos, preferiblemente con hasta 14 átomos de C, p. ej., fenil- ($C_6H_5^-$), naftil- ($C_{10}H_7^-$), antril- ($C_{14}H_9^-$), preferiblemente fenilo.

Cicloalquilo representa hidrocarburos cíclicos saturados que exclusivamente contienen átomos de carbono en el anillo.

25 Heteroalquilo representa un radical alifático no ramificado o ramificado que puede contener uno a cuatro, preferiblemente uno o dos heteroátomos elegidos del grupo consistente en N, O, S y N sustituido.

Heteroarilo representa un radical arilo en que uno a cuatro, preferiblemente uno o dos átomos de carbono pueden estar reemplazados por heteroátomos elegidos del grupo consistente en N, O, S y N sustituido, pudiendo ser el radical heteroarilo también parte de una estructura de anillo condensada mayor.

30 Heterocicloalquilo representa hidrocarburos cíclicos saturados que pueden contener uno a cuatro, preferiblemente uno o dos heteroátomos elegidos del grupo consistente en N, O, S y N sustituido.

Por radical heteroarilo, que puede ser parte de una estructura de anillo condensada, se entienden preferiblemente sistemas en los que se forman cinco o seis anillos condensados, p. ej., benzofurano, isobenzofurano, indol, isoindol, benzotiofeno, benzo(c)tiofeno, bencimidazol, purina, indazol, benzoxazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, acridina.

- 5 Los N sustituidos mencionados pueden estar sustituidos una vez, los grupos alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera particularmente preferida una, dos o tres veces, con radicales elegidos del grupo consistente en hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₄), heteroalquilo (C₁-C₁₄), arilo (C₄-C₁₄), aril (C₄-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₄), heteroarilo (C₃-C₁₄), heteroaril (C₃-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₄), cicloalquilo (C₃-C₁₂), cicloalquil (C₃-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₄), heterocicloalquilo (C₃-C₁₂), heterocicloalquil (C₃-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₄), CF₃, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), haloalquilo (C₁-C₁₀), hidroxil, alcoxi (C₁-C₁₄), ariloxi (C₄-C₁₄), O-alquil (C₁-C₁₄)-arilo (C₄-C₁₄), heteroariloxi (C₃-C₁₄), N(alquilo (C₁-C₁₄))₂, N(arilo (C₄-C₁₄))₂, N(alquil (C₁-C₁₄)-arilo (C₄-C₁₄)), en donde alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo tienen los significados antes mencionados.

- 15 En una forma de realización, R¹, R², R¹¹, R¹², R²¹, R²², R³², R³³, R⁴³, R⁴⁴ se eligen de: -H, y/o uno de los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis de P.G.M. Wuts y T.W. Greene, 4ª edición, Wiley Interscience, 2007, págs. 696-926 para funciones amino.

- 20 En una forma de realización, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰ se eligen: del grupo de hidrógeno, hidroxil-, alquilo (C₁-C₁₂), heteroalquilo (C₁-C₁₂), arilo (C₄-C₁₄), aril (C₄-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₂), O-alquilo (C₁-C₁₂), O-heteroalquilo (C₁-C₁₂), O-arilo (C₄-C₁₄), O-aril (C₄-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₄), O-heteroarilo (C₃-C₁₄), O-heteroaril (C₃-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₄), O-cicloalquilo (C₃-C₁₂), O-cicloalquil (C₃-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₂), O-heterocicloalquilo (C₃-C₁₂), O-heterocicloalquil (C₃-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₂), S-alquilo (C₁-C₁₂), S-arilo (C₄-C₁₄), halógenos, en donde los grupos alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo mencionados están sustituidos opcionalmente una o varias veces.

- 25 En una forma de realización, R¹, R², R¹¹, R¹², R²¹, R²², R³², R³³, R⁴³, R⁴⁴ se eligen de: -H y/o acilo (C₁-C₁₂).

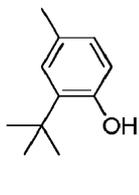
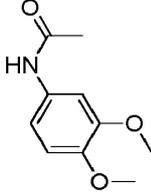
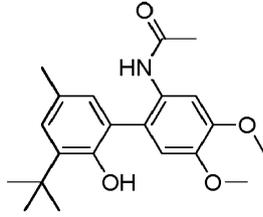
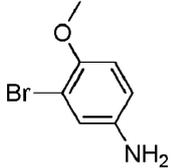
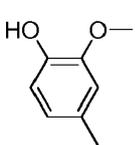
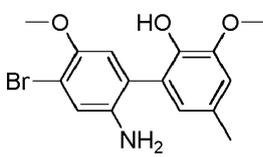
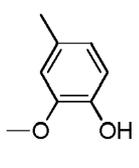
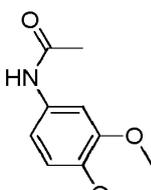
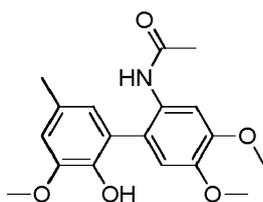
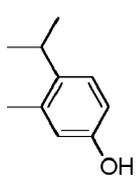
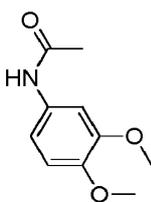
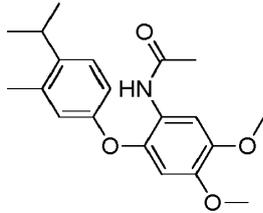
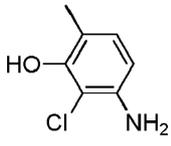
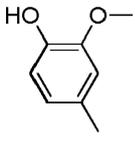
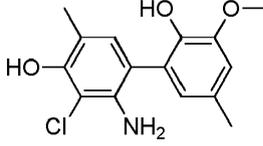
- 30 En una forma de realización, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰ se eligen: del grupo de hidrógeno, hidroxil-, alquilo (C₁-C₁₂), arilo (C₄-C₁₄), O-alquilo (C₁-C₁₂), O-heteroalquilo (C₁-C₁₂), O-arilo (C₄-C₁₄), O-cicloalquilo (C₃-C₁₂), S-alquilo (C₁-C₁₂), S-arilo (C₄-C₁₄), halógenos, en donde los grupos alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo mencionados están sustituidos opcionalmente una o varias veces.

En este caso, son posibles las siguientes combinaciones:

Anilina	Ia	IIa	IIIa	IVa	Va
Fenol	Ib	IIb	IIIb	IVb	Vb

- 35 En lo que sigue, se explica con mayor detalle la invención con ayuda de ejemplos de realización (fenol en exceso), ejemplos comparativos (anilina en exceso) y las figuras.

Tabla 1:

Componente 1	Componente 2	Producto	Rendimiento (aislado) ^a	Selectividad (AB:BB) ^b
			33%	>100:1
			10%	>100:1
			14%	3:1
			18%	>100:1
			21%	30:1

Parámetros de la electrolisis: n (componente 1) = 5 mmol, n (componente 2) = 15 mmol, sal conductora: MTBS, c(MTBS) = 0,09 M, V(disolvente) = 33 mL, disolvente: HFIP

Material del electrodo: carbono vítreo, $j = 2,8 \text{ mA/cm}^2$, $T = 50^\circ\text{C}$, $Q = 2 F \cdot n$ (componente 1).

5 La electrolisis tiene lugar de forma galvanostática.

^a: rendimiento aislado referido a n (componente 1);

^b: determinado a través de GC. AB: producto de acoplamiento cruzado, BB: producto de homoacoplamiento.

Prescripciones generales de trabajo**Voltametría cíclica (CV)**

5 Se utilizó un aparato VA-Stand Metrohm 663 VA, equipado con un potencióstato μ Autolab tipo III (Metrohm AG, Herisau, Suiza). *WE*: electrodo de carbono vítreo, diámetro de 2 mm; *AE*: varilla de carbono vítreo; *RE*: Ag/AgCl en LiCl/EtOH saturado. Disolvente: HFIP + 0-25% v/v de MeOH. Criterio de oxidación: $j = 0,1 \text{ mA/cm}^2$, $v = 50 \text{ mV/s}$, $T = 20^\circ\text{C}$.

Mezcladura a fondo durante la medición. c (derivado de anilina) = 151 mM, sal conductora: $\text{Et}_3\text{NMe O}_3\text{SOME}$ (MTES), $c(\text{MTES}) = 0,09 \text{ M}$.

Cromatografía

10 Las separaciones por cromatografía líquida preparativa a través de "cromatografía de resolución instantánea" se llevaron a cabo con una presión máxima de 1,6 bares en gel de sílice 60 M (0,040-0,063 mm) de la razón social *Machery-Nagel GmbH & Co*, Düren. Las separaciones sin sollicitación de presión se llevaron a cabo en gel de sílice Geduran Si 60 (0,063-0,200 mm) de la razón social *Merck-KGaA*, Darmstadt. Los disolventes utilizados como eluyentes (éster etílico del ácido acético (técnico), ciclohexano (técnico)) se purificaron previamente por destilación en el evaporador rotatorio.

15 Para la cromatografía en capa fina (DC) se utilizaron placas preparadas de PSC de gel de sílice 60 F254 de la razón social *Merck KGaA*, Darmstadt. Los valores R_f se indican en función de la mezcla de diluyentes utilizada. Para la coloración de las placas de DC se utilizó una disolución de cerio-ácido molibdatofosfórico como reactivo de inmersión. Reactivo de cerio-ácido molibdato fosfórico: 5,6 g de ácido molibdatofosfórico, 2,2 g de sulfato de cerio(IV) tetrahidrato y 13,3 g de ácido sulfúrico concentrado en 200 mL de agua.

Cromatografía de gases (GC/GCMS)

25 Los exámenes por cromatografía de gases (GC) de mezclas de productos y sustancias puras tuvieron lugar con ayuda del cromatógrafo de gases GC-2010 de la razón social *Shimadzu*, Japón. Se mide en una columna capilar de cuarzo HP-5 de la razón social *Agilent Technologies*, EE.UU. (longitud: 30 m; diámetro interno: 0,25 mm; grosor de la película de la fase estacionaria unida de forma covalente: 0,25 μm ; gas de soporte: hidrógeno; temperatura del inyector: 250°C; temperatura del detector: 310°C; programa: método "duro": temperatura de inicio 50°C durante 1 min, tasa de caldeo: 15°C/min, temperatura final 290°C durante 8 min). Los espectros de masas por cromatografía de gases (GCMS) de mezclas de productos y sustancias puras se registraron con ayuda del cromatógrafo de gases GC-2010, combinado con el detector de masas GCMS-QP2010 de la razón social *Shimadzu*, Japón. Se mide en una columna capilar de cuarzo HP-1 de la razón social *Agilent Technologies*, EE.UU. (longitud: 30 m; diámetro interno: 0,25 mm; grosor de la película de la fase estacionaria unida de forma covalente: 0,25 μm ; gas de soporte: hidrógeno; temperatura del inyector: 250°C; temperatura del detector: 310°C; programa: método "duro": temperatura de inicio 50°C durante 1 min, tasa de caldeo: 15°C/min, temperatura final 290°C durante 8 min; GCMS: temperatura de la fuente de iones: 200°C).

Puntos de fusión

35 Los puntos de fusión se midieron con ayuda del aparato de determinación de puntos de fusión SG 2000 de la razón social *HW5*, Mainz, y están sin corregir.

Análisis elemental

40 Los análisis elementales se realizaron en el Departamento Analítico del Instituto de Química Orgánica de la Universidad Johannes Gutenberg de Mainz en un aparato Vario EL Cube de la razón social *Foss-Heraeus*, Hanau.

Espectrometría de masas

45 Todas las mediciones por ionización por proyección de electrones (ESI+) se llevaron a cabo en un aparato QT de Ultima 3 de la razón social *Waters Micromasses*, Milford, Massachusetts. Los espectros de masas EI, así como los espectros EI altamente resueltos se midieron en un aparato campo de sector del tipo MAT 95 XL de la razón social *Thermo Finnigan*, Bremen.

Espectroscopía RMN

Los exámenes por espectroscopía RMN se llevaron a cabo en espectrómetros de resonancia de múltiples núcleos del tipo AC 300 o AV II 400 de la razón social *Bruker, Analytische, Messtechnik, Karlsruhe*. Como disolvente se utilizó CDCl₃. Los espectros ¹H y ¹³C se calibraron conforme al contenido residual de disolvente no deuterizado según el *NMR Solvent Data Chart* de la razón social *Cambridge Isotopes Laboratories, EE.UU.* La asociación de las señales ¹H y ¹³C tuvo lugar en parte con ayuda de espectros H,H-COSY, H,H-NOESY, H,C-HSQC y H,C-HMBC. Los desplazamientos químicos se indican como valores δ en ppm. Para las multiplicidades de las señales de RMN se utilizaron las siguientes abreviaturas: s (singlete), bs (singlete ancho), d (dublete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), dd (dublete de doblete), dt (dublete de triplete), tq (triplete de cuartete). Todas las constantes de acoplamiento J se indicaron con el número de los enlaces incluidos en hercios (Hz). La numeración indicada en la asociación de señales corresponde a la numeración indicada en los esquemas de fórmulas que no ha de coincidir con la nomenclatura IUPAC.

AAV1: Prescripción de trabajo para el acoplamiento cruzado electroquímico

2-4 mmol del componente por defecto respectivo se disuelven con 6-12 mmol del segundo componente a acoplar en cada caso en las cantidades indicadas de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP) y MeOH y se hicieron reaccionar en una celda de un vaso de precipitados no dividida con electrodos de carbono vítreo. La electrolisis tiene lugar de forma galvanostática. La reacción se agita y se calienta hasta 50°C con ayuda de un baño de agua. Después de finalizar la electrolisis, el contenido de la celda con HFIP se transfiere a un matraz de cuello redondo de 50 mL y el disolvente se separa bajo presión reducida en el evaporador rotatorio a 50°C y 200-70 mbar. El precursor que no ha reaccionado se retiene mediante destilación de corto recorrido o destilación a través de tubo de bolas (100°C, 10⁻³ mbar).

Material del electrodo

Ánodo: carbono vítreo

Cátodo: carbono vítreo

Condiciones de la electrolisis:

Temperatura [T]: 50°C

Intensidad de corriente [I]: 25 mA

Densidad de corriente [j]: 2,8 mA/cm²

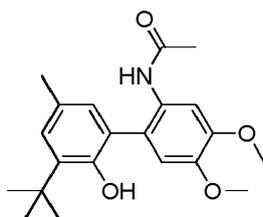
Cantidad de carga [Q]: 2 F (por componente por defecto)

Tensión de bornes [U_{máx}]: 3-5 V

Constitución esquemática de las celdas

En la Figura 3 se reproduce esquemáticamente la estructura de la celda. Esta celda presenta en este caso los siguientes componentes:

- 1°: Soportes de acero noble para electrodos
- 2°: Tapón de Teflon
- 3°: Celda de vaso de precipitado con salida incorporada para la conexión al refrigerador de reflujo
- 4°: bornes de acero noble
- 5°: electrodos de carbono vítreo
- 6°: agitador magnético

N-acetil-2-amino-2'-hidroxi-4,5-dimetoxi-3'-(dimetiletil)-5'-metilbifenilo

La realización de la electrolisis tiene lugar conforme a AAV1 en una celda de vaso de precipitados no dividida con electrodos de carbono vítreo. En ello se disuelven 0,62 g (3,79 mmol, 1,0 equiv.) de 2-(dimetiletil)-4-metilfenol y 2,22 g (11,36 mmol, 3,0 equiv.) de *N*-(3,4-dimetoxifenil)acetamida en 25 mL de HFIP, se añaden 0,77 g de MTBS y el electrolito se transfiere a la celda de electrolisis. El disolvente, así como las cantidades de precursores que no han reaccionado se retiran a presión reducida después de la electrolisis, el producto bruto se purifica en gel de sílice 60 como "cromatografía de resolución instantánea" en el eluyente 4:1 (CH:EE) y el producto se obtiene en forma de un sólido incoloro.

Rendimiento: 447 mg (33%, 1,3 mmol)

GC (método *duro*, HP-5): $t_R = 16,14$ min

$R_f(\text{CH:EE} = 4:1) = 0,17$

$m_p = 182^\circ\text{C}$ (recristalizado en DCM)

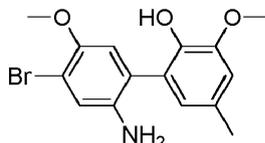
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,43$ (s, 9H), 1,99 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 6,76 (s, 1 H), 6,83 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,14 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H);

$^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 20,95, 24,49, 29,68, 35,01, 56,22, 56,28, 77,16, 106,54, 113,45, 118,74, 124,10, 128,32, 128,97, 129,48, 129,66, 136,89, 146,42, 149,37, 149,40, 168,91$.

HRMS para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ (ESI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$: calc.: 358,2018, enc.: 358,2017

MS (EI, GCMS): $m/z(\%)$: 357 (100) $[\text{M}]^+$, 242 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 315 (50) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}]^+$.

2'-amino-4'-bromo-2-hidroxi-3,5'-dimetoxi-5-metilbifenilo



La realización de la electrolisis tiene lugar conforme a AAV1 en una celda de vaso de precipitados no dividida con electrodos de carbono vítreo. En ello se disuelven 0,43 g (2,15 mmol, 1,0 equiv.) de 4-bromo-3-metoxianilina y 0,89 g (6,45 mmol, 3,0 equiv.) de 4-metilguacajol en 25 mL de HFIP, se añaden 0,77 g de MTBS y el electrolito se transfiere a la celda de electrolisis. El disolvente, así como las cantidades de precursores que no han reaccionado se retiran a presión reducida después de la electrolisis, el producto bruto se purifica en gel de sílice 60 como "cromatografía de resolución instantánea" en el eluyente 9:1 (CH:EE) y el producto se obtiene en forma de un aceite pardo.

Rendimiento: 70 mg (10%, 0,2 mmol)

GC (método *duro*, HP-5): $t_R = 16,82$ min

$R_f(\text{CH:EE} = 4:1) = 0,26$

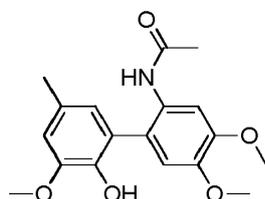
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 2,20$ (s, 3H), 3,34 (bs, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,48 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 6,75 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H);

$^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 20,68, 39,52, 55,81, 55,92, 98,31, 100,90, 111,86, 119,58, 120,97, 123,05, 124,50, 128,16, 134,14, 140,98, 143,99, 147,73, 154,88$.

HRMS para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$ (ESI+) $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calc.: 339,0392, enc.: 339,0390

MS (EI, GCMS): $m/z(\%)$: 339 (100) $[\text{M}]^+$, 337 (100) $[\text{M}]^+$, 320 (12) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 318 (12) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$.

N-acetil-2-amino-2'-hidroxi-5'-metil-2',4,5-trimetoxibifenilo



La realización de la electrolisis tiene lugar conforme a AAV1 en una celda de vaso de precipitados no dividida con electrodos de carbono vítreo. En ello se disuelven 0,52 g (3,79 mmol, 1,0 equiv.) de 4-metilguacajol y 2,22 g (11,37 mmol, 3,0 equiv.) de *N*-(3,4-dimetoxifenil)acetamida en 25 mL de HFIP, se añaden 0,77 g de MTBS y el electrolito se transfiere a la celda de electrolisis. El disolvente, así como las cantidades de precursores que no han reaccionado se retiran a presión reducida después de la electrolisis, el producto bruto se purifica en gel de sílice 60 como

"cromatografía de resolución instantánea" en el eluyente 2:3 (CH:EE) + 1% de AcOH y el producto se obtiene en forma de un aceite viscoso, ligeramente amarillo.

Rendimiento: 173 mg (14%, 0,52 mmol)

GC (método *duro*, HP-5): $t_R = 16,11$ min

5 R_f (CH:EE= 4:1) = 0,26

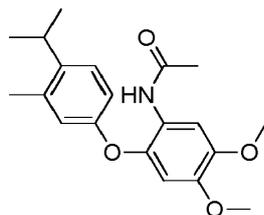
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 2,13$ (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,46 (s, 1 H), 6,64-6,70 (m, 1 H), 6,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,79 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 7,83 (bs, 1 H), 8,07 (s, 1 H);

$^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 21,35, 24,80, 56,01, 56,35, 77,16, 103,27, 105,06, 113,51, 119,03, 121,55, 123,10, 134,57, 139,32, 143,77, 145,07, 145,14, 150,05, 168,34.$

10 HRMS para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ (ESI+) $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calc.: 332,1498, enc.: 332,1499

MS (EI, GCMS): m/z (%): 331 (100) $[\text{M}]^+$, 289 (20) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}]^+$, 318 (12) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}]^+$.

N-acetil-2-amino-3'-metil-4'-(metiletil)-4,5-dimetoxidifeniléter



15 La realización de la electrolisis tiene lugar conforme a AAV1 en una celda de vaso de precipitados no dividida con electrodos de carbono vítreo. En ello se disuelven 0,75 g (5,00 mmol, 1,0 equiv.) de 3-metil-4-(metiletil)fenol y 2,93 g (15,00 mmol, 3,0 equiv.) de N-(3,4-dimetoxifenil)acetamida en 33 mL de HFIP, se añaden 1,02 g de MTBS y el electrolito se transfiere a la celda de electrolisis. El disolvente, así como las cantidades de precursores que no han reaccionado se retiran a presión reducida después de la electrolisis, el producto bruto se purifica en gel de sílice 60 como "cromatografía de resolución instantánea" en el eluyente 3:2 (CH:EE) y el producto se obtiene en forma de un sólido incoloro.

20 Rendimiento: 313 mg (18%, 0,91 mmol)

GC (método *duro*, HP-5): $t_R = 16,38$ min

R_f (CH:EE= 3:2)= 0,26

$m_p = 112^\circ\text{C}$ (recristalizado en CH)

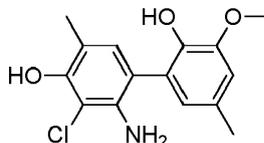
25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,20$ (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,09 (hept, $J = 6,9, 6,9, 6,8, 6,8, 6,8, 6,8$ Hz, 1 H), 3,74 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,52 (s, 1 H), 6,65-6,79 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,10 (s, 1H);

$^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 19,52, 23,43, 24,85, 28,84, 56,32, 56,35, 77,16, 104,23, 104,98, 114,49, 118,50, 123,77, 126,13, 137,07, 137,81, 141,81, 145,33, 145,44, 155,17, 168,31.$ HRMS para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (ESI+) $[\text{M}+\text{Na}]^+$:

30 calc.: 366,1681, enc.: 366,1676;

MS (EI, GCMS): m/z (%): 343 (100) $[\text{M}]^+$, 301 (20) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}]^+$, 286 (80) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}]^+$.

2'-amino-3'-cloro-2,4-dihidroxi-5,5'-dimetil-3-metoxibifenilo



35 La realización de la electrolisis tiene lugar conforme a AAV1 en una celda de vaso de precipitados no dividida con electrodos de carbono vítreo. En ello se disuelven 0,60 g (3,79 mmol, 1,0 equiv.) de 2-cloro-3-hidroxi-4-metilaniлина y 1,57 g (11,36 mmol, 3,0 equiv.) de 4-metilguajacol en 25 mL de HFIP, se añaden 0,77 g de MTBS y el electrolito se transfiere a la celda de electrolisis. El disolvente, así como las cantidades de precursores que no han reaccionado se retiran a presión reducida después de la electrolisis, el producto bruto se purifica en gel de sílice 60 como "cromatografía de resolución instantánea" en el eluyente 4:1 (CH:EE) y el producto se obtiene en forma de un sólido incoloro.

40 Rendimiento: 221 mg (20%, 0,76 mmol)

GC (método *duro*, HP-5): $t_R = 15,64$ min

R_f (CH:EE = 4:1) = 0,23

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2,11 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,68 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 8,45 (bs, 1 H), 8,77 (bs, 1 H);

^{13}C -RMN (101 MHz, DMSO- d_6) δ = 16,12, 20,74, 55,83, 107,30, 111,57, 113,52, 116,93, 123,46, 126,07, 128,05, 130,42, 140,28, 141,07, 147,65, 150,18.

5 HRMS para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$ (ESI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$: calc.: 294,0897, enc.: 294,0901

MS (EI, GCMS): m/z (%): 293 (100) $[\text{M}]^+$, 276 (100) $[\text{M}-\text{OH}]^+$.

10 La Figura 1 muestra un sistema de aparatos de reacción en el que se puede llevar a cabo la reacción de acoplamiento arriba descrita. El sistema de aparatos comprende un cátodo de níquel (1) y un ánodo a base de diamante dotado de boro (BDD) sobre silicio u otro material de soporte u otro material de electrodo (5) conocido por el experto en la materia. El sistema de aparatos puede enfriarse con ayuda de la envolvente de refrigeración (3). Las flechas indican en este caso la dirección de la corriente del agua de refrigeración. El espacio de reacción está cerrado con un tapón de Teflon (2). La mezcla de reacción se combina a fondo mediante una varillita de agitación magnética (7). En la cara del ánodo, el sistema de aparatos es cerrado por gatos (4) y juntas (6).

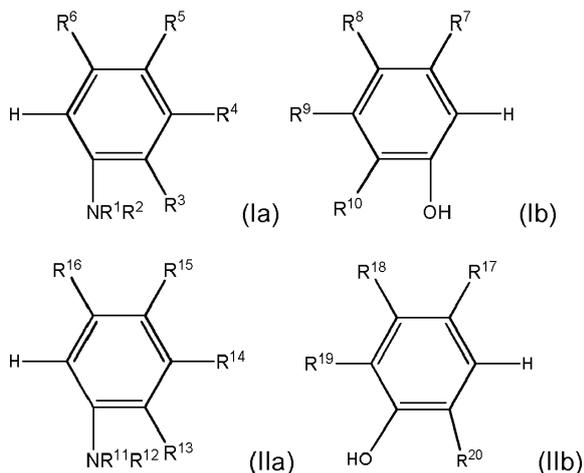
15 La Figura 2 muestra un sistema de aparatos de reacción en el que se puede llevar a cabo a mayor escala la reacción de acoplamiento arriba descrita. El sistema de aparatos comprende dos pestañas de vidrio (5') a través de las cuales se pueden prensar mediante los gatos (2') y las juntas electros (3') a base de materiales de soporte revestidos de diamante dotado con boro (BDD) u otros materiales de electrodo conocidos por el experto en la materia. El espacio de reacción puede proveerse de un casquillo de vidrio (1') con un refrigerador de reflujo. La mezcla de reacción se combina a fondo con ayuda de una varillita de agitación magnética (4').

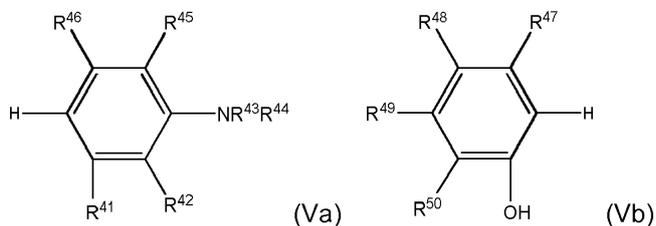
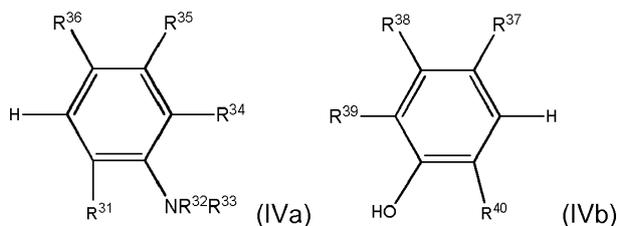
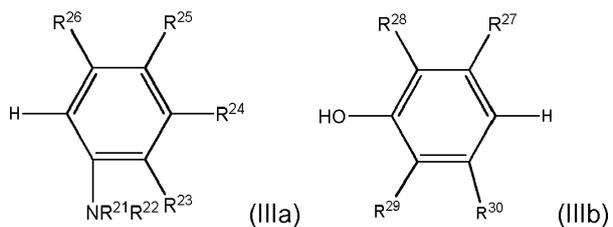
20 Las Figuras 4 a 10 muestran en cada caso la modificación del potencial de oxidación (V) en función de la proporción de metanol (MeOH) que se añadió al disolvente 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP). Los números dispuestos en las leyendas indican la posición del sustituyente en el anillo de benceno en relación con el grupo $-\text{NH}_2$ o bien el grupo $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$: 2 = orto, 3 = meta, 4 = para.

25 A partir de las figuras resulta claro que el potencial de oxidación se puede modificar mediante la adición de metanol.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento electroquímico para el acoplamiento de fenol con anilina que comprende las etapas de procedimiento:
 a") introducción de un disolvente o de una mezcla de disolventes así como de una sal conductora en un recipiente de reacción,
 5 b") adición al recipiente de reacción de una anilina con un potencial de oxidación $E_{Ox} 1$,
 c") adición al recipiente de reacción de un fenol con un potencial de oxidación $E_{Ox} 2$, cumpliéndose:
 $E_{Ox}2 > E_{Ox}1$ y $E_{Ox}2 - E_{Ox}1 = \Delta E$,
 en donde el fenol se añade en exceso con respecto a la anilina,
 10 y el disolvente o la mezcla de disolventes se elige de manera que ΔE se encuentre en el intervalo de 10 mV a 450 mV,
 d") incorporación de dos electrodos en la disolución de reacción,
 e") aplicación de una tensión a los electrodos,
 f") acoplamiento del fenol y de la anilina,
 15 en donde el fenol y la anilina se acoplan a través de un enlace C,C.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el fenol se emplea con respecto a la anilina en al menos la cantidad doble.
3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que la relación de anilina a fenol se encuentra en el intervalo de 1:2 a 1:4.
- 20 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el disolvente o la mezcla de disolventes se elige de manera que ΔE se encuentra en el intervalo de 20 mV a 400 mV.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la disolución de reacción está exenta de oxidantes orgánicos.
- 25 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el fenol y la anilina se eligen de: **Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb:**





5

en donde los sustituyentes R¹ a R⁵⁰, independientemente uno de otro, se eligen del grupo de hidrógeno, hidroxil-, alquilo (C₁-C₁₂), heteroalquilo (C₁-C₁₂), arilo (C₄-C₁₄), aril (C₄-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₂), aril (C₄-C₁₄)-O-alquilo (C₁-C₁₂), heteroarilo (C₃-C₁₄), heteroaril (C₃-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₂), cicloalquilo (C₃-C₁₂), cicloalquil (C₃-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₂), heterocicloalquilo (C₃-C₁₂), heterocicloalquil (C₃-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₂), O-alquilo (C₁-C₁₂), O-heteroalquilo (C₁-C₁₂), O-arilo (C₄-C₁₄), O-aril (C₄-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₄), O-heteroarilo (C₃-C₁₄), O-heteroaril (C₃-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₄), O-cicloalquilo (C₃-C₁₂), O-cicloalquil (C₃-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₂), O-heterocicloalquilo (C₃-C₁₂), O-heterocicloalquil (C₃-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₂), halógenos, S-alquilo (C₁-C₁₂), S-heteroalquilo (C₁-C₁₂), S-arilo (C₄-C₁₄), S-aril (C₄-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₄), S-heteroarilo (C₃-C₁₄), S-heteroaril (C₃-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₄), S-cicloalquilo (C₃-C₁₂), S-cicloalquil (C₃-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₂), S-heterocicloalquilo (C₃-C₁₂), acilo (C₁-C₁₂), aroilo (C₄-C₁₄), aroil (C₄-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₄), heteroarilo (C₃-C₁₄), dialquil (C₁-C₁₄)-fosforilo, diaril (C₄-C₁₄)-fosforilo, alquil (C₃-C₁₂)-sulfonilo, cicloalquil (C₃-C₁₂)-sulfonilo, aril (C₄-C₁₂)-sulfonilo, alquil (C₁-C₁₂)-aril (C₄-C₁₂)-sulfonilo, heteroaril (C₃-C₁₂)-sulfonilo, (C=O)O-alquilo (C₁-C₁₂), (C=O)O-heteroalquilo (C₁-C₁₂), (C=O)O-arilo (C₄-C₁₄),

10

15

20

25

30

en donde heteroalquilo representa un radical alifático que contiene uno a cuatro heteroátomos elegidos de N, O, S y N sustituido,

heteroarilo representa un radical arilo en que uno a cuatro de carbono están reemplazados por heteroátomos elegidos de N, O, S y N sustituido,

heterocicloalquilo representa un radical cicloalquilo que contiene uno a cuatro heteroátomos elegidos de N, O, S y N sustituido,

los N sustituidos están sustituidos una vez, los grupos alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos una o varias veces, con radicales elegidos de hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₄), heteroalquilo (C₁-C₁₄), arilo (C₄-C₁₄), aril (C₄-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₄), heteroarilo (C₃-C₁₄), heteroaril (C₃-C₁₄)-alquilo (C₁-C₁₄), cicloalquilo (C₃-C₁₂), cicloalquil (C₃-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₄), heterocicloalquilo (C₃-C₁₂), heterocicloalquil (C₃-C₁₂)-alquilo (C₁-C₁₄), CF₃, halógeno, haloalquilo (C₁-C₁₀), hidroxil, alcoxi (C₁-C₁₄), ariloxi (C₄-C₁₄), O-alquil (C₁-C₁₄)-arilo (C₄-C₁₄), heteroariloxi (C₃-C₁₄), N(alquilo (C₁-C₁₄))₂, N(arilo (C₄-C₁₄))₂, N(alquil (C₁-C₁₄)-arilo (C₄-C₁₄)), y en este caso, son posibles las siguientes combinaciones:

Anilina	Ia	IIa	IIIa	IVa	Va
Fenol	Ib	IIb	IIIb	IVb	Vb.

Figura 1

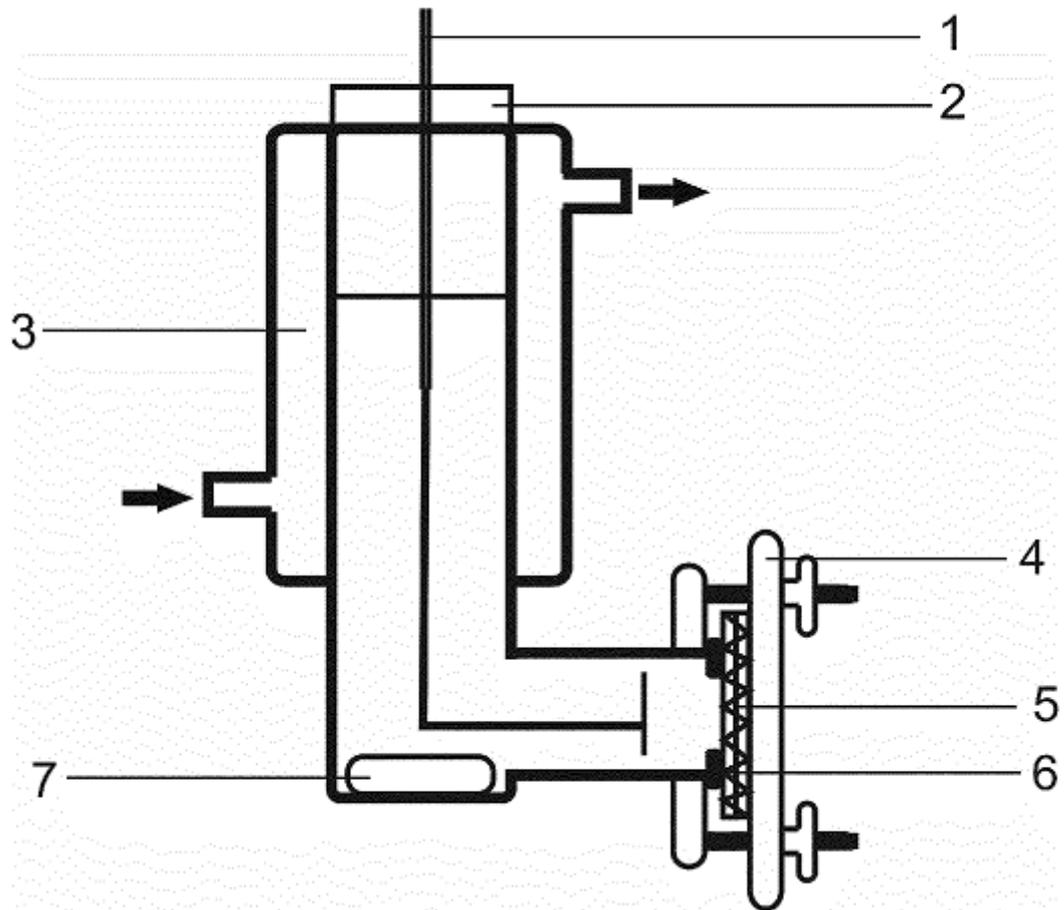


Figura 2

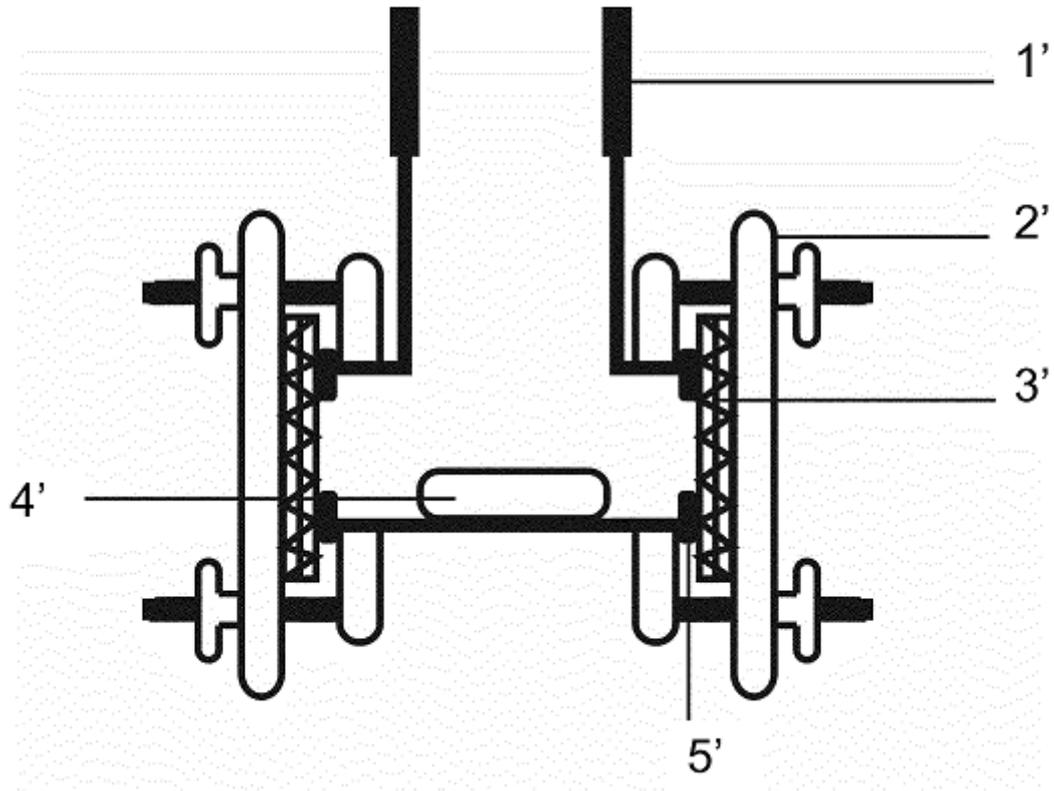


Figura 3

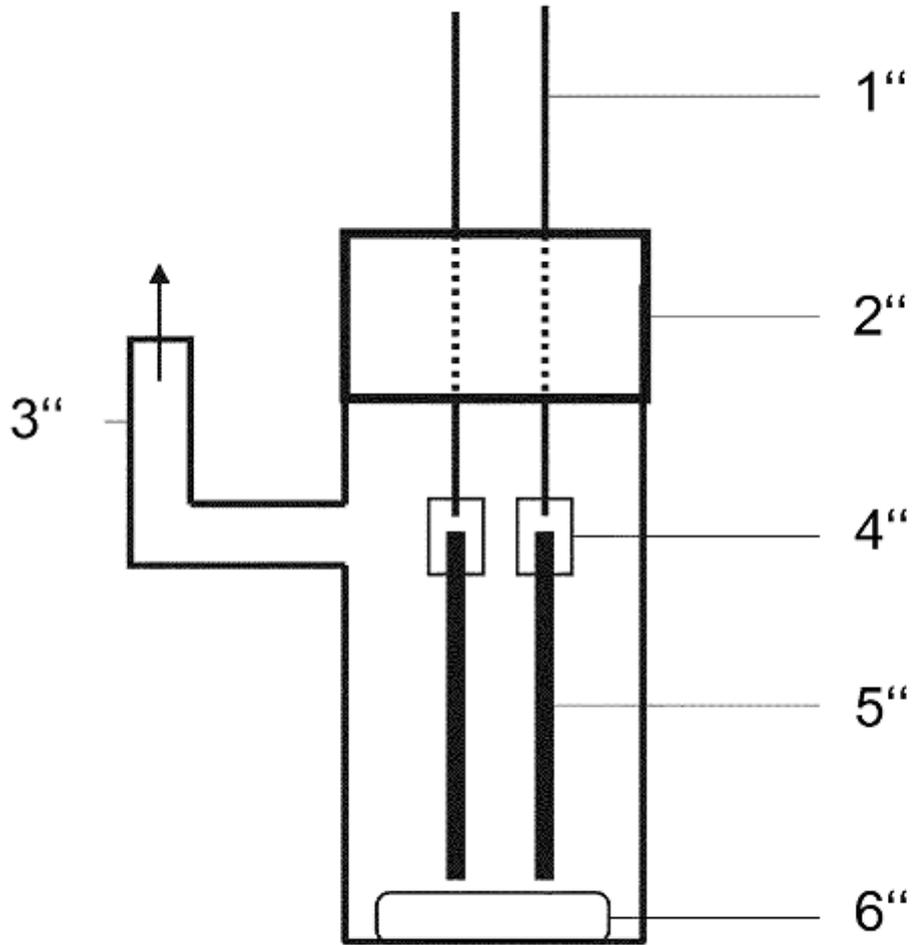
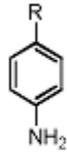


Figura 4



E_{ox} en función de los sustituyentes para

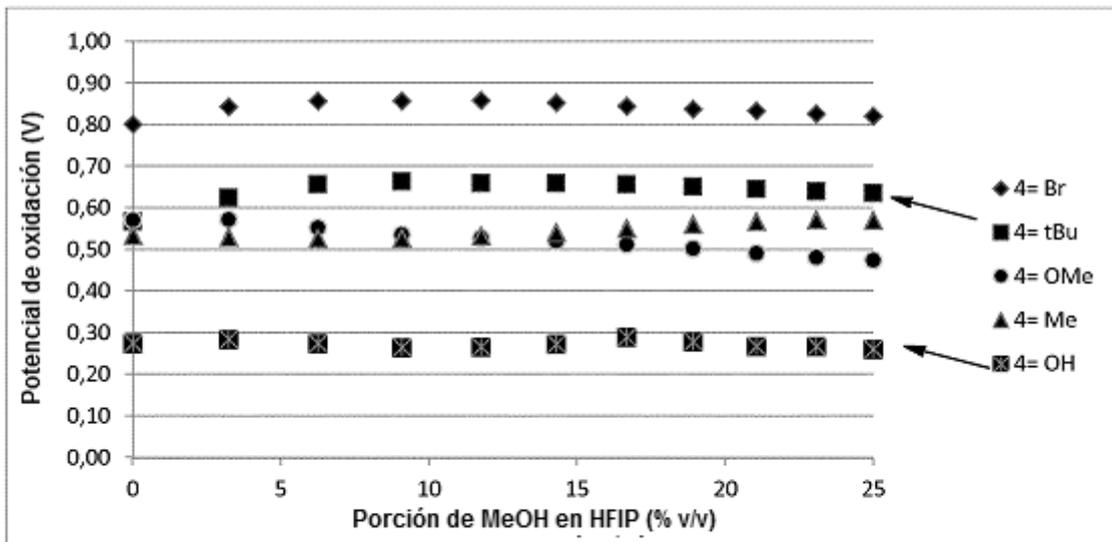
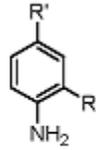


Figura 5



E_{ox} de anilinas 2,4-disustituidas

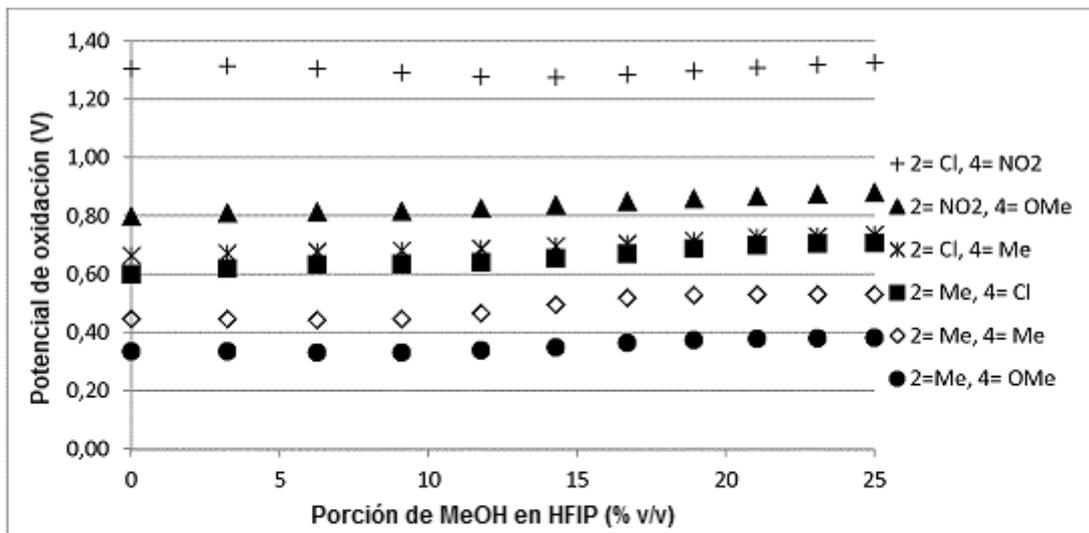


Figura 6

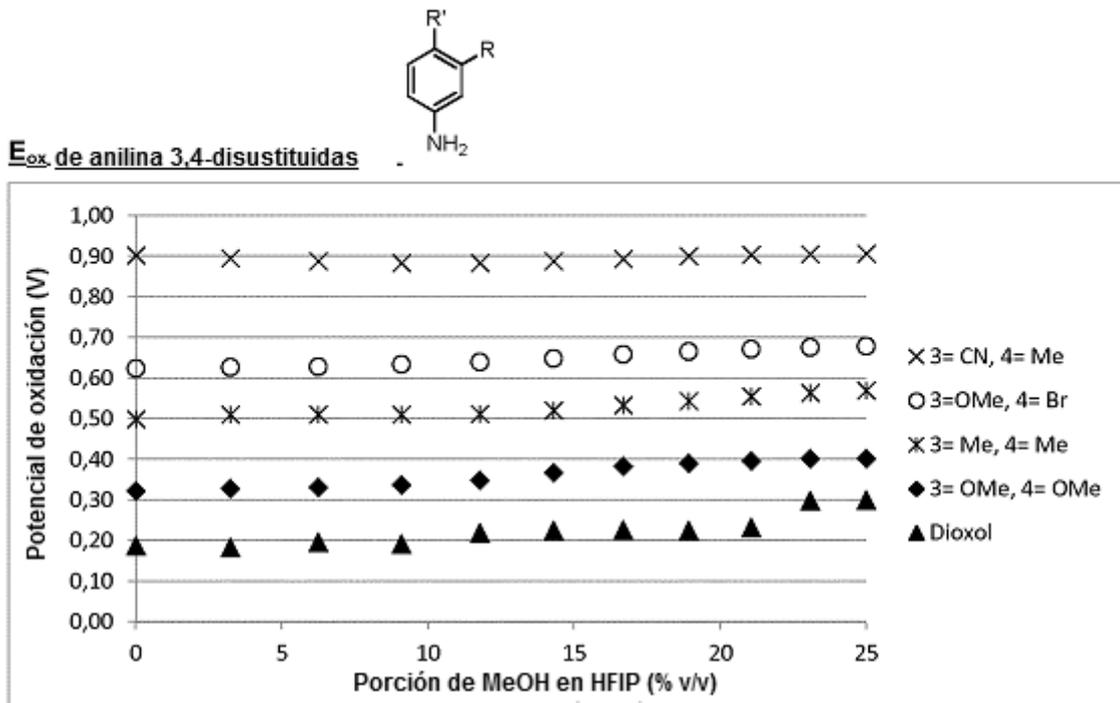


Figura 7

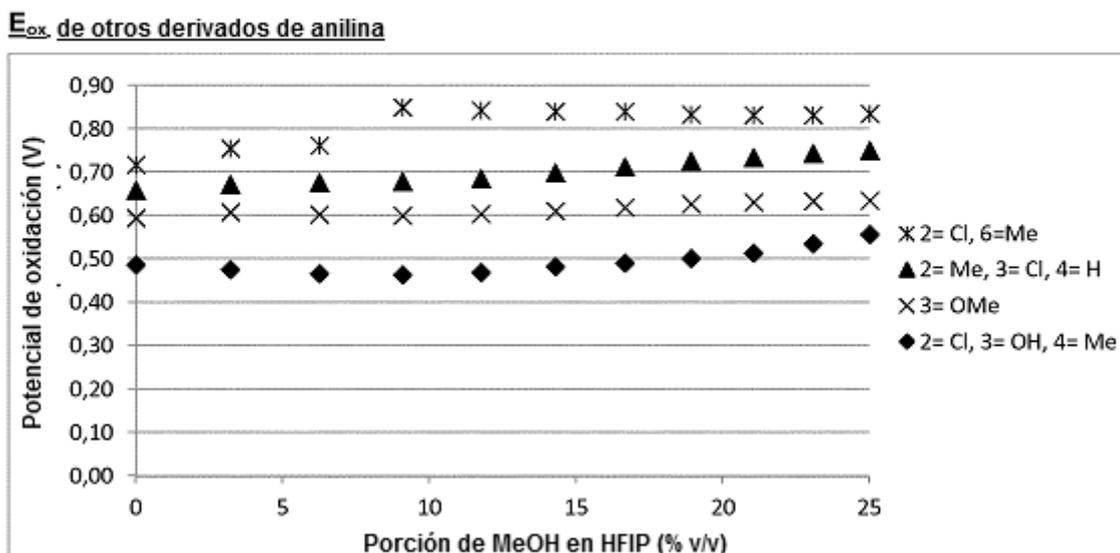
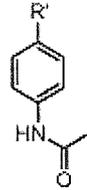


Figura 8



E_{ox1} de N-acetilanilinas 4 sustituidas

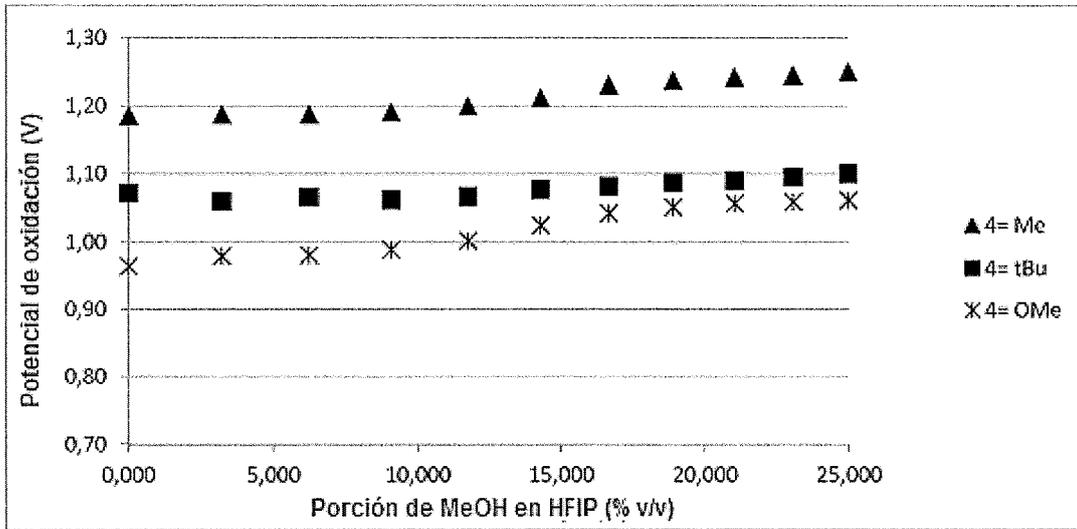
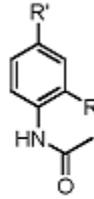


Figura 9



E_{ox} de *N*-acetilanilinas 2,4-disustituidas

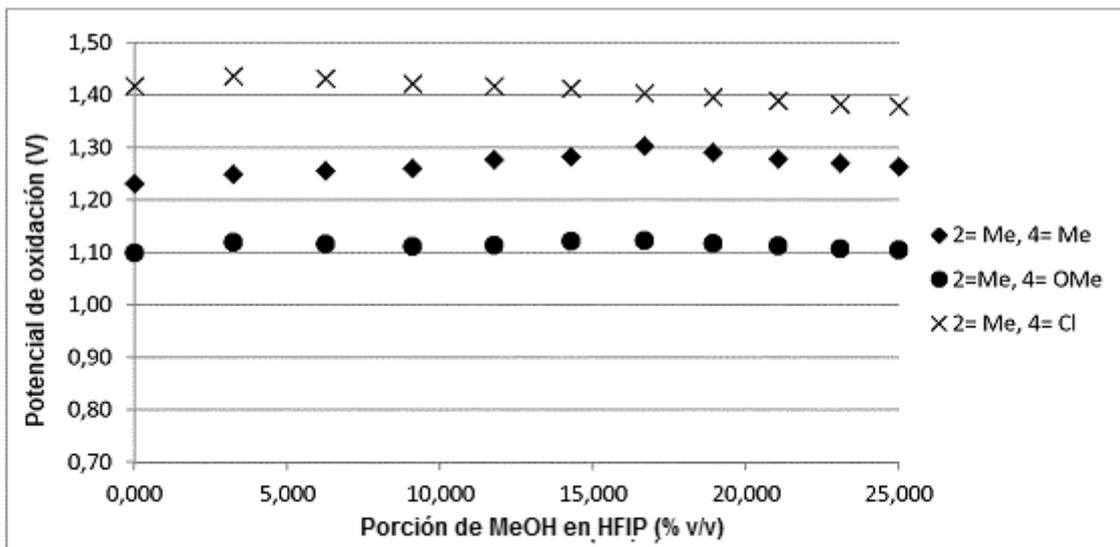
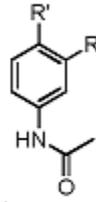


Figura 10



E_{ox} de *N*-acetilanilinas 3,4-disustituidas

