

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 278**

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: **26.02.2014 PCT/EP2014/053676**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14135405**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2014 E 14706609 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2964811**

54 Título: **Acoplamiento electroquímico de anilinas**

30 Prioridad:

07.03.2013 DE 102013203867

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

08.08.2017

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 2 629 278 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

Acoplamiento electroquímico de anilinas

La presente invención se refiere a un procedimiento electroquímico para el acoplamiento de anilinas a biarildiaminas

5 El término anilinas se utiliza en esta solicitud como término genérico y, por consiguiente, comprende también anilinas sustituidas. En este caso, pueden acoplarse entre sí dos anilinas diferentes.

10 Los métodos utilizados hasta ahora para la preparación de biarildiaminas aprovechan el recorrido alternativo de una reacción de transposición sigmatrópica de diarilhidrazinas (véase: S.-E. Suh, I.-K. Park, B.-Y. Lim, C.-G. Cho, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3, 455, H.-Y. Kim, W.-J. Lee, H.-M. Kang, C.-G. Cho, *Org. Lett.* **2007**, 16, 3185, H.-M. Kang, Y.-K. Lim, I.-J. Shin, H.-Y. Kim, C.-G. Cho, *Org. Lett.* **2006**, 10, 2047, Y.-K. Lim, J.-W. Jung, H. Lee, C.-G. Cho, *J. Org. Chem.* **2004**, 17, 5778) con el fin de crear sistemas de biarilo, dado que un acoplamiento cruzado oxidativo directo de derivados de anilina con agentes de oxidación inorgánicos tales como Cu(II) proporciona malos rendimientos y sólo se describió para naftilaminas (véase: M. Smrcina, S. Vyskocil, B. Maca, M. Polasek, T. A. Claxton, A. P. Abbott, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2156).

15 Reacciones de transposición de bencidina/semidina son la mayoría de las veces poco selectivas y proporcionan muchos productos secundarios cancerígenos. La síntesis de las hidracinas tiene lugar a menudo con ayuda de catalizadores de metales de transición, lo cual representa un factor de costes adicional.

20 En BACON J ET AL, "ANODIC OXIDATIONS OF AROMATIC AMINES. III. SUBSTITUTED ANILINES IN AQUEOUS MEDIA", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, ACS PUBLICATIONS, EE.UU., (19681120), Vol. 90, no. 24, doi:10.1021/JA01026A005, ISSN 0002-7863, páginas 6596 - 6599, se describe el acoplamiento "cabeza a cola" de anilina para-sustituída.

En DOMAGALA S ET AL, "Cross-coupling processes in chemical and electrochemical oxidation of the aniline derivatives and 4-aminophenol mixtures", THE 4TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ELECTROCHEMISTRY IN PRACTICE AND THEORY: LODZ, 11 - 13 DE SEPTIEMBRE, 1996, (19970101), ISBN 83-7171-011-9, páginas 177 - 187, se examinan los ciclovoltamogramas de derivados de anilina enlazados de manera sencilla y doble.

25 En AXEL KIRSTE ET AL, "Efficient Anodic and Direct Phenol-Arene C,C Cross-Coupling: The Benign Role of Water or Methanol", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, (20120222), Vol. 134, Nº 7, doi:10.1021/ja211005g, ISSN 0002-7863, páginas 3571 - 3576, se examina la influencia de agua y metanol sobre el acoplamiento de fenol-areno.

30 En el documento US 2012/0080320 A1 se describe un procedimiento para la preparación de biarilos. En este caso se acopla de forma electroquímica un derivado de fenol con un areno.

Rodney L. Hand ET AL.: "Anodic oxidation pathways of N-alkylanilines", Journal of the American Chemical Society, Tomo 96, Nº 3, 1 de febrero de 1974 (01-02-1974), páginas 850-860, ISSN: 0002-7863, da a conocer el autoacoplamiento de anilinas a biarildiaminas.

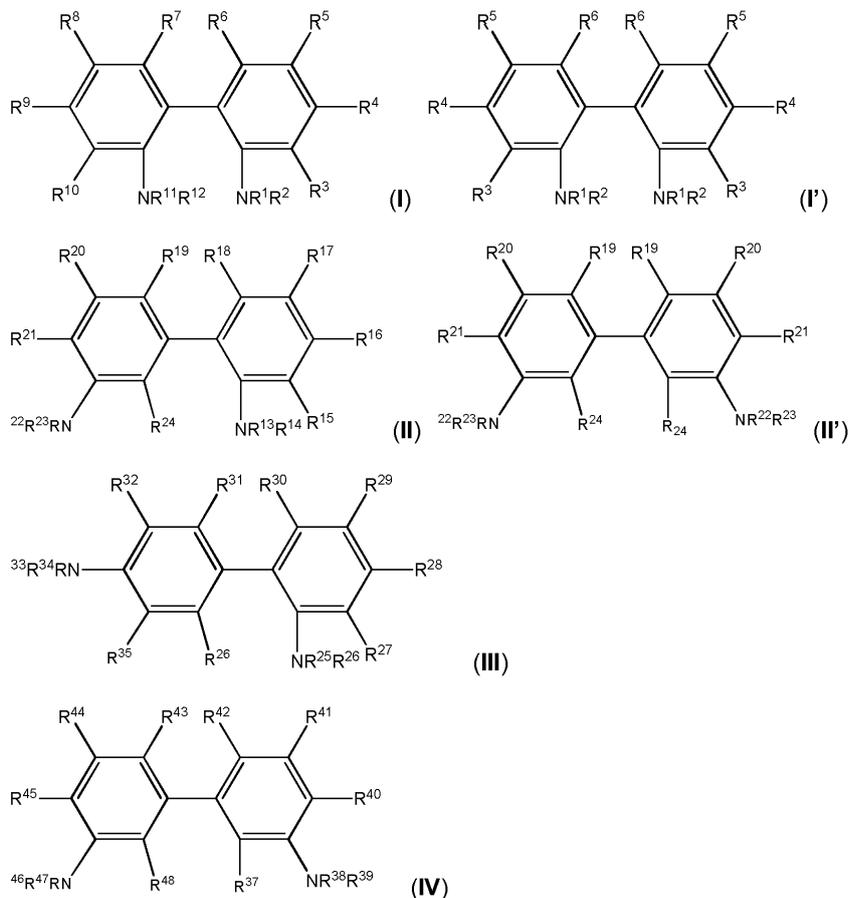
35 Un gran inconveniente de los métodos arriba mencionados para el acoplamiento cruzado anilina-anilina es la frecuente necesidad de disolventes secos y una exclusión del aire. Además, a veces se utilizan grandes cantidades de agentes oxidantes, en parte venenosos. Durante la reacción aparecen a menudo productos secundarios tóxicos que deben ser separados del producto deseado de manera compleja y deben ser eliminados de manera costosa. Mediante materias primas que cada vez escasean más y la creciente relevancia de la protección del medio ambiente aumenta el precio de transformaciones de este tipo. Ante todo, en el caso del aprovechamiento de secuencias de múltiples etapas es necesario un cambio de diferentes disolventes. Aquí aparecen además productos intermedios muy venenosos.

40 Mediante el tratamiento electroquímico se preparan biarildiaminas, sin añadir el agente oxidante orgánico, se trabaja bajo la exclusión de la humedad y se han de mantener condiciones de reacción anaerobias. Mediante este método directo del acoplamiento C,C se abre una alternativa económica e inofensiva para el medio ambiente a las vías de síntesis orgánicas clásicas de múltiples etapas hasta ahora existentes.

45 La misión de la presente invención consistía en proporcionar un procedimiento electroquímico en el que puedan acoplarse entre sí anilinas y pueda renunciarse a síntesis multietapa utilizando reactivos metálicos. Además, de este modo debe posibilitarse el acceso a nuevos productos.

El problema se resuelve mediante un procedimiento según la reivindicación 1.

Compuestos conforme a una de las fórmulas generales (1) a (IV) se pueden preparar con el procedimiento descrito.



5

en donde los sustituyentes R¹ a R⁴⁸ están definidos en las reivindicaciones.

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.

10 Cicloalquilo representa radicales hidrocarbonados cíclicos saturados que contienen exclusivamente 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.

15 Heteroarilo representa un radical arilo, en el 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.

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

- 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), hidroxilo, 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.
- 5
- 10 En una forma de realización, R¹, R², R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R²², R²³, R²⁵, R²⁶, R³³, R³⁴, R³⁸, R³⁹, R⁴⁶, R⁴⁷ 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 grupos protectores descritos en funciones amino.
- 15 En una forma de realización R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²⁴, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³⁵, R³⁶, R³⁷, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁸ se eligen: del grupo de hidrógeno, hidroxilo, 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, estando los grupos alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos una o varias veces.
- 20 En una forma de realización, R¹, R², R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R²², R²³, R²⁵, R²⁶, R³³, R³⁴, R³⁸, R³⁹, R⁴⁶, R⁴⁷ se eligen de: -H, acilo-(C₁-C₁₂).
- 25 En una forma de realización R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²⁴, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³⁵, R³⁶, R³⁷, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁸ se eligen de: hidrógeno, hidroxilo, 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, estando los grupos alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituidos una o varias veces.
- Se reivindica un procedimiento para el acoplamiento electroquímico de anilinas.
- 30 El procedimiento puede llevarse a cabo en diferentes electrodos de carbono (carbono vítreo, diamante dotado de boro, grafitos, fibras de carbono, nanotubos, entre otros), de óxidos de metales y de metales. En este caso, se aplican densidades de corriente en el intervalo de 1-50 mA/cm².
- 35 El tratamiento y la obtención de las biarildiaminas son muy sencillos y tienen lugar después de finalizar la reacción según métodos de separación generalmente habituales. Primeramente, la disolución de electrolito se destila primero una vez y los distintos compuestos se obtienen por separado en forma de fracciones diferentes. Puede tener lugar una purificación ulterior, por ejemplo, mediante cristalización, destilación, sublimación o por cromatografía.
- La electrólisis se lleva a cabo en las celdas de electrolisis habituales, conocidas por el experto en la materia. Celdas de electrolisis adecuadas son conocidas por el experto en la materia.
- Con el procedimiento de acuerdo con la invención se resuelve el problema mencionado al comienzo.
- 40 De este modo, se pueden preparar biarildiaminas que resultan mediante el acoplamiento electroquímicos de dos anilinas diferentes.
- En este caso, las anilinas se acoplan con un potencial de oxidación diferente.
- Procedimiento electroquímico para la preparación de biarildiaminas, que comprende las etapas de procedimiento:
- 45 a') introducción de un disolvente o mezcla de disolventes así como de una sal conductora en un recipiente de reacción,
 b') adición de una primera anilina con un potencial de oxidación $|E_{Ox}1|$ al recipiente de reacción,
 c') adición de una segunda anilina con un potencial de oxidación $|E_{Ox}2|$ al recipiente de reacción, cumpliéndose: $|E_{Ox}2| > |E_{Ox}1|$ y $|E_{Ox}2| - |E_{Ox}1| = |\Delta E|$, añadiéndose en exceso y la segunda anilina con respecto a la primera anilina, y

el disolvente o la mezcla de disolventes se eligen de manera que $|\Delta E|$ se encuentra en el intervalo de 10 mV a 450 mV,

d') introducción de dos electrodos en la disolución de reacción,

e') aplicación de una tensión a los electrodos,

5 f') acoplamiento de la primera anilina con la segunda anilina para formar una biarildiamina.

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 el que la molécula con el potencial de oxidación más bajo tenga una mayor tendencia a entregar un electrón (e^-) al ánodo y un ión H^+ a, p. ej., al disolvente que la molécula con el potencial de oxidación más bajo. El potencial de oxidación E_{Ox} se puede calcular a partir de la ecuación de Nernst:

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

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

E° : potencial del electrodo estándar

n : número de electrones transferidos

15 $[Ox]$: concentración de la forma oxidada

$[Red]$: concentración de la forma reducida

Si se aplicara el procedimiento arriba mencionado en la bibliografía a dos anilinas diferentes, esto tendría como consecuencia de que se formarían predominantemente radicales de la molécula que tuvieran un potencial de oxidación bajo, y éste reaccionaría entonces consigo mismo. Como producto principal claramente predominante se obtendría, por lo tanto, una biarildiamina que resulta a partir de dos anilinas iguales.

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

Si no se cumple la primera condición, entonces resulta como producto principal la biarildiamina que se forma mediante el acoplamiento a base de dos moléculas de una anilina.

25 Para una realización más eficiente de la reacción en el caso del acoplamiento de dos anilinas diferentes son necesarias dos condiciones de reacción:

- la anilina con el potencial de oxidación más alto debe añadirse en exceso, y

- la diferencia de los dos potenciales de oxidación (ΔE) debe encontrarse en un intervalo determinado.

30 Para el procedimiento de acuerdo con la invención, el conocimiento de los potenciales de oxidación absolutos de las dos anilinas no es forzosamente necesario. Basta con que se conozca la diferencia entre sí de los dos potenciales de oxidación.

Otro aspecto parcial de la invención es que se puede influir sobre la diferencia de los dos potenciales de oxidación ($|\Delta E|$) a través de los disolventes o bien mezclas de disolventes utilizados.

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

35 Si se parte de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP) como disolvente base, entonces se puede aumentar un $|\Delta E|$ demasiado pequeño, por ejemplo, mediante la adición de alcohol. Un $|\Delta E|$ demasiado grande puede reducirse, por el contrario, mediante la adición de agua.

Con ayuda del procedimiento de acuerdo con la invención se pudieron preparar por vez primera por vía electroquímica biarildiaminas y se pudo renunciar a síntesis de múltiples etapas utilizando reactivos metálicos.

40 En una variante del procedimiento, la segunda anilina se emplea al menos en la doble cantidad con respecto a la primera anilina.

En una variante del procedimiento, la relación de la primera anilina a la segunda anilina se encuentra en el intervalo de 1:2 a 1:4.

45 En una variante del procedimiento, la sal conductora se elige del grupo de sales alcalinas, alcalinotérreas, de tetra(alquil C_1-C_6)-amonio, 1,3-di(alquil C_1-C_6)imidazolío o tetra(alquil C_1-C_6)-fosfonio.

En una variante del procedimiento, los iones conjugados 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.

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

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

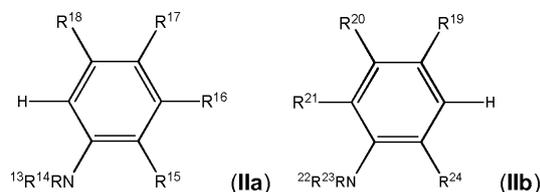
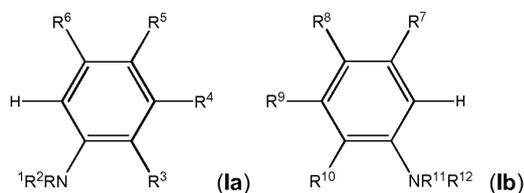
En una variante del procedimiento, la disolución de reacción está libre de metales de transición.

En una variante del procedimiento, la disolución de reacción está libre de agentes oxidantes orgánicos.

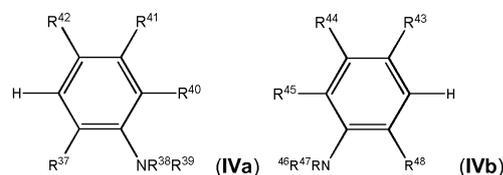
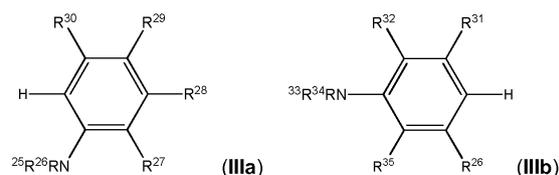
10 En una variante del procedimiento, la disolución de reacción está libre de sustratos con funcionalidades de partida distintas a átomos de hidrógeno.

En el caso del procedimiento reivindicado, se puede renunciar a grupos de partida en los puntos de acoplamiento, a excepción de átomos de hidrógeno.

En una variante del procedimiento, la primera anilina y la segunda anilina se eligen de: **Ia**, **Ib**, **IIa**, **IIb**, **IIIa**, **IIIb**, **IVa**, **IVb**:



15



en donde los sustituyentes R¹ a R⁴⁸ están definidos en las reivindicaciones.

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

Cicloalquilo representa radicales hidrocarbonados cíclicos saturados que contienen exclusivamente 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.

- 5 Heteroarilo representa un radical arilo, en el 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.

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

- 15 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), hidroxilo, 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, R¹³, R¹⁴, R²², R²³, R²⁵, R²⁶, R³³, R³⁴, R³⁸, R³⁹, R⁴⁶, R⁴⁷ 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 grupos protectores descritos en funciones amino.

- 30 En una forma de realización R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²⁴, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³⁵, R³⁶, R³⁷, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁸ se eligen: del grupo de hidrógeno, hidroxilo, 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 una forma de realización, R¹, R², R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R²², R²³, R²⁵, R²⁶, R³³, R³⁴, R³⁸, R³⁹, R⁴⁶, R⁴⁷ se eligen de: -H y/o acilo-(C₁-C₁₂).

- 35 En una forma de realización R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²⁴, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³⁵, R³⁶, R³⁷, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁸ se eligen: del grupo de hidrógeno, hidroxilo, 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 este caso, son posibles las siguientes combinaciones:

- 40
- | | | | | | | | | |
|-----------------|-----------|------------|------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|
| primera anilina | Ia | IIb | | | | | | |
| segunda anilina | Ia | IIb | | | | | | |
| primera anilina | Ia | Ib | IIa | IIb | IIIa | IIIb | IVa | IVb |
| segunda anilina | Ib | Ia | IIb | IIa | IIIb | IIIa | IVb | IVa |

En lo que sigue se explica con mayor detalle la invención con ayuda de las Figuras 1 y 2.

- 45 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). En este caso, las flechas indican la dirección de flujo del agua de refrigeración. El espacio de reacción está cerrado con un tapón de Teflon (2). La mezcla de reacción es combinada a fondo mediante una varillita agitadora magnética (7). En el lado del ánodo, el sistema de aparatos es cerrado mediante gatos (4) y juntas (6).

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

Ejemplos:

Prescripciones generales de trabajo

Voltametría cíclica (CV)

- 15 Se utilizó un aparato VA Stand Metrohm 663 VA, dotado de un potencióstato μ Autolab tipo III (Metrohm AG, Herisau, Suiza). *WE*: electrodo de vidrio de carbono, diámetro 2 mm; *AE*: varilla de vidrio de carbono; *RE*: Ag/AgCl en LiCl/EtOH saturado. Disolvente: HFIP + MeOH al 0-25% v/v. 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. $c(\text{derivado de anilina}) = 151 \text{ mM}$, sal conductora: $\text{Et}_3\text{NMe O}_3\text{SOMe}$ (MTES), $c(\text{MTES}) = 0,09 \text{ M}$.

Cromatografía

- 20 Las separaciones por cromatografía de líquido preparativas 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 *Macherey-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
- 25 en el evaporador rotatorio. Para la cromatografía en capa fina (CF) se utilizaron placas acabadas de PSC 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 tinción de las placas de CF se utilizó una disolución de cerio-ácido molibdatofosfórico como reactivo de inmersión. Reactivo de cerio-ácido molibdatofosfórico: 5,6 g de ácido molibdatofosfórico, 2,2 g de cerio (IV)-sulfato-tetrahidrato y 13,3 g de ácido sulfúrico concentrado sobre 200 mL de agua.

Cromatografía de gases (GC/GCMS)

- Los ensayos 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 película de la fase estacionaria unida de forma covalente: 0,25 μm ; gas de soporte: hidrógeno; temperatura del inyector: 250
- 35 $^\circ\text{C}$; temperatura del detector: 310 $^\circ\text{C}$; programa: Método "duro": temperatura de inicio 50 $^\circ\text{C}$ durante 1 min, tasa de caldeo: 15 $^\circ\text{C}/\text{min}$, temperatura final 290 $^\circ\text{C}$ durante 8 min). Los espectros de masas por cromatografía de gases (GCMS) de mezclas de productos y sustancias puras se recogieron 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 película de la fase estacionaria unida de forma covalente: 0,25 μm ; gas de soporte: hidrógeno; temperatura del inyector: 250 $^\circ\text{C}$; temperatura del detector: 310 $^\circ\text{C}$; programa: Método "duro": temperatura de inicio 50 $^\circ\text{C}$ durante 1 min, tasa de caldeo: 15 $^\circ\text{C}/\text{min}$, temperatura final 290 $^\circ\text{C}$ durante 8 min; GCMS: temperatura de la fuente de iones: 200 $^\circ\text{C}$).

Puntos de fusión

- 45 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 no están corregidos.

Análisis elemental

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

Espectrometría de masas

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

Espectroscopía RMN

10 Los ensayos 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 deuterado según el *Flujo de Datos de Disolvente por RMN* 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 dublete), 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 tiene que coincidir con la nomenclatura IUPAC.

AAV1: Prescripción de trabajo para el acoplamiento cruzado electroquímico

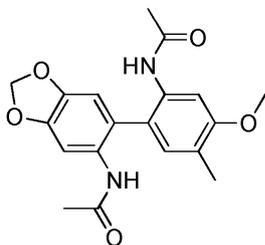
20 2-4 mmol del componente en defecto respectivo se disolvieron con 6-12 mmol del segundo componente a acoplar en cada caso en las cantidades indicadas de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP) y MeOH y se hicieron reaccionar en una celda de vidrio de copa no dividida con electrodos de vidrio de carbono. 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 se transfiere con HFIP a un matraz de boca redonda de 50 mL, y el disolvente se retira a presión reducida en el evaporador rotatorio a 50 °C, 200-70 mbar. El educto que no ha reaccionado se retiene mediante destilación de corto recorrido o destilación en tubo de bolas (100°C, 10⁻³ mbar).

Material del electrodo

ánodo: vidrio de carbono
cátodo: vidrio de carbono

Condiciones de la electrolisis:

30 temperatura [T]: 50 °C
intensidad de corriente [I]: 25 mA
densidad de corriente [j]: 2,8 mA/cm²
cantidad de carga [Q]: 2F (por cada componente en defecto)
tensión en los bornes [U_{máx}]: 3-5 V

N-(6-(2-acetamido-4-metoxi-5-metilfenil)3,4-metilendioxfenil)acetamida

40 La realización de la electrolisis tiene lugar conforme a AAV1 en una celda de vidrio de copa no dividida con electrodos de vidrio de carbono. Para ello, 0,68 g (3,8 mmol, 1,0 equiv.) de *N*-(3,4-metilendioxfenil)acetamida y 2,04 g (11,4 mmol, 3,0 equiv.) de *N*-(3,4-dimetoxifenil)acetamida se disuelven 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 del educto que no han reaccionado se retiran después de la electrolisis a presión reducida, el producto bruto se purifica en gel de sílice

ES 2 629 278 T3

60 como "cromatografía de resolución instantánea" en el eluyente 1:3 (CH:EE) + ácido acético al 1% y el producto se obtiene en forma de un sólido pardo ocre.

Rendimiento: 718 mg (55%, 2,1 mmol)

Selectividad: 15:1 (acoplamiento cruzado: homoacoplamiento)

5 CG (método *duro*, HP-5): $t_R = 17,37$ min

R_f (CH:EE= 1:3)= 0.21

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,94$ (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 5,95-6,07 (m, 2H), 6,62 (s, 1 H), 6,89 (bs, 1 H), 7,02 (bs, 1 H), 7,48 (m, 2H), 7,70 (s, 1 H);

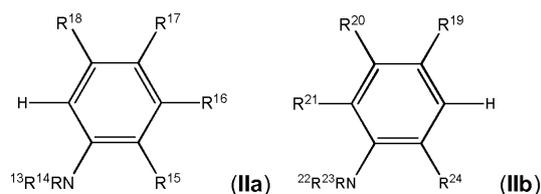
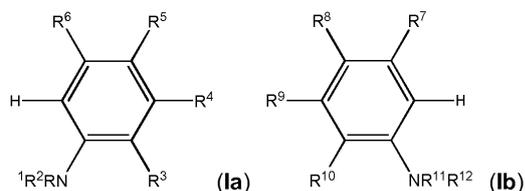
10 $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CCl_3) $\delta = 15,79, 23,84, 24,19, 55,50, 101,67, 104,89, 105,42, 110,01, 119,90, 122,70, 123,59, 129,47, 132,04, 134,26, 145,22, 147,76, 157,88, 169,36, 169,44.$

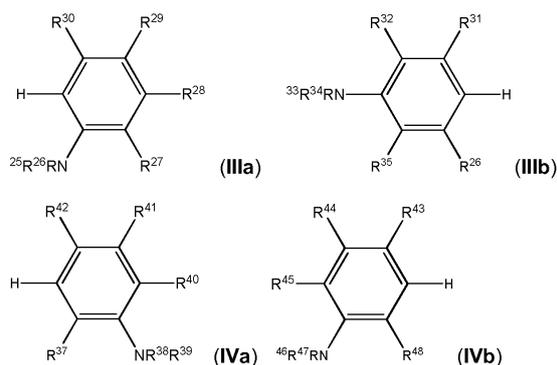
HRMS para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ (ESI+) $[\text{M}+\text{Na}^+]$: calc.: 379,1270, enc.: 379,1265

MS (EI, GCMS): m/z (%): 356 (80) $[\text{M}]^+$, 297 (80) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{CONH}_2]^+$.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento electroquímico para la preparación de biarildiaminas, que comprende las etapas de procedimiento:
 a') introducción de un disolvente o mezcla de disolventes así como de una sal conductora en un recipiente de reacción,
 5 b') adición de una primera anilina con un potencial de oxidación $|E_{Ox1}|$ al recipiente de reacción,
 c') adición de una segunda anilina con un potencial de oxidación $|E_{Ox2}|$ al recipiente de reacción, cumpliéndose: $|E_{Ox2}| > |E_{Ox1}|$ y $|E_{Ox2}| - |E_{Ox1}| = |\Delta E|$, añadiéndose en exceso la segunda anilina con respecto a la primera anilina, y el disolvente o la mezcla de disolventes se eligen de manera que $|\Delta E|$ se encuentra en el intervalo de 10 mV a 450 mV,
 10 d') introducción de dos electrodos en la disolución de reacción,
 e') aplicación de una tensión a los electrodos,
 f') acoplamiento de la primera anilina con la segunda anilina para formar una biarildiamina.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la segunda anilina se emplea con respecto a la primera anilina al menos en la cantidad doble.
- 15 3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, en el que la relación de la primera anilina a la segunda anilina se encuentra en el intervalo de 1:2 a 1:4.
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 $|\Delta E|$ 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 agentes oxidantes orgánicos.
- 20 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la primer anilina y la segunda anilina se eligen de: **Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb:**





- en donde los sustituyentes R¹ a R⁴⁸, 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), alquilo (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), heteroaróilo (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), en donde
- heteroalquilo representa un radical alifático no ramificado o ramificado que contiene uno a cuatro heteroátomos, elegidos del grupo consistente en N, O, S y N-sustituido;
- heteroarilo representa un radical arilo, en el que uno a cuatro átomos de carbono están 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 heteroátomos elegidos del grupo consistente en N, O, S y N-sustituido;
- 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, 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, 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 en este caso, son posibles las siguientes combinaciones:

primera anilina	Ia	Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IVa	IVb
segunda anilina	Ib	Ia	IIb	IIa	IIIb	IIIa	IVb	IVa

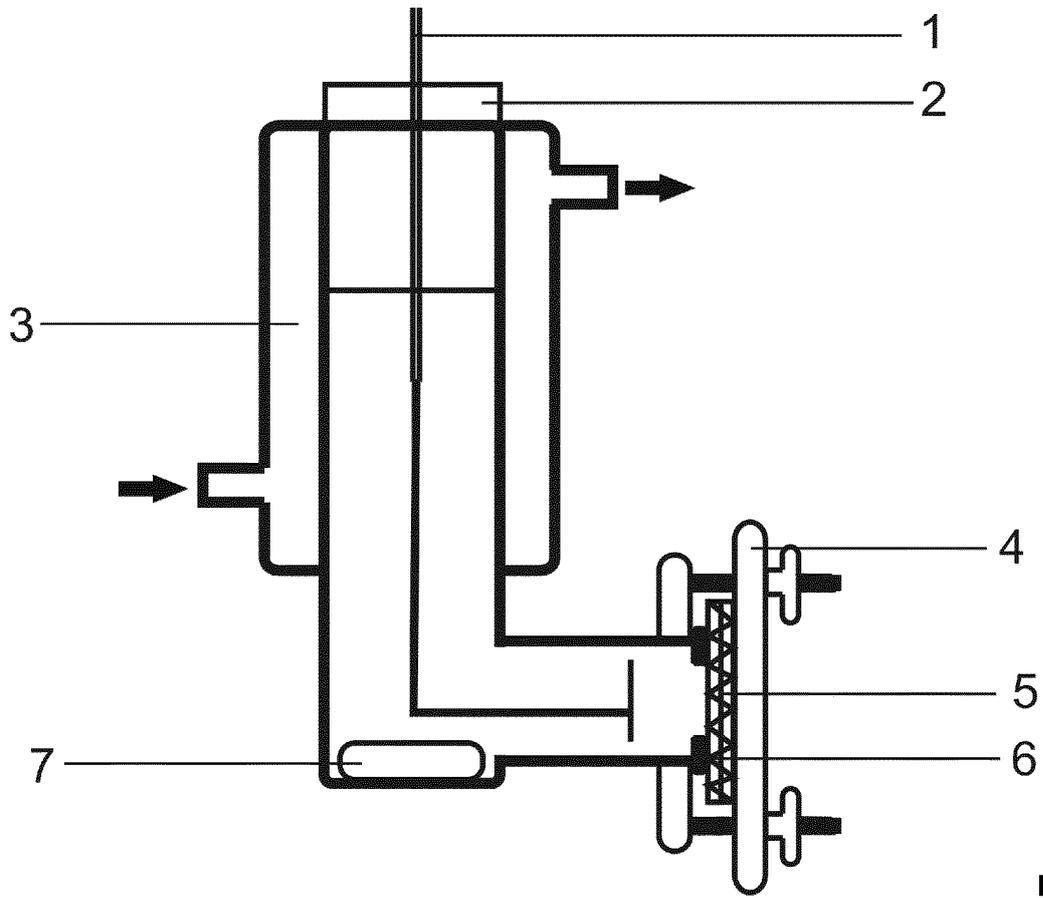


Fig. 1

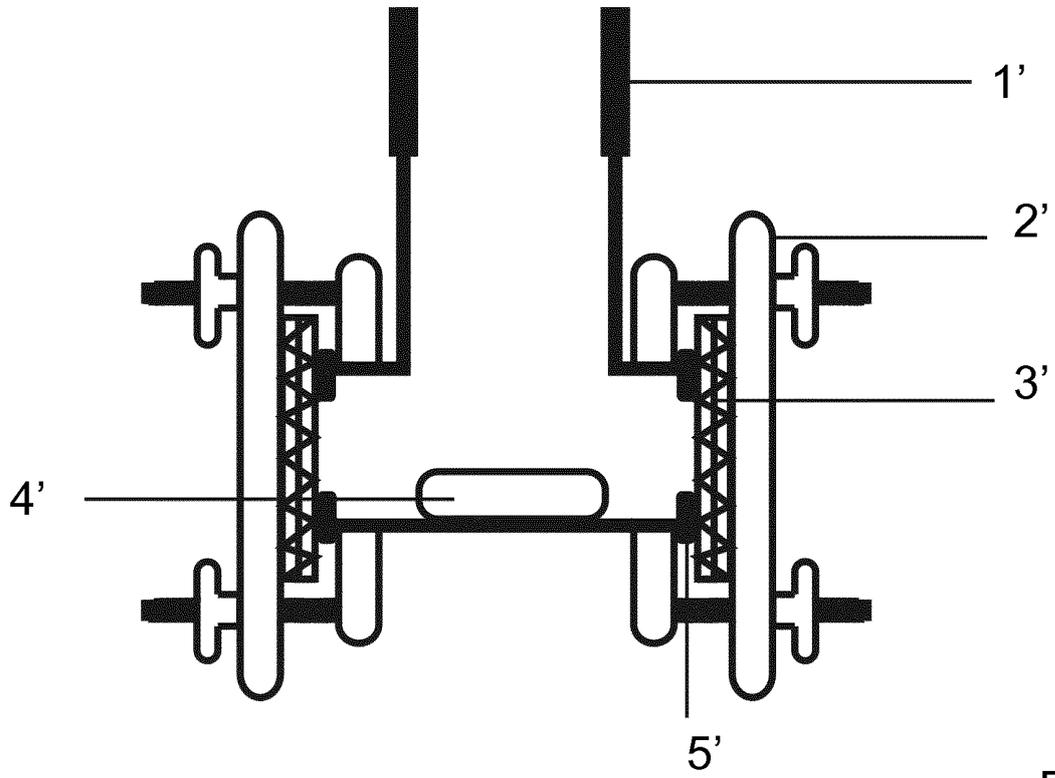


Fig. 2