

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 754**

51 Int. Cl.:

B01J 19/00 (2006.01)

C07C 45/68 (2006.01)

C07D 307/80 (2006.01)

C07C 49/755 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.08.2010 PCT/US2010/045830**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.02.2011 WO11022450**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2010 E 10747365 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2467202**

54 Título: **Métodos para sintetizar selectivamente 1-aril-2-tetralonas**

30 Prioridad:

18.08.2009 US 542946

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

17.07.2017

73 Titular/es:

**CORNING INCORPORATED (100.0%)
1 Riverfront Plaza
Corning, NY 14831, US**

72 Inventor/es:

HORN, CLEMENS, R.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 624 754 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).

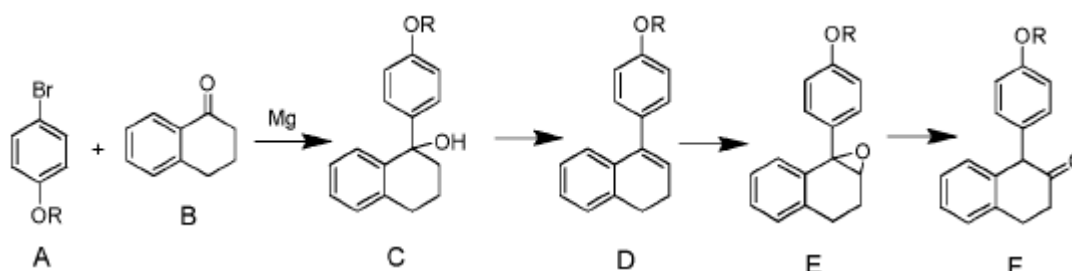
DESCRIPCIÓN

Métodos para sintetizar selectivamente 1-aril-2-tetralonas

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Antecedentes

10 Las tetralonas son productos intermedios muy importantes para la síntesis de diversos compuestos, tales como agentes bioactivos o tintes fotocromicos. Entre los diversos compuestos de tetralona, las 1-tetralonas son relativamente económicas de elaborar y están fácilmente disponibles. Sin embargo, las 2-tetralonas tales como 1-aril-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona se preparan por medio de procesos de producción complejos y no están fácilmente disponibles. La síntesis de 1-sustituidas-2-tetralonas generalmente requiere un proceso de múltiples etapas. Por ejemplo, el método más común para sintetizar 1-aril-2-tetralonas implica la reacción de un 1-tetralona B con un bromuro de aril magnesio A a través de una reacción de Grignard (Esquema 1). El producto de reacción C posteriormente se deshidrata para producir un doble enlace (compuesto D). El enlace doble luego se convierte en un epóxido (compuesto E), que luego se convierte en la 1-aril-2-tetralona F deseada.



ESQUEMA 1

20

Adicionalmente al procedimiento sintético representado en el Esquema 1, se han desarrollado otros métodos para producir 1-aril-2-tetralonas. Sin embargo, estos métodos no son selectivos con respecto al patrón de sustitución en la 2-tetralona. Por ejemplo, se producen mezclas de 1-aril-2-tetralonas y 3-aril-2-tetralonas, lo que requiere técnicas de separación costosas y tediosas para aislar el 1-aril-2-tetralona deseada. Por lo tanto, sería deseable tener un procedimiento sintético para producir 1-aril-2-tetralonas a partir de 2-tetralona en una forma altamente selectiva y con menos etapas de reacción.

25

Grasa et al. en *Organic Process Research and Development*, 12(3), 2008, 522-529 describen el uso de complejos de Pd de bis-fosfinoferroceno en la arilación de cetonas con cloruros de arilo y bromuros de arilo.

30

Resumen

Se describen aquí procedimientos para sintetizar 1-aril-2-tetralonas de una manera eficiente y altamente selectiva. La reacción implica un procedimiento de una etapa para acoplar un haluro de arilo a una 2-tetralona, en la que el acoplamiento se produce sustancialmente en la posición 1 de la 2-tetralona. Las ventajas de la invención se establecerán en parte en la descripción que sigue, y en parte serán obvias a partir de la descripción, o se pueden aprender por la práctica de los aspectos descritos a continuación. Las ventajas descritas adelante se realizarán y alcanzarán por medio de elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas.

35

40 Breve descripción de los dibujos

El dibujo acompañante, que se incorpora en y constituye una parte de esta especificación, ilustra varios de los aspectos descritos a continuación

45 La Figura 1 muestra un esquema de reacción general para producir 1-aril-2-tetralonas utilizando los métodos descritos aquí.

Descripción detallada

50 Antes de que se divulguen y describan los presentes compuestos, composiciones, y/o métodos, se debe entender que los aspectos descritos a continuación no se limitan a compuestos específicos, métodos sintéticos, o usos, como tal, por supuesto, pueden variar. También de debe entender que la terminología utilizada aquí es para el propósito de describir solo aspectos particulares y no pretende ser limitante.

55 En esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a una serie de términos que se definirán para que tengan los siguientes significados:

Cabe señalar que, como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el” incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De esta manera, por ejemplo, la referencia a “un grupo alquilo” puede incluir dos o más grupos alquilo.

5 “Opcional” u “opcionalmente” significa que puede o no puede ocurrir el evento o circunstancia posteriormente descrito, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no.

10 Como se utiliza aquí, una pluralidad de artículos, elementos estructurales, elementos de composición, y/o materiales se pueden presentar en una lista común por conveniencia. Sin embargo, estas listas se deben interpretar como si cada miembro de la lista se identificara de forma individual como un elemento separado y único. De esta manera, ningún miembro individual de dicha lista se debe interpretar como un equivalente de hecho de cualquier otro miembro de la misma lista solo con base en su presentación en un grupo común y sin indicios de lo contrario.

15 Las concentraciones, cantidades y otros datos numéricos se pueden expresar o se presentan aquí en un formato de rango. Se debe entender que dicho formato de rango solo se utiliza por conveniencia y brevedad y se de esta manera se debe interpretar de forma flexible para incluir no sólo los valores numéricos citados explícitamente como los límites del rango, sino también para incluir todos los valores numéricos individuales o subrangos abarcados dentro de ese rango como si se mencionara cada valor numérico y subrango explícitamente. Como una ilustración, se debe interpretar que un rango numérico de “aproximadamente 1 a aproximadamente 5” incluye no sólo los valores mencionados
20 explícitamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, sino también incluir valores individuales y subrangos dentro del rango indicado. De esta manera, se incluyen en este rango numérico valores individuales, tales como 2, 3, y 4 y subrangos, tales como desde 1 hasta 3, desde 2 hasta 4, y desde 3 hasta 5, etc., así como 1, 2, 3, 4, y 5, de forma individual. Este mismo principio se aplica a los rangos que mencionan sólo un valor numérico como mínimo o un máximo. Adicionalmente, se debe aplicar dicha interpretación independientemente de la amplitud de la gama o las características que se describen.
25

Las variables tales como R^1 - R^7 , m, n, M, X, e Y utilizadas en toda la solicitud son las mismas variables como se ha definido previamente, a menos que se indique lo contrario.

30 El término “2-tetralona” también se denomina aquí como 3,4-dihidro-1H-naftaleno-2-ona.

El término “grupo alquilo” como se utiliza aquí es un grupo hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado de 1 a 25 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, decilo, tetradecilo, hexadecilo, eicosilo, tetracosilo y similares.

35 El término “grupo cicloalquilo” como se utiliza aquí es un anillo con base en carbono no aromático compuesto de por lo menos tres átomos de carbono. Ejemplos de grupo cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. El término “grupo heterocicloalquilo” es un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente en el que por lo menos uno de los átomos de carbono del anillo se sustituye con un heteroátomo tal como, pero no limitado a, nitrógeno, oxígeno, azufre, o fósforo.
40

El término “grupo arilo” como se utiliza aquí es cualquier grupo aromático a base de carbono que incluye, pero no se limita a, benceno, naftaleno, etc. El término “aromático” también incluye “grupo heteroarilo”, que se define como un grupo aromático que tiene por lo menos un heteroátomo incorporado dentro del anillo del grupo aromático. Ejemplos de heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo. El grupo arilo puede ser sustituido o no sustituido. El grupo arilo se puede sustituir con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquinilo, alquenilo, arilo, haluro, nitro, amino, éster, cetona, aldehído, hidroxilo, ácido carboxílico, o alcoxi.
45

Los términos “grupo alcoxi”, “grupo ariloxi” y “grupo cicloalcoxi” se representan por la fórmula -OR, en la que R es respectivamente un grupo alquilo, un grupo arilo, o un grupo cicloalquilo definido aquí.
50

El término “grupo amino” se representa por la fórmula -NRR', en la que R y R' son, independientemente, hidrógeno, y un grupo alquilo, un grupo arilo, o un grupo cicloalquilo definido aquí.

55 El término “grupo ácido carboxílico” se representa por la fórmula -CO₂H. El término “grupo éster” se representa por la fórmula -CO₂R, en la que R es un grupo alquilo, un grupo arilo, o un grupo cicloalquilo definido aquí. El término “grupo ceto” se representa por la fórmula -C(O)R, en la que R es un grupo alquilo, un grupo arilo, o un grupo cicloalquilo definido aquí.

60 El término “grupo perfluoroalquilo” es un grupo alquilo como se define aquí con por lo menos un átomo de hidrógeno sustituido con flúor.

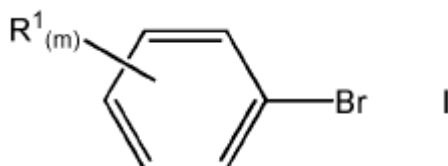
El término “grupo nitrilo” se representa por la fórmula -C≡N.

65 El término “grupo alquenilo” se define como enlace doble carbono a carbono sustituido o no sustituido.

El término "grupo alquinilo" se define como enlace triple carbono a carbono sustituido o no sustituido.

El término "grupo protegido" se define como un grupo que se convierte de una forma reactiva a una forma no reactiva. Por ejemplo, un grupo ceto o aldehído se puede proteger de tal manera que no sea reactivo. Los métodos para producir grupos protegidos se pueden encontrar en, por ejemplo, TW Greene, PGM Wuts, Protective Groups in Organic Síntesis tercera edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

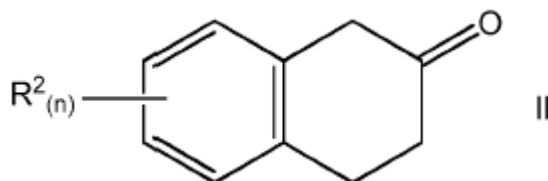
Se describen aquí métodos para sintetizar 1-aril-2-tetralonas en una forma altamente eficiente y selectiva. En un aspecto, el método implica hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula I



en la que m es desde 1 hasta 5; y

R¹ comprende hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi, un grupo cicloalcoxi, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo ácido carboxílico, un éster, un grupo fluoro, un grupo perfluoroalquilo, un grupo nitrilo, un grupo alqueno, alquino, un grupo arilo, un grupo protegido, o un anillo fusionado; y en el que el compuesto que comprende la fórmula I puede tener uno o más anillos fusionados fundidos al anillo arilo,

con un compuesto que comprende la fórmula II



en la que n es desde 1 hasta 4; y

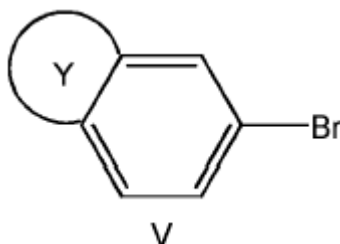
R² comprende hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi, un grupo cicloalcoxi, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo ácido carboxílico, un éster, un grupo fluoro, un grupo perfluoroalquilo, un grupo nitrilo, un grupo alqueno, alquino, un grupo arilo, un grupo protegido, un anillo fusionado, o uno o más anillos fusionados al anillo arilo;

en la presencia de (1) el catalizador de bisfosfinoferroceno paladio (II) de la fórmula (III) como se describe a continuación y (2) una base alcóxido de metal alcalino,

en la que la 1-aril-2-tetralona se sustituye en la posición 1.

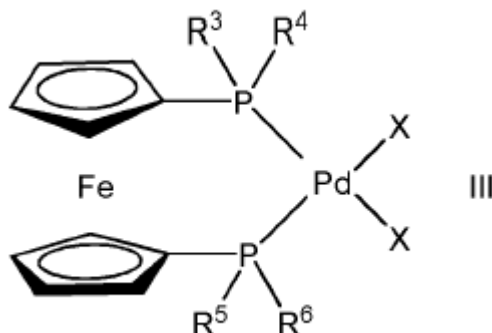
Se proporciona un esquema de reacción general para producir 1-aril-2-tetralonas utilizando los métodos descritos aquí en la Figura 1. La reacción implica generalmente acoplar el compuesto I de bromuro de arilo con el compuesto II 2-tetralona en la presencia de (1) el catalizador de bisfosfinoferroceno paladio (II) y (2) una base alcóxido de metal alcalino. Se puede utilizar una variedad de diferentes bromuros de arilo y 2-tetralonas en los métodos descritos aquí. Por ejemplo, el compuesto I bromuro de arilo se puede sustituir con uno o más grupos, donde los grupos pueden ser los mismos o diferentes.

En otros aspectos, el compuesto de bromuro de arilo que tiene la fórmula I pueden tener uno o más anillos fusionados unidos al anillo arilo. En un aspecto, el bromuro de arilo tiene la fórmula V



en la que Y es un grupo cicloalquilo o aromático fusionado. Por ejemplo, cuando m es 2, cada R¹ puede ser parte del anillo fusionado. En un aspecto, el grupo aromático se puede componer de un anillo aromático único o dos o más anillos aromáticos fusionados. El grupo aromático también puede ser un grupo heteroarilo como se define aquí. En el caso cuando Y es un grupo cicloalquilo, el anillo fusionado puede ser un anillo de 5, 6, 7, 8, o 9 miembros. El grupo cicloalquilo puede ser en ciertos aspectos un grupo heteroarilo como se define aquí. Por ejemplo, el anillo fusionado Y puede ser un anillo de tetrahidrofurano. Similar al bromuro de arilo que tiene la fórmula I, la 2-tetralona que tiene la fórmula II puede ser no sustituida (R² es hidrógeno y n es 1) o sustituida con una variedad de grupos.

El acoplamiento del bromuro de arilo (fórmula I) y 2-tetralona (fórmula II) se realiza en la presencia de un catalizador de paladio de la fórmula (III) como se describe a continuación y una base. El catalizador de bisfosfinoferroceno paladio (II) comprende la fórmula (III):



en la que R³-R⁶ son, independientemente, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo t-butilo o un grupo ciclohexilo, y en donde R³-R⁶ son el mismo o diferente grupo, y X es un haluro.

Con respecto a X en la fórmula III, X puede ser fluoruro, cloruro, bromuro, o yoduro.

En un aspecto, R³-R⁶ en la fórmula III son cada uno un grupo t-butilo y cada X es cloruro.

La base alcóxido de metal alcalino puede ser una variedad de diferentes compuestos que incluyen un alcóxido de litio, alcóxido de sodio, o alcóxido de potasio. La base alcóxido de metal alcalino se representa por la fórmula general M-Z, en la que m es un metal alcalino y Z es un grupo alcoxi, un grupo ariloxi o un grupo cicloalcoxi como se define aquí. En un aspecto, la base alcóxido de metal alcalino tiene la fórmula MOR⁷, en la que Mes litio, sodio, o potasio, y R⁷ es grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, o fenilo. En otro aspecto, la base alcóxido de metal alcalino es metóxido de potasio.

Los procedimientos para la fabricación de las 1-aril-2-tetralonas descritas aquí implican condiciones relativamente suaves. Por ejemplo, el catalizador de paladio (II) y la base alcóxido de metal alcalino se pueden mezclar con un solvente orgánico seguido de la adición de la 2-tetralona (fórmula II) y el bromuro de arilo (fórmula I). En general, la relación molar de 2-tetralona a bromuro de arilo es de aproximadamente 1: 1; sin embargo, es posible utilizar cantidades más altas de cada compuesto. En el caso de catalizador de bisfosfinoferroceno paladio (II), sólo se necesita una pequeña cantidad en la reacción. La cantidad de catalizador utilizada puede variar dependiendo de la tasa de reacción deseada. En cuanto a la base alcóxido de metal alcalino, en ciertos aspectos, la cantidad molar de bases excede la cantidad molar de la 2-tetralona y el bromuro de arilo. En ciertos aspectos, la reacción se puede calentar de tal manera que la reacción se completa. En otros aspectos, la reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente. La temperatura de la reacción puede variar con la selección de los solventes, materiales de partida, y el tiempo de reacción deseado. Una vez que la reacción se completa, se puede aislar y purificar el 1-ari-2-tetralona. La sección de Ejemplos proporciona procedimientos de ejemplo para sintetizar, purificar y caracterizar 1-aril-2-tetralonas utilizando los métodos descritos aquí.

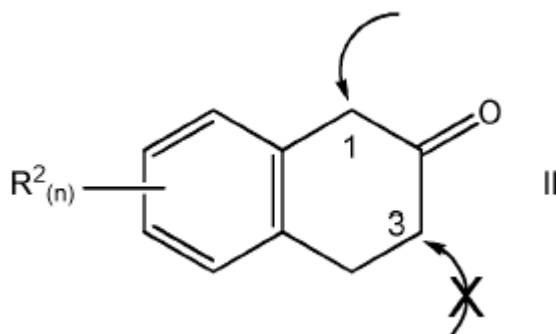
Los métodos descritos aquí se pueden realizar utilizando técnicas de tanda o modo continuo. En un aspecto, cuando la reacción se realiza en un modo continuo, se pueden utilizar microrreactores compuestos de una serie de microcanales. Por ejemplo, el catalizador de bisfosfinoferroceno paladio (II) se puede aplicar a la superficie interna de un microcanal, en el que se hace pasar continuamente una solución de materiales de partida (por ejemplo, bromuro de arilo, 2-tetralona, base) a través del microcanal y en contacto con el catalizador. Los métodos para producir y utilizar reactores de microcanales útiles aquí se pueden encontrar en la Publicación Internacional No. WO 2004/016348, que se incorpora mediante referencia.

La longitud y la anchura de los microcanales puede variar. Del mismo modo, el microcanal puede estar hecho de una variedad de materiales tales como, por ejemplo, cerámica, aleaciones de hierro, vidrio, y similares. Por ejemplo, el

reactor Corning® Advanced-fiujo™, que es un microrreactor de vidrio, se puede utilizar aquí. Cuando es necesario para controlar la temperatura de la reacción, los intercambiadores de calor pueden estar presentes en el microrreactor.

5 En ciertos aspectos, el catalizador de bisfosfinoferroceno paladio (II) se puede aplicar a la superficie interna de los microcanales utilizando una variedad de técnicas. En un aspecto, el catalizador se puede recubrir en la superficie interna del microcanal mediante técnicas tales como, por ejemplo, lavado-recubrimiento o depósito de vapor químico. En otros aspectos, el catalizador se puede unir a la superficie interna del microcanal por una correa de sujeción. Por ejemplo, un grupo orgánico o inorgánico se puede unir covalentemente a la superficie interna del microcanal y unir covalentemente al catalizador. En el caso del catalizador de bisfosfinoferroceno paladio (II), la correa de sujeción se puede unir o adherir al grupo ferroceno o el grupo fosfino. En otros aspectos, el catalizador se puede dispersar homogéneamente con los materiales de partida antes de introducción en el microrreactor.

15 Los métodos descritos aquí producen 1-aril-2-tetralonas sustancialmente sustituidas en la posición 1. En otras palabras, existe mínima o ninguna sustitución en las 3-posiciones de la 2-tetralona después de que se completa la reacción (véase a continuación).



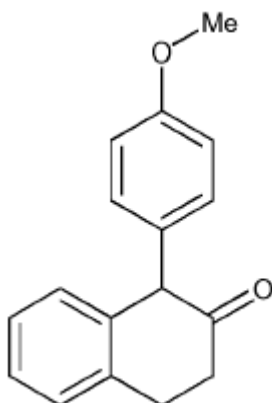
20 De esta manera, en un aspecto, cuando la 1-aril-2-tetralona se sustituye sustancialmente en la posición 1, la relación de 2-tetralona sustituida en la posición 1 a 2-tetralona sustituida en la posición 3 es 95 a 5, 98 a 2, o 99 a 1. En otro aspecto, cuando la 1-aril-2-tetralona se sustituye sustancialmente en la posición 1, la tetralona 2-sustituida se sustituye completamente en la posición 1 sin sustitución observable en la posición 3. De esta manera, los métodos descritos aquí proporcionan una síntesis sin reacciones intermedias conveniente de 1-aril-2-tetralonas de una manera altamente selectiva no observada con metodologías sintéticas actuales.

25 Ejemplos

Los siguientes ejemplos se exponen con el fin de proporcionar a los expertos comunes en la técnica una divulgación y descripción completas de cómo los compuestos, composiciones y métodos descritos y reivindicados aquí se elaboran y evalúan, y están destinados solo a ser de ejemplo.

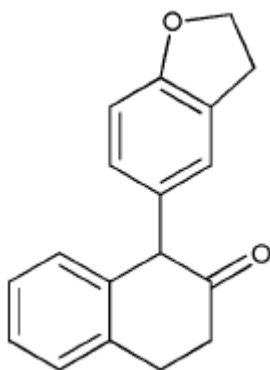
30 Se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura es en °C o es a temperatura ambiente, y la presión es la atmosférica o próxima. Existen numerosas variaciones y combinaciones de condiciones de reacción, por ejemplo, concentraciones de componentes, solventes deseados, mezclas de solventes, temperaturas, presiones y otros rangos y condiciones de reacción que se pueden utilizar para optimizar la pureza del producto y el rendimiento obtenido a partir del proceso descrito. Sólo se requerirá experimentación razonable y de rutina para optimizar dichas condiciones del proceso.

40 Síntesis de 1-(4-metoxifenil)-3, 4-dihidronaftalen-2(1H)-ona



5 Dicloruro de Bis(di-tert-butil) fosfinoferroceno paladio (52 mg, 0.08 mmol, 2 mol%) y KOMe (400 mg, 5.7 mmol) se colocaron en un matraz seco bajo atmósfera de argón. Se agregó THF (5 ml, seco), seguido por 2-tetralona (590 mg, 4 mmol disuelta en 5 ml de THF (seco)) y 4 bromo anisol (750 mg, 4 mmol disuelto en 5 ml de THF (seco)). La mezcla resultante se somete a reflujo durante 3 h. El THF se eliminó con presión reducida. El residuo se lavó con HCl (1N) y se disolvió en diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (hexano/acetato de etilo 90-10→ 70-30). Solo se aisló la 2-tetralona 1-
10 aril sustituida en 95% de rendimiento (963 mg, 3.82 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 - 7.18 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.7, 3H), 6.85 (d, J = 8.7, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.79 - 2.64 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 209.92, 158.78, 136.93, 136.74, 129.74, 129.53, 129.48, 127.91, 127.26, 127.17, 114.13, 59.02, 55.29, 36.92, 28.21.

15 1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona

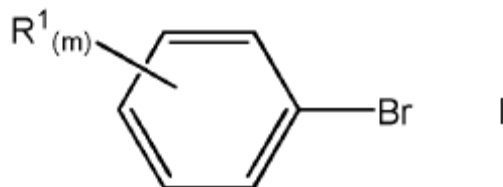


20 Dicloruro de Bis(di-tert-butil)fosfinoferroceno paladio (100 mg, 0.15 mmol, 2 mol%) y KOMe (0.63 g, 9 mmol) se colocan en un matraz seco bajo atmósfera de argón. Se agregó dioxano (10 ml, seco) seguido por la adición de 4-bromo benzodihidrofurano (1.6 g, 8 mmol disuelto en 5 ml de dioxano (seco)). El matraz se colocó sobre un baño de aceite (100°C). Se agregó en forma de gotas 2-Tetralona (1.18 g, 8 mmol disuelto en 10 ml de dioxano (seco)) durante un periodo de 5 minutos mientras que se agita. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La reacción se detuvo cuando un control realizado con TLC mostró el consumo completo de 4-bromo benzodihidrofurano. La solución se enfrió
25 con un baño de hielo y se agregaron HCl (1N, 10 ml) y 100 mL de agua. Se agregó diclorometano a esta mezcla. Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se lavó dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (hexano/acetato de etilo, 90-10→70-30). Solo se aisló la 1-aryl-2-tetralona en 75% de rendimiento (1.59 g, 6.01 mmol), que se cristalizó en reposo.

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.17 (m, 3H), 7.01 (d, J = 7.1, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.77 (d, J = 9.5, 1H), 6.69 (d, J = 8.2, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.53 (t, J = 8.7, 2H), 3.22 - 2.92 (m, 4H), 2.80 - 2.47 (m, 2H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 210.09, 159.35, 136.89, 136.83, 129.54, 129.45, 128.38, 127.86, 127.61, 127.17, 127.11, 125.21, 109.27, 71.36, 59.17, 36.89, 29.68, 28.21. GC-MS (EI): calculado para C₁₈H₁₆O₂ 264.32; m/z encontrado 264.2. FT-IR (puro): 1678, 1487,
35 1280, 1230, 1074.

Reivindicaciones

1. Un método para producir una 1-aril-2-tetralona, el método comprende hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula I

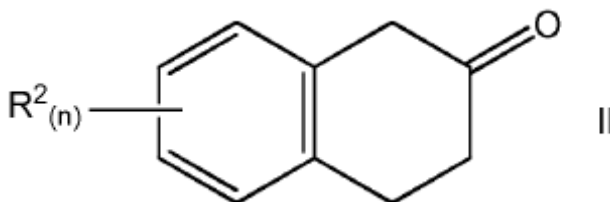


5

en la que m es desde 1 hasta 5; y

10 R^1 comprende hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo arilo, un grupo cicloalcoxi, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo ácido carboxílico, un éster, un grupo fluoro, un grupo perfluoroalquilo, un grupo nitrilo, un grupo alqueno, alquino, un grupo arilo, un grupo protegido o un anillo fusionado; y

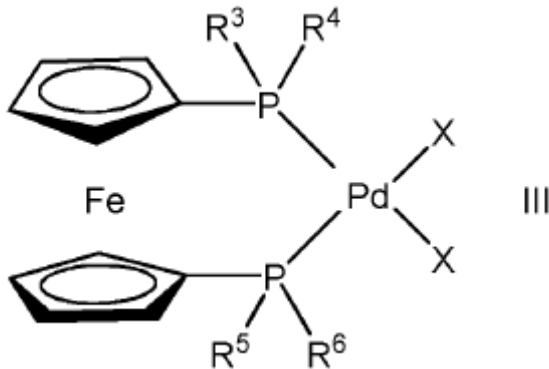
en el que el compuesto que comprende la fórmula I puede tener uno o más anillos fusionados fundidos al anillo arilo, con un compuesto que comprende la fórmula II



15

en la que n es desde 1 hasta 4; y

20 R^2 comprende hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo arilo, un grupo cicloalcoxi, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo ácido carboxílico, un éster, un grupo fluoro, un grupo perfluoroalquilo, un grupo nitrilo, un grupo alqueno, alquino, un grupo arilo, un grupo protegido, o un grupo aromático fusionado o grupo cicloalquilo; en la presencia de (1) un catalizador de bisfosfinoferroceno paladio (II) que comprende la fórmula III

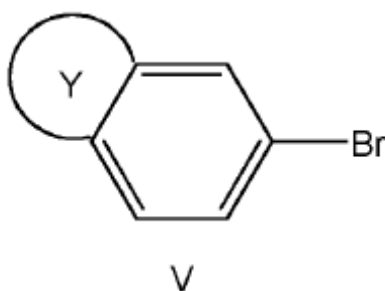


25 en la que R^3 - R^6 son, independientemente un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo t-butilo o un grupo ciclohexilo, y en la que R^3 - R^6 son el mismo o diferente grupo, y

30

X es un haluro y (2) una base alcóxido de metal alcalino, en la que la 1-aril-2-tetralona se sustituye en la posición 1.

2. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto que tiene la fórmula I es



en el que Y es un grupo cicloalquilo o aromático fusionado.

- 5 3. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que R^3 - R^6 son el mismo grupo.
4. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que R^3 - R^6 son el mismo grupo alquilo.
- 10 5. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que R^3 - R^6 son cada uno un grupo t-butilo, y cada X es un cloruro.
6. El método en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la base alcóxido de metal alcalino comprende un alcóxido de litio, alcóxido de sodio, o alcóxido de potasio.
- 15 7. El método en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la base alcóxido de metal alcalino comprende la fórmula MOR^7 , en la que M es litio, sodio, o potasio, y R^7 es grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, o fenilo.
- 20 8. El método en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la base alcóxido de metal alcalino es metóxido de potasio.
9. El método en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la tetralona 2-sustituída se sustituye completamente en la posición 1.
- 25 10. El método en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el método se realiza en modo continuo.
11. El método de la reivindicación 10, en el que el método se realiza en un microrreactor.

Figura 1

