

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 749**

51 Int. Cl.:

C25B 3/10 (2006.01)

C07C 43/23 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2013** **PCT/EP2013/076086**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014** **WO14135237**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2013** **E 13811148 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018** **EP 2964812**

54 Título: **Acoplamiento electroquímico de un fenol con un naftol**

30 Prioridad:

07.03.2013 DE 102013203866

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

14.05.2018

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 2 667 749 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 un fenol con un naftol

La siguiente invención se refiere a un procedimiento electroquímico para el acoplamiento de un fenol con un naftol, los cuales se diferencian en su potencial de oxidación.

- 5 Los términos fenoles y naftoles se utilizan en esta solicitud como término genérico y abarcan, por consiguiente, también fenoles sustituidos o bien naftoles sustituidos.

Un acoplamiento electroquímico se describió hasta ahora sólo de fenol con un naftol que no presenta grupo OH alguno: Kirste et al. Angew. Chem. 2010, 122, 983-987 y Kirste et al. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 3571-3576.

- 10 En KIRSTE ET AL, "Anodic Phenol-Arene Cross-Coupling Reaction on Boron-Doped Diamond Electrodes", ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, EDITORIAL VCH, WEINHEIM, DE, Vol. 49, Nº 5, páginas 971 - 975 se describe un acoplamiento cruzado anódico de fenol-areno. En este caso, el acoplamiento tiene lugar en un ánodo BDD (BDD = diamante dopado con boro).

- 15 En el documento WO 2010/139685 A1 se describe un procedimiento para la deshidrodimerización cruzada anódica de arenos. En este caso, se trabaja en presencia de mediadores parcialmente fluorados y/o perfluorados y una sal conductora.

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

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

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

E^0 : potencial del electrodo estándar

n : número de los electrones transferidos

- 25 [Ox]: concentración de la forma oxidada

[Red]: concentración de la forma reducida

La misión de la siguiente invención consistía en proporcionar un procedimiento electroquímico en el que se acople un fenol con un naftol, presentando estas dos moléculas diferentes potenciales de oxidación.

- 30 Procedimiento electroquímico, que comprende las etapas de procedimiento:
 a) cargar un disolvente o una mezcla de disolventes así como una sal conductora en un recipiente de reacción,
 b) añadir un fenol con un potencial de oxidación $|E_{Ox1}|$ al recipiente de reacción,
 c) añadir un naftol con un potencial de oxidación $|E_{Ox2}|$ al recipiente de reacción, añadiéndose en exceso la sustancia con el mayor potencial de oxidación, y cumpliéndose: $|E_{Ox1}| - |E_{Ox2}| = |\Delta E|$
 y el disolvente o la mezcla de disolventes se elige de modo que $|\Delta E|$ se encuentre en el intervalo de 10 a 450 mV,
 35 d) incorporar dos electrodos en la solución de reacción,
 e) aplicar una tensión a los electrodos,
 f) acoplar el fenol con el naftol para formar un producto acoplado de forma cruzada.

Las etapas a) a d) del procedimiento pueden tener lugar en este caso en una secuencia arbitraria.

- 40 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 metales. En este caso, se aplican densidades de corriente en el intervalo de 1-50 mA/cm².

Con el procedimiento de acuerdo con la invención se resuelve el problema mencionado al comienzo.

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 ($|\Delta E|$) de los dos compuestos.

- 45 Para una realización eficiente de la reacción se necesitan dos condiciones de reacción:
 - el compuesto con el mayor potencial de oxidación ha de añadirse en exceso, y

- la diferencia de los dos potenciales de oxidación ($|\Delta E|$) debe encontrarse en un intervalo determinado.

Si no se cumple la primera condición, entonces se forma como producto principal un compuesto que resulta por el acoplamiento de dos moléculas con el potencial de oxidación más bajo.

- 5 Si $|\Delta E|$ es demasiado pequeño, entonces resulta demasiado producto secundario del compuesto que se forma por el acoplamiento de dos moléculas con el potencial de oxidación más elevado, dado que éste se añade en exceso. Por el contrario, si $|\Delta E|$ es demasiado grande, entonces se requeriría un exceso demasiado elevado del compuesto con el potencial de oxidación más alto, lo cual haría que la reacción no fuese rentable.

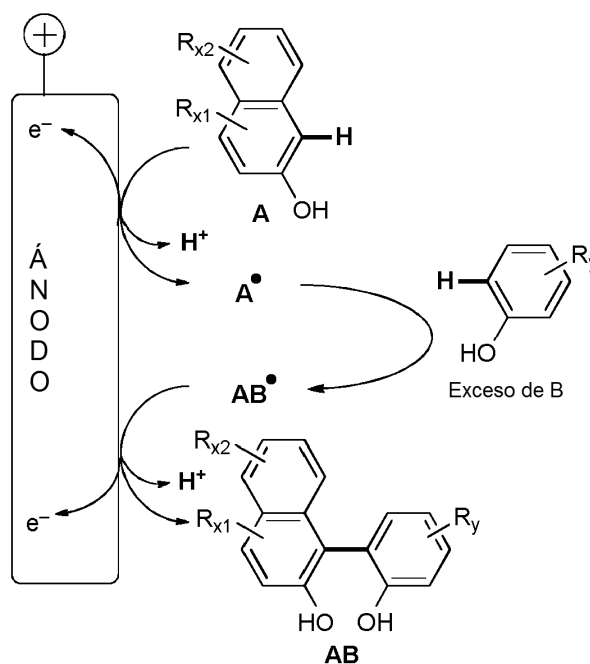
- 10 Para el procedimiento de acuerdo con la invención no es forzosamente necesario el conocimiento de los potenciales de oxidación absolutos de los dos compuestos. Es suficiente con que se conozca la diferencia de los dos potenciales de oxidación entre sí.

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

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

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

El curso de la secuencia de reacción se representa en el siguiente esquema:



- 20 Primeramente, el compuesto A, que posee el potencial de oxidación más bajo, entrega un electrón al ánodo. En virtud de la carga positiva, el compuesto A se convierte en un ácido muy fuerte y disocia de forma espontánea un protón. El radical, así resultante, reacciona a continuación con el compuesto B que está presente en exceso en la solución con respecto al compuesto A. El radical AB que resulta mediante el acoplamiento entrega un electrón al ánodo y un protón al disolvente.
- 25 Si el compuesto con el potencial de oxidación más alto no se añadiera en exceso, entonces el radical A reaccionaría con un segundo compuesto A para dar el correspondiente compuesto AA.

Con ayuda del procedimiento de acuerdo con la invención se pudieron acoplar por primera vez electroquímicamente fenoles con naftoles en buenos rendimientos.

En una variante del procedimiento, la sustancia con el potencial de oxidación más elevado se emplea al menos en la cantidad doble con respecto a la sustancia con el potencial de oxidación más bajo.

En una variante del procedimiento, el disolvente o la mezcla de disolventes se elige de manera que $|\Delta E|$ se encuentre en el intervalo de 20 mV a 400 mV, preferiblemente en el intervalo de 30 mV a 350 mV.

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

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.

- 10 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.

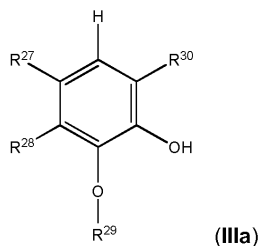
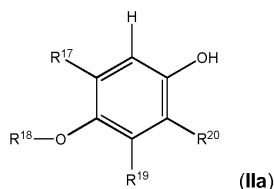
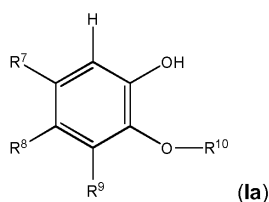
En una variante del procedimiento, el fenol presenta al menos un grupo -O-alquilo.

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

- 15 En una variante del procedimiento, la solución de reacción está exenta de sustratos con funcionalidades de partida distintas a átomos de hidrógeno.

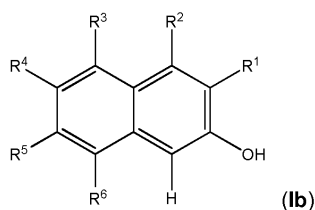
En una variante del procedimiento, la solución de reacción está exenta de oxidantes orgánicos.

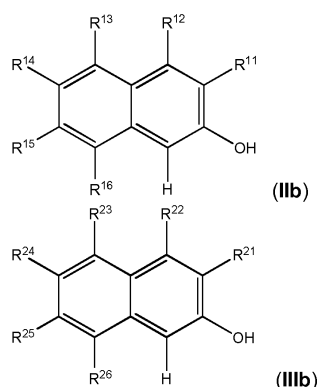
En una variante del procedimiento, el fenol se elige de: **Ia, IIa, IIIa:**



20

y el naftol se elige de: **Ib, IIb, IIIb:**





en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{30}$ se eligen de: -H, -alquilo, -O-alquilo, -O-arilo, -S-alquilo, -S-arilo, y en donde R^{10}, R^{18}, R^{29} representan -alquilo,

y en este caso son posibles las siguientes combinaciones:

fenol	Ia	IIa	IIIa
naftol	Ib	IIb	IIIb

En lo que sigue, la invención se explica con mayor detalle con ayuda de ejemplos de realización y una figura.

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 (5). El sistema de aparatos puede enfriarse con ayuda de la envolvente de refrigeración (3). Las flechas indican en este caso la dirección de flujo 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 el lado del ánodo, el sistema de aparatos es cerrado por sargentos (4) y juntas (6).

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 sargentos (2') y juntas, se aprietan electrodos (3') a base de materiales de soporte revestidos con diamante dotado de boro (BDD) u otros materiales de electrodos conocidos por el experto en la materia. El espacio de reacción puede estar provisto 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').

La Figura 3 muestra una gráfica de los potenciales de oxidación respectivos bajo la adición de MeOH (ejemplo con éxito del acoplamiento cruzado).

Analítica

Cromatografía

Las separaciones por cromatografía de líquidos 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 en el evaporador rotatorio.

Para la cromatografía en capa fina (DC) se utilizaron placas acabadas 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 tinción de las placas DC se utilizó una solución de cerio-ácido molibdatofosfórico como reactivo de inmersión. Reactivo de cerio-ácido molibdatofosfórico: 5,6 g de ácido molibdato fosfórico, 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)

Las investigaciones 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 de 50 °C durante 1 min, tasa de caldeo: 15 °C/min, temperatura final 290 °C durante 8 min). Espectros de masas por cromatografía de gases (GCMS) de mezclas de producto y sustancias puras se registraron con ayuda del cromatógrafo de gases GC-2010 combinado con el detector de masas GCMS-PQ2010 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 de 50 °C durante 1 min, tasa de caldeo: 15 °C/min, temperatura final 290 °C durante 8 min); temperatura de la fuente de iones: 200 °C).

Puntos de fusión

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 la División Analítica del Instituto para Química Orgánica de la Unidad Johannes Guttenberg de Mainz en un Vario EL Cube de la razón social *Foss-Heraeus*, Haunau.

Espectrometría de masas

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

Espectroscopía de RMN

Los ensayos espectroscópicos por 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 *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 (simplete), bs (single ancho), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), dd (doblete de doblete), dt (doblete 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 las señales corresponde a la numeración indicada en los esquemas de fórmulas que no debe coincidir con la nomenclatura IUPAC.

Prescripción general de trabajo

La reacción de acoplamiento se llevó a cabo en un sistema de aparatos tal como se representa en la Figura 1. 5 mmol del compuesto con el potencial de oxidación más elevado se disuelven con 15 mmol del compuesto con el potencial de oxidación más bajo en las cantidades indicadas en la siguiente Tabla 1 en 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP) y MeOH o en ácido fórmico y MeOH. La electrolisis tiene lugar de forma galvanostática. La envoltura exterior de la celda de electrolisis se regula en temperatura a través de un termostato a aproximadamente 10 °C, mientras que la mezcla de reacción se agita y se calienta hasta 50 °C con ayuda de un baño de arena. Después de finalizada la electrolisis, el contenido de la celda se transfiere con tolueno a un matraz de boca redonda de 50 mL y el disolvente se separa a presión reducida en el evaporador rotatorio a 50 °C, 200-70 mbar. El educto que no ha reaccionado se conserva mediante destilación de corto recorrido (100 °C, 10⁻³ mbar).

Material del electrodo

Ánodo: BDD sobre Si
Cátodo: red Ni

Condiciones de la electrolisis:

Temperatura [T]: 50 °C
Intensidad de corriente [I]: 15 mA
Densidad de corriente [j]: 2,8 mA/cm²

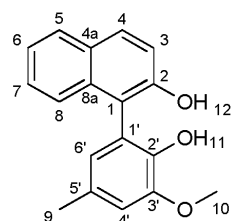
Cantidad de carga [Q]: 2 F/mol de componente por defecto
Tensión de los bornes [$U_{\max}$]: 3-5 V

Síntesis

1-(2-hidroxi-3-metoxi-5-metilfenil)-2-naftol y 1-(5-hidroxi-4-metoxi-2-metilfenil)-2-naftol

La realización de la electrolisis tiene lugar conforme a AAV1 en una celda de brida no dividida con ánodo BDD. A ello se añaden 0,78 g (5 mmol, 1,0 equiv.) de 2-naftol y 2,18 g (15 mmol, 3,0 equiv.) de 4-metilguajacol disueltos en 27 mL de HFIP y 6 mL de MeOH, 0,68 g de MTES y el electrolito se transfiere a la celda de electrolisis. El disolvente, así como las cantidades de educto que no habían reaccionado se separan 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 se obtiene una mezcla de productos. Una segunda "cromatografía de resolución instantánea" en diclorometano posibilita una separación de los dos componentes como producto principal cristalino ligeramente rojo y producto secundario cristalino incoloro.

1-(2-hidroxi-3-metoxi-5-metilfenil)-2-naftol (producto principal)



Rendimiento: 899 mg (61%, 3,2 mmol)

GC (Método *duro*, HP-5): t_R = 15,77 min

R_f (CH:EE = 4:1) = 0,36, R_f (DCM) = 0,36

m_p = 145,5 °C (recristalizado en DCM/CH)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2,39 (s, 3H, 9-H), 3,96 (s, 3H, 10-H), 5,47-5,52 (m, 1H, 12-H), 5,65- 5,69 (m, 1H, 11-H), 6,75 (d, 1H, 6'-H), 6,85 (d, 1H, 4'-H), 7,32 (dd, 1H, 3-H), 7,34-7,43 (m, 2H, 6-H/7-H), 7,51 (d, 1H, 8-H), 7,83 (s, 1H, 5-H), 7,85 (d, 1H, 4-H);

acoplamiento: $^3J_{3\text{-H}, 4\text{-H}}$ = 9,0 Hz, $^3J_{7\text{-H}, 8\text{-H}}$ = 8,3 Hz, $^4J_{4\text{-H}, 6\text{-H}}$ = 1,8 Hz;

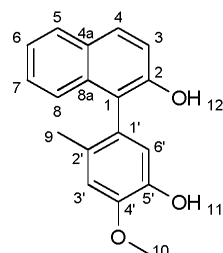
$^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 21,22 (C-9), 56,08 (C-10), 112,06 (C-4'), 116,62 (C-1), 117,81 (C-3), 119,33 (C-1'), 123,36 (C-6/C-7), 124,42 (C-6'), 124,86 (C-8), 126,48 (C-6/C-7), 128,15 (C-4), 129,18 (C-4a), 129,83 (C-5), 130,36 (C-5'), 133,16 (C-8a), 141,72 (C-2'), 147,24 (C-3'), 150,84 (C-2).

HRMS para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (ESI+) $[M+\text{Na}]^+$: calc: 303,0997, enc.: 303,1003

MS (EI, GCMS): m/z (%): 280 (100) $[M]^+$, 265 (12) $[M-\text{CH}_3]^+$, 249 (12) $[M-\text{OCH}_3]^+$.

Análisis elemental para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$: calc: C: 77,12%, H: 5,75%, enc.: C: 76,96%, H: 5,82%.

1-(5-hidroxi-4-metoxi-2-metilfenil)-2-naftol (producto secundario)



Rendimiento: 106 mg (7%, 0,4 mmol)

GC (Método *duro*, HP-5): t_R = 15,42 min

R_f (CH:EE = 4:1) = 0,36, R_f (DCM) = 0,32

m_p = 182 °C (recristalizado en DCM/CH)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO) δ = 1,82 (s, 3H, H-9), 3,82 (s, 3H, H-10), 6,52 (s, 1H, H-6'), 6,89 (s, 1H, H-3'), 7,14 (dd, 1H, H-8), 7,31-7,18 (m, 3H, H-3/H-6/H-7), 7,75 (d, 1H, H-5), 7,78 (d, 1H, H-4), 8,78 (s, 1H, H-11), 9,31 (s, 1H, H-12);

acoplamiento: $^3J_{3\text{-H}, 4\text{-H}}$ = 7,1 Hz, $^3J_{5\text{-H}, 6\text{-H}}$ = 8,7 Hz, $^3J_{7\text{-H}, 8\text{-H}}$ = 8,1 Hz, $^4J_{6\text{-H}, 8\text{-H}}$ = 1,5 Hz;

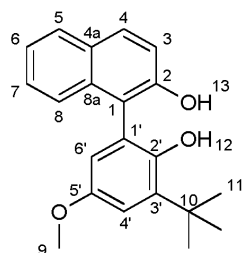
^{13}C -RMN (101 MHz, DMSO) δ = 19,40 (C-9), 56,06 (C-10), 114,31 (C-3'), 118,51 (C-6'), 118,78 (C-3), 120,82 (C-1), 122,78 (C-6), 124,52 (C-8), 126,45 (C-7), 127,84 (C-1'), 128,29, 128,36, 128,70 (C-5/5a/8a), 134,11 (C-2'), 144,52 (C-5'), 147,06 (C-4'), 152,19 (C-2).

HRMS para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (ESI+) $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calc.: 303,0997, enc.: 303,1004

5 MS (EI, GCMS): m/z (%): 280 (100) $[\text{M}]^+$, 265 (16) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 249 (12) $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$.

Análisis elemental para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$: calc.: C: 77,12%, H: 5,75%, enc.: C: 77,19%, H: 5,81%.

1-(3-(dimetiletil)-2-hidroxi-5-metoxifenil)-2-naftol



10 La realización de la electrolisis tiene lugar conforme a AAV1 en una celda de brida no dividida con ánodo BDD. A ello se añaden 0,72 g (5 mmol, 1,0 equiv.) de 2-naftol y 2,77 g (15 mmol, 3,0 equiv.) de 2-(dimetiletil)-4-metoxifenol disueltos en 27 mL de HFIP y 6 mL de MeOH, 0,68 g de MTES y el electrolito se transfiere a la celda de electrolisis. El disolvente, así como las cantidades de educto que no habían reaccionado se separan 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 se obtiene el producto en forma de un sólido incoloro.

15 Rendimiento: 1,05 g (63%, 3,2 mmol)

GC (Método *duro*, HP-5): t_R = 15,75 min

R_f (CH:EE= 4:1)= 0,43

m_p = 139,9 °C (recristalizado en DCM/CH)

20 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 1,46 (s, 9H, 11-H), 3,77 (s, 3H, 9-H), 4,72 (s, 1H, 2'-H), 5,36 (s, 1H, 2-H), 6,63 (d, 1H, 6'-H), 7,08 (d, 1H, 4'-H), 7,32 (d 1H, 3-H), 7,50-7,35 (m, 3H, 6-H/7-H/8-H), 7,87-7,83 (m, 1H, 5-H), 7,89 (d, 1H, 4-H);

acoplamientos: $^3J_{3-H, 4-H}$ = 8,9 Hz; $^4J_{4'-H, 6'-H}$ = 3,1 Hz;

25 ^{13}C -RMN (101 MHz, CDCl_3) δ = 29,41 (C-11), 35,19 (C-10), 55,68 (C-9), 111,95 (C-6'), 114,18 (C-1), 115,87 (C-4'), 117,63 (C-3), 119,16 (C-1'), 123,89, 124,15 (C-6/C-8), 127,38 (C-7), 128,31 (C-5), 129,19 (C-4a), 130,97 (C-4), 132,99 (C-8a), 139,05 (C-3'), 146,93 (C-2'), 151,94 (C-2), 153,41 (C-5').

HRMS para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (ESI+) $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calc.: 345,1467, enc.: 345,1465

MS (EI, GCMS): m/z (%): 322 (100) $[\text{M}]^+$, 307 (38) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$.

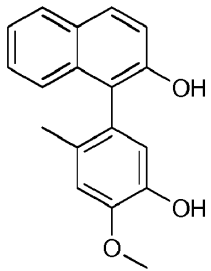
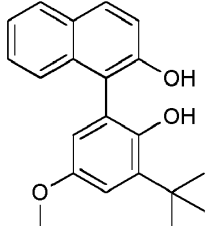
Análisis elemental para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3$: calc.: 78,23%, H: 6,88%, enc.: C: 78,18%, H: 6,82%.

Resultados

30 En la Tabla 1 se enumeran los rendimientos y selectividades:

Tabla 1:

Producto	Disolvente	Rendimiento (aislado) ^a	Selectividad (AB:BB) ^b
	HFIP + 18% MeOH	61%	>100:1
	HCOOH + 9% MeOH	45%	
		7%	

Producto	Disolvente	Rendimiento (aislado) ^a	Selectividad (AB:BB) ^b
			
	HFIP + 18% MeOH	63%	>100:1
	HCOOH + 9% MeOH	34%	>100:1

Parámetros de electrolisis: n(fenol1) = 5 mmol, n(fenol2) = 15 mmol, sal conductora: MTES, c(MTES) = 0,09 M, V (disolvente) = 33 mL, ánodo: BDD/Si, cátodo: red de Ni, j = 2,8 mA/cm², T = 50 °C, Q = 2 F*n (fenol1). La electrolisis tiene lugar de forma galvanostática.

5 ^a: rendimiento aislado referido a n(fenol1);

^b: determinado a través de GC.

AB: producto de acoplamiento cruzado,

BB: producto de homoacoplamiento.

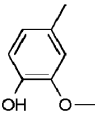
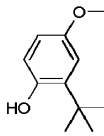
10 La Tabla 1 muestra que diferentes fenoles pueden ser llevados a un acoplamiento cruzado directo con diferentes fenoles con el método arriba descrito.

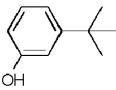
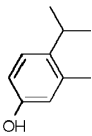
Influencia de las diferencias del potencial de oxidación sobre rendimientos y selectividades

Sustratos empleados en mediciones ciclovoltamétricas dan como resultado que variaciones de distintas diferencias de potencial de oxidación (denominadas en lo que sigue ΔE_{ox}) se correlacionen con selectividades y rendimientos del acoplamiento cruzado electroquímico de fenoles.

15

Tabla 2:

Participante en acoplamiento	HFIP puro	18% MeOH	HFIP puro	18% MeOH
ΔE_{ox} con 2-naftol				
	GC: 20% + 5% NP	GC: 21%	GC: 25% + 4% NP	GC: 25%
	$\Delta = -0,02$	$\Delta = 0,05$	$\Delta = 0,05$ V	$\Delta = 0,13$ V

Participante en acoplamiento	HFIP puro	18% MeOH	HFIP puro	18% MeOH
Participante en acoplamiento	HFIP puro	18% MeOH	HFIP puro	18% MeOH
ΔE_{Ox} con 2-naftol				
	GC: 0%	GC: 0%	GC: 0%	GC: 0%
	$\Delta = -0,27 \text{ V}$	$\Delta = -0,20 \text{ V}$	$\Delta = -0,27 \text{ V}$	$\Delta = -0,17 \text{ V}$

5 Electrodo de trabajo: carbono vítreo, contraelectrodo: carbono vítreo, electrodo de referencia: Ag/AgCl en LiCl/EtOH dis., $v = 10 \text{ mV/s}$, criterio de oxidación: $j = 0,10 \text{ mA/cm}^2$, $c(\text{fenol}) = 0,152 \text{ M}$, sal conductora: MTES, $c(\text{MTES}) = 0,09 \text{ M}$. Disolvente: HFIP. $\Delta E_{Ox} = \text{Ox.Pot.participante en acoplamiento} - \text{Ox.Pot.incorporación en la tabla}$. NP: producto secundario; integración por cromatografía de gases de relaciones de producto.

Mediante la adición de MeOH (incorporación 1) se alcanza una inversión de la selectividad para la oxidación con fenol. Con ello, es posible una inhibición del homoacoplamiento de naftol. Mediante el aumento de ΔE_{Ox} (incorporación 2, sistema HFIP/MeOH) es posible una formación selectiva del producto de acoplamiento cruzado.

10 Mediante la adición de metanol, los dos potenciales de oxidación discurren lo suficientemente separados (véase la Figura 3), de modo que se puede llevar a cabo electroquímicamente con éxito el acoplamiento cruzado muy selectivo.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento electroquímico, que comprende las etapas de procedimiento:

a) cargar un disolvente o una mezcla de disolventes así como una sal conductora en un recipiente de reacción,

b) añadir un fenol con un potencial de oxidación $|E_{Ox1}|$ al recipiente de reacción,

c) añadir un naftol con un potencial de oxidación $|E_{Ox2}|$ al recipiente de reacción, añadiéndose en exceso la sustancia con el mayor potencial de oxidación, y cumpliéndose: $|E_{Ox1}| - |E_{Ox2}| = |\Delta E|$ y el disolvente o la mezcla de disolventes se elige de modo que $|\Delta E|$ se encuentre en el intervalo de 10 a 450 mV,

d) incorporar dos electrodos en la solución de reacción,

e) aplicar una tensión a los electrodos,

f) acoplar el fenol con el naftol para formar un producto acoplado de forma cruzada.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la sustancia con el potencial de oxidación más elevado se emplea al menos en la cantidad doble con respecto a la sustancia con el potencial de oxidación más bajo.

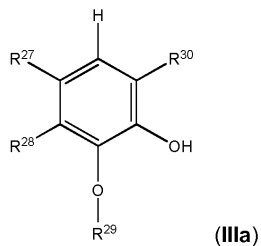
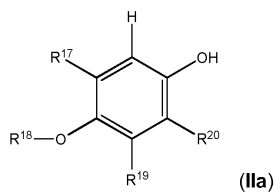
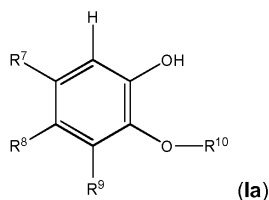
3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, en el que $|\Delta E|$ se encuentre en un intervalo de 20 mV a 400 mV.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el fenol presenta al menos un grupo -O-alquilo.

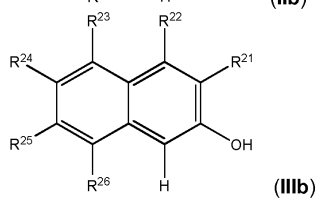
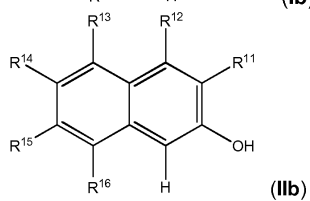
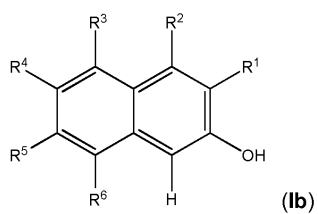
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la solución de reacción está exenta de metales de transición.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la solución de reacción está exenta de oxidantes orgánicos.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el fenol se elige de: **Ia, IIa, IIIa:**



y en el que el naftol se elige de: **Ib, IIb, IIIb:**



5 en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{30}$ se eligen de: -H, -alquilo, -O-alquilo, -O-arilo, -S-alquilo, -S-arilo, y en donde R^{10}, R^{18}, R^{29} representan -alquilo,
y en este caso son posibles las siguientes combinaciones:

fenol	Ia	IIa	IIIa
10 naftol	Ib	IIb	IIIb.

Figura 1

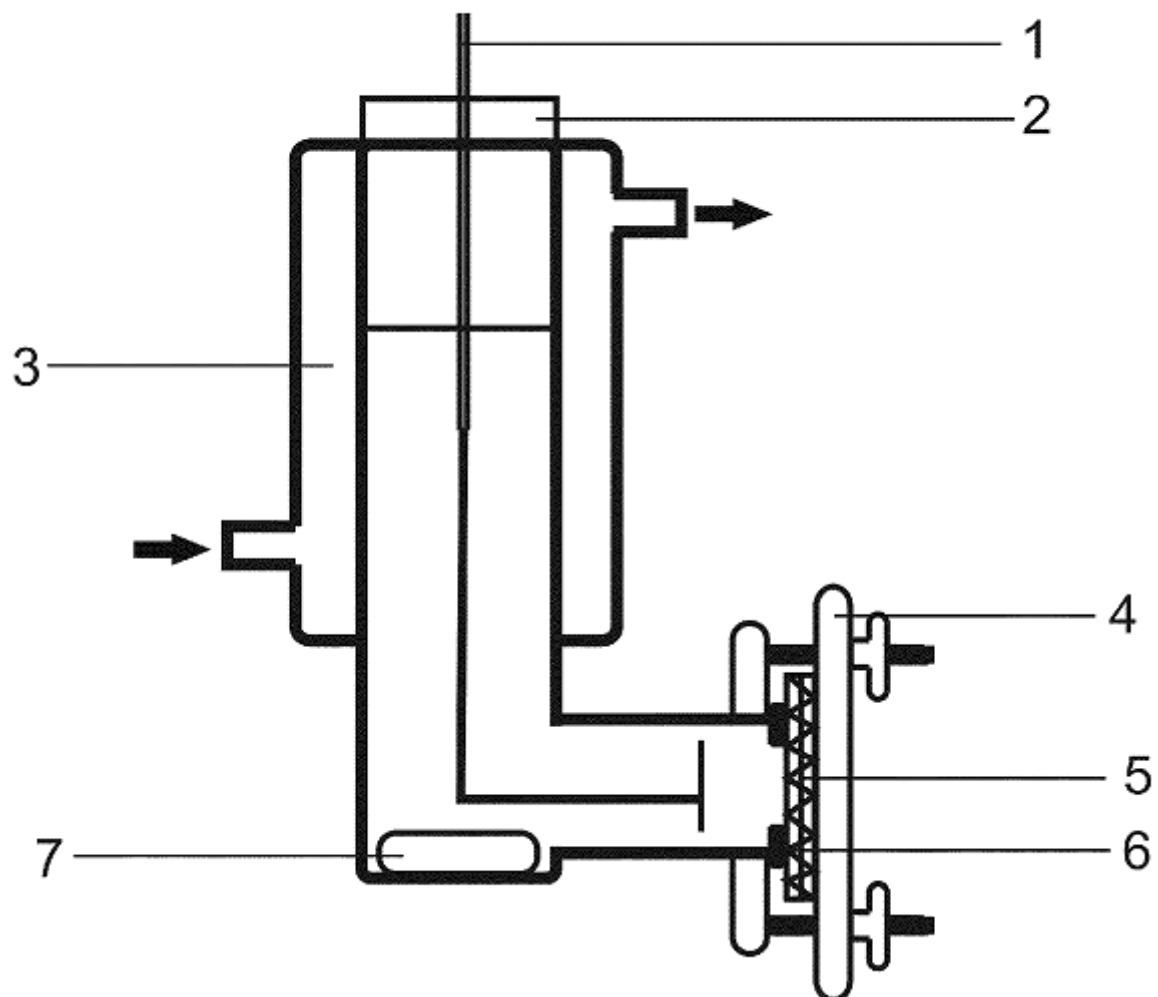


Figura 2

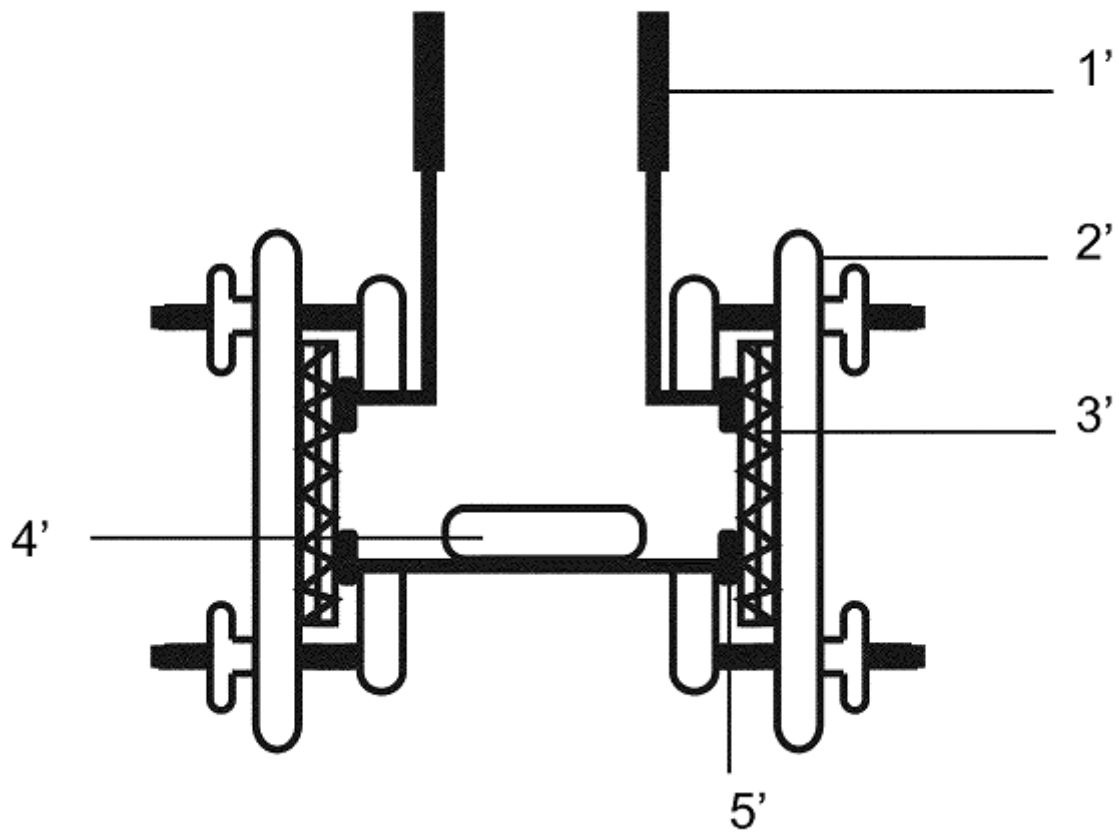


Figura 3

