

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 950**

51 Int. Cl.:

C07F 9/50 (2006.01)

C07F 15/00 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 233/15 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2014 PCT/EP2014/065463**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2015 WO15011032**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2014 E 14741287 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 3024836**

54 Título: **Procedimiento mejorado para preparar bifenilánilidas y bifenilánilinas cloradas**

30 Prioridad:

23.07.2013 EP 13177583

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

30.10.2018

73 Titular/es:

**BAYER CROSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**DOCKNER, MICHAEL;
RODEFELD, LARS y
HEINRICH, JENS, DIETMAR**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 687 950 T3

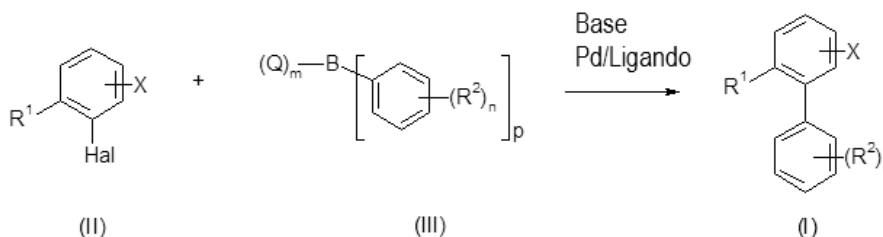
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento mejorado para preparar bifenilánilidas y bifenilánilinas cloradas

La invención se refiere a un procedimiento mejorado para preparar bifenilánilidas y bifenilánilinas halogenadas mediante el acoplamiento según Suzuki de bromo- o yodoanilidas o bromo- o yodoanilinas con compuestos organoboro clorados. Las bifenilánilidas y bifenilánilinas sirven como precursores para la preparación de agentes protectores de cultivos con acción fungicida.

Esquema 1



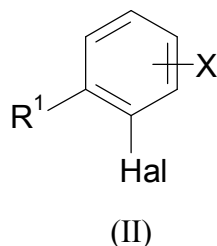
donde los sustituyentes se definen cada uno como sigue:

- 10 X es hidrógeno, flúor o cloro;
- Hal es halógeno
- R¹ se selecciona de un grupo amino protegido, NO₂, NH₂ y NHR³;
- R² se selecciona de ciano, nitro, halógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquenilo, C₁-C₆-alquinilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalquilo, (C₁-C₆-alquilo)carbonilo y fenilo;
- 15 R³ se selecciona de hidrógeno, -CH₂-(C=O)CH₃, C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alquenilo, C₁-C₈-alquinilo y C₆-C₁₈-arilo;
- n se selecciona de 1, 2 y 3,
- p se selecciona de 1, 2, 3 y 4 y
- Q se selecciona de hidroxilo, F, Cl, Br, I, C₁₋₄-alquilo, C₆₋₁₀-arilo, C₁₋₄-alcoxi y C₆₋₁₀-ariloxi, radicales C₁₋₄-alcoxi que, junto con el átomo de boro al que están unidos, forman un anillo de 5 o 6 miembros que puede ser
- 20 sustituido por radicales C₁₋₄-alquilo

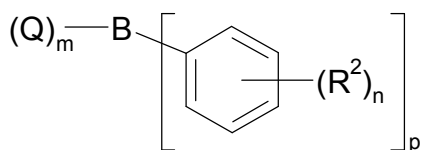
y los compuestos de la fórmula (III) comprenden diferentes compuestos de organoboro.

Como ligandos se aplican para la reacción según Suzuki representada en el esquema anterior trialquil- o triarilfosfinas no sustituidas o sustituidas. Además, de acuerdo con la WO 2001/042197, también las dialquilarilfosfinas son adecuadas como ligandos. La selección de posibles ligandos de fosfina se amplía por el documento WO 2004/052939, p. 34 y ss. sobre fosfinas en las que uno de los radicales en el fósforo consiste en un esqueleto de base bifenilica.

Si, en la fórmula general (II), el sustituyente Hal es bromo o yodo, y X es hidrógeno, flúor o cloro,



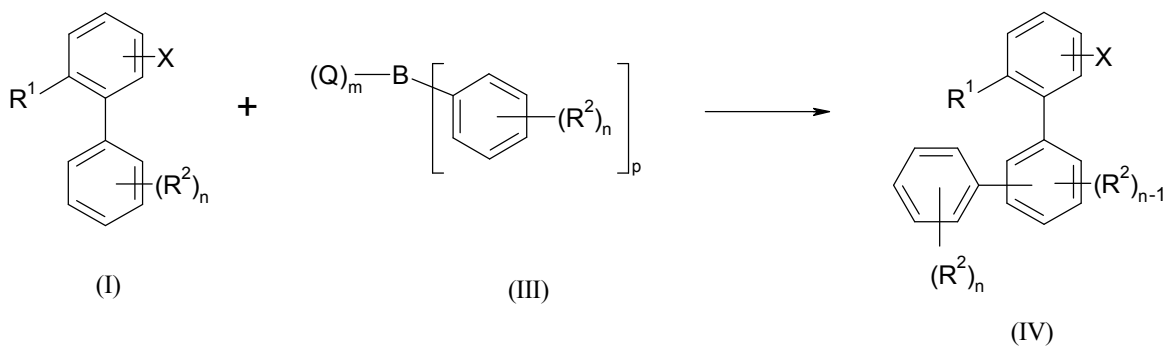
30 y el sustituyente R² en la fórmula general (III) es cloro,



(III)

5 bifenilanilida o bifenilanilina cloradas, formadas en las condiciones de la reacción según Suzuki, reaccionan adicionalmente con compuestos de boro de la fórmula general (III) hasta dar triarilos de la fórmula general (IV) y sus homólogos superiores (Esquema 2). Esto da como resultado una pérdida de rendimiento de la bifenilanilida o bifenilanilina deseada de la fórmula general (I).

Esquema 2



La medida en que esta reacción adicional se lleva a cabo se determina esencialmente por el ligando de fosfina utilizado en la reacción.

10 El documento WO 2004/052939 describe el uso de fosfinas bifenílicas y di(terc-butil)fenilfosfina, que catalizan la reacción según Suzuki de los cloruros de arilo, que son menos reactivos en comparación con bromuros de arilo, con ácidos fenilborónicos incluso en condiciones muy templadas. Se puede suponer en tal caso que los triarilos se forman en un grado notable.

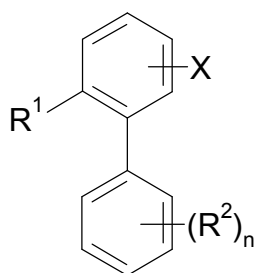
15 A través de la introducción de un grupo protector en el átomo de nitrógeno es posible de acuerdo con el documento WO 2009/135598 reducir la proporción de triarilos. En la reacción según Suzuki pueden utilizarse tanto trialquil- como triarilfosfinas.

20 El documento EP2008991A1 describe un procedimiento para la preparación de biarilos mediante la reacción de un compuesto aromático de halógeno con un ácido bórico, ésteres del ácido bórico no cíclicos o un boronato en presencia de al menos un complejo de fosfina de paladio, estando sustituido el grupo fosfina con al menos un grupo C3-8-alkilo ramificado. A este respecto se describen metil-di-(terc-butil)fosfina y tri(terc-butil)fosfina como ligandos especialmente preferentes.

El documento US 6.352.990 B1 describe la síntesis de antagonistas de CRF-receptor. A este respecto se emplean también reacciones según Suzuki, en las que se usa en cada caso tetrakis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh₃)₄) como catalizador.

25 Es un objetivo de la presente invención encontrar un ligando que no permita el origen de triarilos, o en una pequeña medida, y así permita el acceso más económicamente viable a la bifenilanilida o bifenilanilina cloradas.

El objetivo se consigue sorprendentemente mediante un procedimiento mejorado para la preparación de bifenilanilidas y bifenilanilinas cloradas de la fórmula (I)

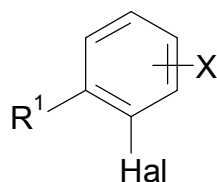


(I)

donde los sustituyentes se definen cada uno como sigue:

- 5 X se selecciona de hidrógeno, flúor y cloro;
 R¹ se selecciona de un grupo amino protegido, NO₂, NH₂ y NHR³;
 R² es cloro;
 R³ se selecciona de hidrógeno, -CH₂-(C=O)CH₃, C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alquenilo, C₁-C₈-alquinilo y C₆-C₁₈-arilo;
 n se selecciona de 1, 2 y 3,

por reacción de compuestos aromáticos halogenados de la fórmula general (II)



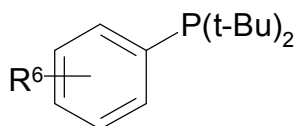
(II)

10 en la que

Hal se selecciona de bromo y yodo; y X y R¹ son como se definió anteriormente,

en presencia de una base y un catalizador de paladio seleccionado del grupo que consiste en

- 15 a) un complejo que consiste en paladio en el estado de oxidación 0 y un ligando de fosfina de la fórmula (V) o una sal del mismo,
 b) una sal de paladio en presencia de un ligando de fosfina de la fórmula (V) o una sal del mismo y
 c) paladio metálico, aplicado opcionalmente a un soporte, en presencia de un ligando de fosfina de la fórmula (V) o una sal del mismo,
 donde el ligando de fosfina de la fórmula (V) se define como sigue:



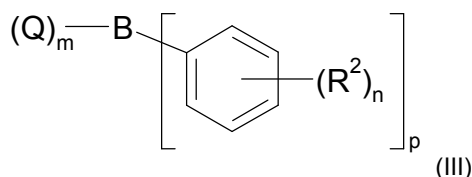
(V)

20 donde

- R⁶ se selecciona de hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, fenilo y NR⁷ y
 R⁷ se selecciona de (C₁-C₄-alquilo)₂

o una sal de los mismos,

en un disolvente, con un compuesto organoboro de la fórmula (III)



seleccionado del grupo que consiste en:

(i) ácidos borónicos de la fórmula (III) en la que

m es 2,

5 p es 1,

Q¹ y Q² son grupos hidroxilo,

R² y n son como se definió antes,

o los anhídridos, dímeros o trímeros formados a partir de los ácidos borónicos de la fórmula (III);

(ii) derivados de ácido borónico de la fórmula (III) en la que

10 m es 2,

p es 1,

Q¹ y Q² son cada uno seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, C₁₋₄-alquilo-, C₆₋₁₀-arilo-, C₁₋₄-alcoxi- y C₆₋₁₀-ariloxi,

R² y n son cada uno como se definió más arriba;

15 (iii) ácidos borónicos de la fórmula (III), en la que

m es 1,

p es 2,

Q se selecciona de radicales OH, F, Cl, Br, I, C₁₋₄-alquilo, C₆₋₁₀-arilo, C₁₋₄-alcoxi y C₆₋₁₀-ariloxi,

R² y n son como se definió antes;

20 (iv) ésteres borónicos cíclicos de la fórmula (III), en la que

m es 2,

p es 1,

25 Q¹ y Q² se seleccionan cada uno independientemente de radicales C₁₋₄ alcoxi que, junto con el átomo de boro al que están unidos, forman un anillo de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido con radicales C₁₋₄ alquilo,

R² y n son como se definió anteriormente;

(v) boronatos de la fórmula (III), en la que

m es 3,

p es 1,

30 R² y n son como se definió anteriormente,

Q¹ a Q³ son cada uno seleccionados independientemente de radicales OH, F, Cl, Br, I, C₁₋₄-alquilo, C₆₋₁₀-arilo, C₁₋₄-alcoxi y C₆₋₁₀-ariloxi,

y en el que la carga negativa del anión boronato se compensa por un catión;

(vi) triailboranos de la fórmula (III), en la que

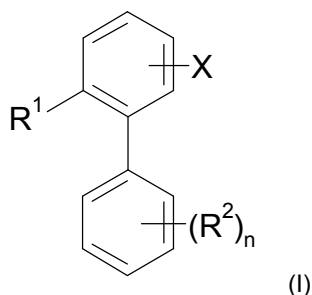
35 m es 0,

p es 3,
 R² y n son como se definió anteriormente;
 (vii) tetraaril boratos de la fórmula (III), en la que

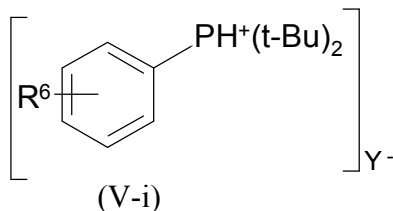
m es 0,
 5 p es 4,
 R² y n son como se definió anteriormente,

y en los que la carga negativa del anión boronato se compensa por un catión.

Una forma de realización de la presente invención se refiere al procedimiento descrito anteriormente para la preparación de bifenilánilidas sustituidas de la fórmula (I)

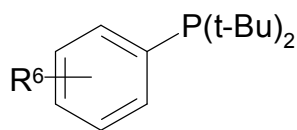


10 en la que
 X se selecciona de hidrógeno, flúor y cloro;
 R¹ se selecciona de -NH(CO)R³, -N=CR⁴R⁵, NO₂, NH₂ y NHR³;
 R² es cloro;
 15 R³, R⁴, R⁵ son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, -CH₂-(C=O)CH₃, C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alqueno, C₁-C₈-alquino y C₆-C₁₈-arilo; o
 R⁴, R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
 n se selecciona de 1, 2 y 3.
 20 De acuerdo con una forma realización de la presente invención, como ligando de fosfina se utiliza un compuesto de la fórmula (V-i)



donde
 25 R⁶ se selecciona de hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, fenilo y NR⁷ y
 R⁷ se selecciona de (C₁-C₄-alquilo)₂ e
 Y se selecciona del grupo que consiste en BF₄⁻, perclorato e hidrogenosulfato.

Se ha encontrado que, sorprendentemente, el uso de ligandos de fosfina de la fórmula general (V)



(V)

donde

R^6 se selecciona de hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, fenilo y NR^7 y

R^7 se selecciona de $(C_1$ - C_4 -alquilo) $_2$

- 5 o una sal del mismo en la reacción según Suzuki de acuerdo con el Esquema 1, da bifenilánilidas o bifenilánilinas cloradas con alta selectividad y un pequeño grado de formación de triarilo.

Compuestos de organoboro

Los compuestos de organoboro que pueden ser utilizados en el procedimiento de acuerdo con la presente invención:

(i) Ácidos borónicos de la fórmula (III), en la que

10 m es 2,

p es 1,

Q^1 y Q^2 son cada uno grupos hidroxilo,

R^2 y n son como se definió más arriba,

o los anhídridos, dímeros o trímeros formados a partir de los ácidos borónicos de la fórmula (III),

15 se pueden obtener por conversión de haluros de arilmagnesio con boratos de trialquilo, preferentemente en THF como disolvente. Para suprimir la formación de ácidos arilborónicos es necesario no utilizar ningún exceso de los dos reactivos, y para llevar a cabo la reacción a bajas temperaturas de -60°C , como se describe en RM Washburn et al. Organic Syntheses Collective Volumen 4, 68, o en Boronic Acids, editor Dennis G. Hall, Wiley-VCH 2005, p. 28 y ss., y las referencias de literatura citadas en el mismo.

20 Ejemplos de ácidos borónicos que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

ácido 4-clorofenilborónico, ácido 3-clorofenilborónico, ácido 2-clorofenilborónico, ácido 3,4-diclorofenilborónico y ácido 2,3-diclorofenilborónico, especialmente ácido 3,4-diclorofenilborónico.

(ii) Derivados de ácido borónico de la fórmula (III), en la que

25 m es 2,

p es 1,

Q^1 y Q^2 son cada uno seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, C_1 - C_4 -alquilo-, C_6 - 10 -arilo-, C_1 - 4 -alcoxi- y C_6 - 10 -ariloxi,

R^2 y n son como se definió más arriba;

30 (iii) ácidos borónicos de la fórmula (III) en la que

m es 1,

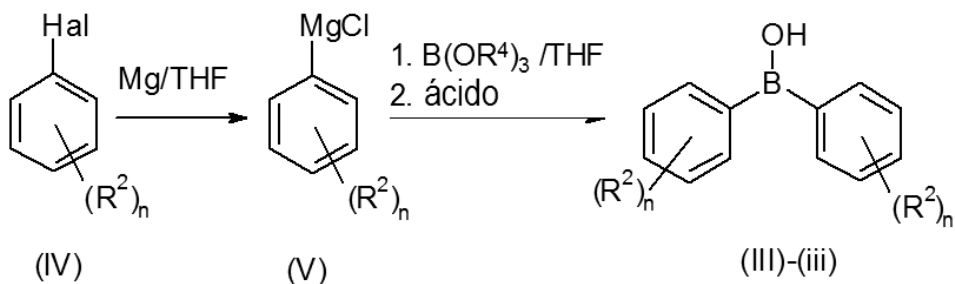
p es 2,

Q se selecciona de radicales OH, F, Cl, Br, I, C_1 - 4 -alquilo, C_1 - 4 -alcoxi y C_6 - 10 -ariloxi,

R^2 y n son cada uno como se definió más arriba,

35 se obtienen por reacción de cloruro de fenilmagnesio V opcionalmente sustituido con trialquil borato, preferentemente trimetil borato, en tetrahidrofurano como disolvente de acuerdo con la WO 2007/138089, como se describe en el Esquema 3.

Esquema 3



R⁴ es C₁-C₄-alquilo, preferentemente metilo.

Hal es Cl, Br, I.

5 Se da preferencia a proceder a partir de ácidos fenilborónicos de la fórmula (III), en la que m es 1, p es 2, Q es OH y R² y n son cada uno como se definió anteriormente.

Materiales de partida adicionales son ácidos difenilborónicos (iii), en los que n es 1 o 2, especialmente 2. Se da preferencia particular a los ácidos difenilborónicos (iii), que están sustituidos en las posiciones 3 y 4 o solamente en la posición 4.

10 Ácidos borónicos que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en ácido bis(3,4-diclorofenil)borónico, ácido bis(2,3-diclorofenil)borónico, ácido (3-diclorofenil)borónico, ácido bis(4-diclorofenil)borónico, ácido 4-clorofenilborónico, ácido 3-clorofenilborónico, ácido 2-clorofenilborónico, ácido 3,4-diclorofenilborónico y ácido 2,3-diclorofenilborónico. De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, el compuesto de la fórmula (III) se selecciona de ácido bis(3,4-diclorofenil)borónico y ácido 4-clorofenilborónico.

15 Un factor esencial para un alto rendimiento de ácido difenilborónico (iii) es el uso de solamente 0,7 eq. de trialquil borato, con base en el clorobenceno sustituido (IV) utilizado. En el caso de una cantidad de uso de 1,1 eq. de trialquil borato, se forma ácido fenilborónico, tal como se describe en la EP-A 0 888 261.

La temperatura de reacción en esta etapa del procedimiento está, por ejemplo, en el intervalo de -20 a 100 °C, 20 a 80 °C o 40 a 60 °C.

20 (iv) Ésteres borónicos cíclicos de la fórmula (III), en la que

m es 2,

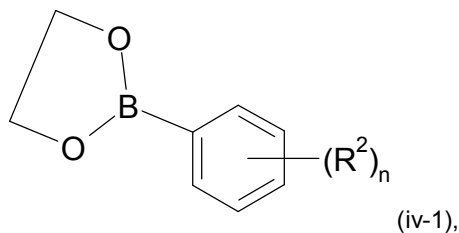
p es 1,

Q¹ y Q² se seleccionan cada uno independientemente de los radicales C₁₋₄ alcoxi que, junto con el átomo de boro al que están unidos, forman un anillo de 5 o 6 miembros que puede ser sustituido con radicales C₁₋₄ alquilo,

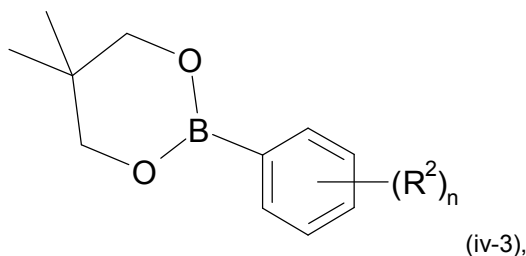
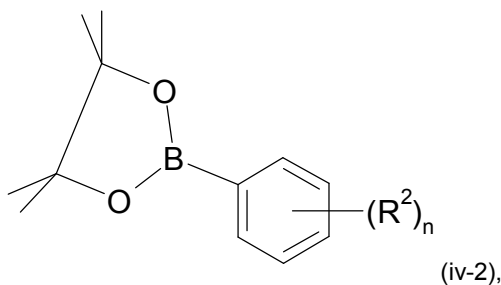
25 R² y n son cada uno como se definió más arriba,

se pueden obtener de acuerdo con Boronic Acids, editor Dennis G. Hall, Wiley-VCH 2005, p. 28 y ss., y las referencias de literatura citadas en el mismo.

Ejemplos de ésteres borónicos cíclicos que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención son compuestos de acuerdo con las siguientes fórmulas (iv-1) a (iv-3):



30



en las que R^2 y n tienen los significados indicados arriba.

(v) boronatos de la fórmula (III) en la que

5 m es 3,
 p es 1,
 R^2 y n son cada uno como se definió más arriba,
 Q¹ a Q³ son cada uno seleccionados independientemente de radicales OH, F, Cl, Br, I, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-alcoxi y C₆₋₁₀-ariloxi,

10 y en el que la carga negativa del anión de boronato se compensa por un catión, como se muestra por la siguiente fórmula (iv-1).

El catión (M^+) se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en cationes de amonio (NH_4^+), de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como Na^+ , K^+ , Li^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} .

Los boronatos (v) se pueden obtener de acuerdo con Serwatowski et al., Tetrahedron Lett. 44, 7329 (2003).

15 (vi) Triarilboranos de la fórmula (III) en la que

m es 0,

p es 3,

R^2 y n son cada uno como se definió más arriba.

20 Los triarilboranos (vi) se obtienen de acuerdo con H. C. Brown et al., J. Organomet. Chem. 73, 1 (1988) y H. C. Brown et al., "Borane reagents", editorial Harcourt Brace Jovanovich, (1988).

(vii) Tetraaril boratos de la fórmula (III), en la que

m es 0,

p es 4,

R^2 y n son como se definió más arriba,

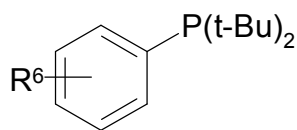
25 y en los que la carga negativa del anión boronato se compensa por un catión que se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en amonio (NH_4^+), cationes de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como Na^+ , K^+ , Li^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} .

Los tetraaril boratos (vii) se obtienen de acuerdo con J. Serwatowski et al., Tetrahedron Lett. 44, 7329 (2003).

Acoplamiento según Suzuki

30 De acuerdo con la presente invención, las bifenilánilidas y bifenilánilinas cloradas de la fórmula (I) se pueden preparar en alta selectividad y con altos rendimientos.

Mediante el uso de ligandos de fosfina de la fórmula general (V)



(V)

donde

R⁶ se selecciona de hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, fenilo y NR⁷ y
 R⁷ se selecciona de (C₁-C₄-alquilo)₂

5 o una sal de las mismas,
 es posible reducir la proporción de triarilos en comparación con el uso de ligandos de fosfina alifáticos. R¹ en esta fórmula (I) o (II) puede ser un grupo amino protegido, NO₂, NH₂ y NHR³, donde R³ es como se definió anteriormente.

10 Como se divulga en la WO 2009/135598, el acoplamiento según Suzuki puede llevarse a cabo bajo condiciones de reacción más templadas cuando el grupo amino del haluro de arilo de la fórmula (II) está protegido por un grupo protector. Por lo tanto, la formación de subproductos no deseados, tales como productos de deshalogenación, triarilos y bifenilos policlorados (PCB), se reduce considerablemente.

15 Grupo protector en este contexto significa cualquier tipo de grupo químico que puede ser utilizado para modificar el grupo amino del haluro de arilo de la fórmula (II) durante el paso de acoplamiento según Suzuki y, después del acoplamiento, puede ser desprendido para reformar la amina original de la bifenilánilida sustituida de la fórmula (I), por ejemplo por reacción con ácido acuoso. Este paso se denomina desprotección.

Ejemplos de grupos protectores que por lo general se pueden utilizar para la protección de los grupos amina incluyen los siguientes grupos:

20 Bases de Schiff (RR''C=N-R'), que se obtienen por reacción del grupo amino con un aldehído o cetona. La escisión del grupo protector de base de Schiff puede efectuarse, por ejemplo, por tratamiento con ácido, por hidrogenación con Pd/C/hidrógeno de acuerdo con J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 5688, o con hidrazina en etanol de acuerdo con J. Chem. Soc. C, 1969, 1758.

Se da preferencia al uso de cetonas tales como acetona, benzofenona o pinacolona o aldehídos tales como formaldehído, acetaldehído o benzaldehído.

25 Grupos acetilamino y acetacetilamino se obtienen por reacción del grupo amino con ácido acético o con ésteres acetoacéticos. La escisión de los grupos se puede efectuar por tratamiento con ácido.

En una forma de realización de la presente invención, el grupo amino del haluro de arilo de la fórmula (II) está protegido por una base de Schiff, por un grupo acetilamino o por un grupo acetoacetil amino.

En una realización preferente adicional de la invención,

30 X se selecciona de hidrógeno, flúor y cloro;

R¹ se selecciona de -NH(CO)R³, -N=CR⁴R⁵ y NH₂;

R² es cloro;

R³, R⁴, R⁵ son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, -CH₂-(C=O)-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquénilo, C₁₋₈-alquinilo y C₆₋₁₈-arilo; o

35 R⁴, R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S; y
 n se selecciona de 1, 2 y 3.

En otra forma de realización de la invención, los bifenilos sustituidos preparados según el procedimiento de acuerdo con la invención tienen los siguientes sustituyentes, cada uno de forma individual o en combinación:

X se selecciona de hidrógeno, flúor y cloro;

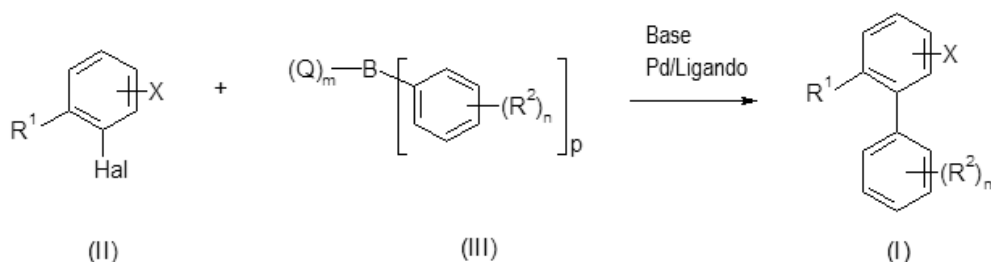
40 R¹ se selecciona de -NH(CO)CH₃ y NH₂;

R² es cloro;

n se selecciona de 1 y 2, preferentemente de 2.

La ejecución del acoplamiento cruzado de biarilo según Suzuki catalizado homogéneamente que sigue se efectúa de acuerdo con el Esquema 1.

45 Esquema 1



donde el ligando utilizado es un compuesto de la fórmula (V) o una sal del mismo. Los sustituyentes son como se describió más arriba.

5 El ligando de fosfina de la fórmula (V) también se puede usar en forma de una sal de fosonio, por ejemplo como un tetrafluoroborato (Org. Lett. 2001, 3, 4295), perclorato o hidrogenosulfato, y puede ser liberado de la misma *in situ* por la base.

10 La base utilizada, además de la neutralización del ácido que se origina, puede influir positivamente en el curso de la reacción a través de una activación del ácido arilborónico para dar especies de boronato aniónicos. Además de las bases antes mencionadas, una activación de este tipo también puede lograrse a través de la adición de sales de fluoruro, tales como por ejemplo CaF, NaF, KF, LiF, o CsF.

Los catalizadores de paladio utilizados se producen generalmente *in situ* a partir de al menos una sal de paladio (II) o un compuesto de paladio (0) y los correspondientes ligandos de fosfina. Sin embargo, también se pueden utilizar directamente como compuesto de paladio (0), sin que de este modo se reduzca la actividad catalítica inicial.

15 Los ejemplos de preparación más abajo muestran claramente la ventaja sorprendente del ligando de aril-alkil-fosfina de la fórmula (V), por ejemplo [(t-Bu)₂PhPH]BF₄, en comparación a un ligando de alkil-fosfina, por ejemplo [(t-Bu)₃PH]BF₄. El uso inventivo del ligando de la fórmula (V) o de una sal del mismo lleva a una formación claramente reducida de triarilos en comparación con el uso de ligandos de alkil-fosfina, por ejemplo [(t-Bu)₃PH]BF₄.

20 Ejemplos del compuesto (II) se seleccionan del grupo que consiste en N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida, N-(2-bromofenil)acetamida, N-(2-bromofenil)-3-oxobutanamida, N-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-oxobutanamida, 2-bromo-N-(propan-2-iliden)anilina, 2-bromo-4-fluoro-N-(propan-2-iliden)anilina, N-(2-bromo-4-fluoro)anilina, N-(2-bromo)anilina.

El objeto de la presente invención es, por lo tanto, también el procedimiento anteriormente descrito, en donde el compuesto (II) se selecciona del grupo que consiste en N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida, N-(2-bromofenil)acetamida, N-(2-bromofenil)-3-oxobutanamida, N-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-oxobutanamida, 2-bromo-N-(propan-2-iliden)anilina, 2-bromo-4-fluoro-N-(propan-2-iliden)anilina, N-(2-bromo-4-fluoro)anilina, N-(2-bromo)anilina.

25 El compuesto (II), con base en el compuesto organoboro (III) (equivalentes de boro), normalmente en una cantidad equimolar, preferentemente con exceso de hasta el 20 por ciento, especialmente con un exceso de hasta el 50 por ciento, muy especialmente con un exceso de hasta el 100 por ciento.

30 Los compuestos preferentes de la fórmula (III) comprenden tanto ácidos borínicos de la fórmula (III) (iii) como ácidos borínicos de la fórmula (III) (i) o (ii). Por razones de rentabilidad, se da preferencia al uso de ácidos borínicos de la fórmula (III) (iii).

Los ejemplos de compuestos preferentes de la fórmula (III) se seleccionan del grupo que consiste en ácido bis(3,4-diclorofenil)borínico, ácido bis(2,3-diclorofenil)borínico, ácido bis(3-diclorofenil)borínico, ácido bis(4-diclorofenil)borínico, ácido 4-clorofenilborínico, ácido 3-clorofenilborínico, ácido 2-clorofenilborínico, ácido 3,4-diclorofenilborínico y ácido 2,3-diclorofenilborínico.

35 Los compuestos preferentes de la fórmula (III) se seleccionan también del grupo que consiste en ácido bis(3,4-diclorofenil)borínico, ácido bis(2,3-diclorofenil)borínico, ácido bis(3-diclorofenil)borínico, y ácido bis(4-diclorofenil)borínico.

Son ejemplos de combinaciones de compuestos (II) y (III) de acuerdo con la presente invención:

40 El compuesto (II) es 2-bromo-4-fluoroacetanilida y el compuesto (III) se selecciona del grupo que consiste en ácido bis(3,4-diclorofenil)borínico, ácido bis(2,3-diclorofenil)borínico, ácido bis(3-diclorofenil)borínico, ácido bis(4-diclorofenil)borínico, ácido 4-clorofenilborínico, ácido 3-clorofenilborínico, ácido 2-clorofenilborínico, ácido 3,4-diclorofenilborínico y ácido 2,3-diclorofenilborínico.

45 El compuesto (II) es 2-bromo-4-fluoroanilina y el compuesto (III) se selecciona del grupo que consiste en ácido bis(3,4-diclorofenil)borínico, ácido bis(2,3-diclorofenil)borínico, ácido bis(3-diclorofenil)borínico, ácido bis(4-diclorofenil)borínico, ácido 4-clorofenilborínico, ácido 3-clorofenilborínico, ácido 2-clorofenilborínico, ácido 3,4-diclorofenilborínico y ácido 2,3-diclorofenilborínico.

El compuesto (II) es 2-bromo-acetanilida y el compuesto (III) se selecciona del grupo que consiste en ácido bis(3,4-diclorofenil)borínico, ácido bis(2,3-diclorofenil)borínico, ácido bis(3-diclorofenil)borínico, ácido bis(4-diclorofenil)borínico, ácido 4-clorofenilborónico, ácido 3-clorofenilborónico, ácido 2-clorofenilborónico, ácido 3,4-diclorofenilborónico y ácido 2,3-diclorofenilborónico.

5 El compuesto (II) es 2-bromoanilina y el compuesto (III) se selecciona del grupo que consiste en ácido bis(3,4-diclorofenil)borínico, ácido bis(2,3-diclorofenil)borínico, ácido bis(3-diclorofenil)borínico, ácido bis(4-diclorofenil)borínico, ácido 4-clorofenilborónico, ácido 3-clorofenilborónico, ácido 2-clorofenilborónico, ácido 3,4-diclorofenilborónico y ácido 2,3-diclorofenilborónico.

10 De acuerdo con una forma de realización adicional de la presente invención, el compuesto (II) es 2-bromo-4-fluoroacetanilida y el compuesto (III) es ácido bis(3,4-diclorofenil)borínico.

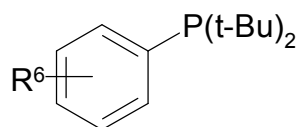
De acuerdo con una forma de realización adicional de la presente invención, el compuesto (II) es 2-bromo-4-fluoroanilina y el compuesto (III) es ácido bis(3,4-diclorofenil)borínico.

De acuerdo con una forma de realización adicional de la presente invención, el compuesto (II) es 2-bromo-acetanilida y el compuesto (III) es ácido 4-clorofenilborónico.

15 De acuerdo con una forma de realización adicional de la presente invención, el compuesto (II) es 2-bromoanilina y el compuesto (III) es ácido 4-clorofenilborónico.

20 Como bases pueden utilizarse bases orgánicas, por ejemplo aminas terciarias. Se da preferencia al uso de, por ejemplo, trietilamina o dimetilciclohexilamina. Como bases se emplean preferentemente hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinotérreos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, acetatos de metales alcalinos, acetatos de metales alcalinotérreos, alcoholatos de metales alcalinos y alcoholatos de metales alcalinotérreos, en una mezcla y, especialmente, individualmente. Como bases se prefieren particularmente hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos, carbonato de metales alcalinos, carbonato de metales alcalinotérreos e hidrogenocarbonatos de metales alcalinos. Como bases se prefieren especialmente hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, así como carbonatos de metales alcalinos e hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, por ejemplo carbonato de litio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. Según lo anterior, de acuerdo con una forma de realización de la presente invención, la base se selecciona de hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos e hidrogenocarbonatos de metales alcalinos. De acuerdo con una forma de realización adicional de la presente invención, la base se selecciona de NaOH, KOH, Li_2CO_3 , Na_2CO_3 y K_2CO_3 . La base se utiliza en el procedimiento de acuerdo con la invención preferentemente con una proporción de 100 a 500 % en moles, preferentemente además de 150 a 400 % en moles, en referencia a la cantidad de compuesto organoboro (III).

35 Catalizadores de paladio adecuados son complejos de paladio-ligando con paladio en el estado de oxidación cero, sales de paladio en presencia de ligandos complejos o paladio metálico opcionalmente soportado, en presencia de ligandos de fosfina de la fórmula general (V)



(V)

donde

R⁶ se selecciona de hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, fenilo y NR⁷ y

R⁷ se selecciona de (C₁-C₄-alquilo)₂,

40 o una sal de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización adicional de la presente invención,

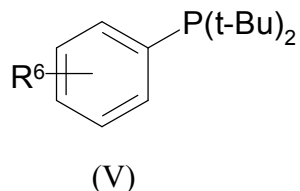
R⁶ se selecciona de hidrógeno, metilo, difluorometilo y trifluorometilo y

R⁷ es (CH₃)₂.

45 De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, los ligandos de fosfina de la fórmula general (V) se seleccionan de di(terc-butil)fenilfosfina, di-terc-butil-p-[4-(trifluorometil)fenil]fosfina, 4-(di-terc-butil-fosfino)-p-N,N-dimetilanilina y di-terc-butil-p-(4-metilfenil)fosfina.

De acuerdo con una forma de realización adicional de la presente invención, el ligando de fosfina de la fórmula general (V) es di(terc-butil)fenilfosfina.

En el marco de la presente invención se desvela también un compuesto de la fórmula (V)

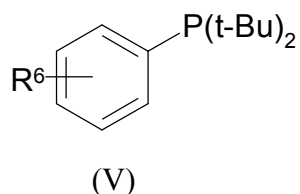


5 donde

R^6 se selecciona de hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, fenilo y NR^7 y

R^7 se selecciona de $(C_1$ - C_4 -alquilo) $_2$.

Además, en el marco de la presente invención se desvela un compuesto de la fórmula (V)



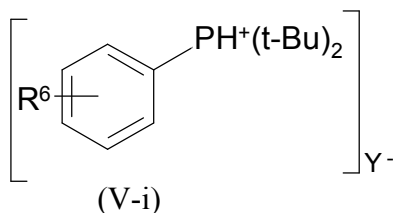
10 donde

R^6 se selecciona de hidrógeno, metilo, metilo mono- a trihalogenado y NR^7 y

R^7 es $(CH_3)_2$.

Las fosfinas que se muestran en la fórmula (V) también se pueden utilizar en forma de sus sales, por ejemplo como tetrafluoroborato, perclorato o hidrogenosulfato, y liberarse *in situ* por adición de una base.

15 Además, en el marco de la presente invención se desvela además un compuesto de la fórmula (V-i)



donde

R^6 se selecciona de hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, fenilo y NR^7 y

R^7 se selecciona de $(C_1$ - C_4 -alquilo) $_2$ e

20 Y se selecciona del grupo que consiste en BF_4^- , perclorato e hidrogenosulfato.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, el catalizador de paladio se selecciona del grupo que consiste en:

- a) un complejo que consiste en paladio en el estado de oxidación 0 y un ligando de fosfina de la fórmula (V) o una sal del mismo,
- 25 b) una sal de paladio en presencia de un ligando de fosfina de la fórmula (V) o una sal del mismo y
- c) paladio metálico, opcionalmente aplicado a un soporte, en presencia de un ligando de fosfina de la fórmula (V) o una sal del mismo.

Una forma de realización de la presente invención es el procedimiento descrito anteriormente en donde el catalizador de paladio a) es un complejo de paladio en el estado de oxidación 0 y un ligando de fosfina de la fórmula

(V) o una sal del mismo.

Una forma de realización adicional de la presente invención es el procedimiento descrito anteriormente en donde se utiliza un catalizador de paladio b). De acuerdo con una forma de realización adicional, la sal del catalizador de paladio b) se selecciona del grupo que consiste en cloruro de paladio, acetato de paladio, acetilacetato de paladio y cloruro de bis(acetonitrilo)paladio.

Una forma de realización adicional de la presente invención es el procedimiento descrito anteriormente en donde se utiliza un catalizador de paladio c), y este catalizador de paladio c) consiste en paladio metálico sobre carbón activado en presencia de un ligando de fosfina de la fórmula general (V) o una sal del mismo.

La reactividad de los ligandos complejos se puede potenciar mediante la adición de una sal de amonio cuaternario tal como bromuro de tetra-n-butilamonio (TBAB) (véase, por ejemplo, D. Zim et al., Tetrahedron Lett. 2000, 41, 8199). Si es necesario, la solubilidad en agua de los complejos de paladio se puede mejorar mediante distintos sustituyentes, tales como grupos de ácido sulfónico o de sales de ácido sulfónico, grupos de ácido carboxílico o de sales de ácido carboxílico, grupos de ácido fosfónico, fosfonio o de ácido fosfónico, grupos de peralquilamonio, hidroxi y poliéter.

A partir de los complejos ligandos de paladio que tienen de paladio en el estado de oxidación cero, se emplea con preferencia tetrakis(trifenilfosfina)paladio y, adicionalmente, tetrakis[tri(o-tolil)fosfina]paladio. En las sales de paladio que se utilizan en la presencia de ligandos complejos, el paladio está presente normalmente en el estado de oxidación positivo doble. De acuerdo con una forma de realización preferente de la presente invención, el catalizador de paladio b) se selecciona del grupo que consiste en cloruro de paladio, acetato de paladio, acetilacetato de paladio o cloruro de bis(acetonitrilo)paladio. Se da preferencia particular al uso de acetilacetato de paladio.

La relación molar de paladio con el ligando de fosfina de la fórmula (V) o una de sus sales debe estar entre 4:1 y 1:100, y está preferentemente entre 1:1 y 1:5, más preferentemente entre 1:1 y 1:2.

Cuando se usa paladio metálico opcionalmente soportado, se da particular preferencia a la utilización adicional de los ligandos de fosfina antes mencionados de la fórmula (V) o (V-i). El catalizador de paladio se utiliza en el procedimiento de acuerdo con la invención en una pequeña proporción de 0,001 a 1,0 % mol, preferentemente de 0,005 a 0,5 mol % o 0,01 a 0,5 % mol, y especialmente de 0,005 a 0,05 % mol, en referencia a la cantidad de compuesto (II).

El procedimiento de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo en un sistema bifásico compuesto por fase acuosa y fase sólida, es decir, el catalizador. La fase acuosa puede contener también a este respecto un disolvente orgánico soluble en agua, así como agua.

Los disolventes orgánicos adecuados para el procedimiento de acuerdo con la invención son éteres, tales como dimetoxietano, dietilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, dioxano y terc-butil metil éter, hidrocarburos tales como n-hexano, n-heptano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno, alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, etilenglicol, 1-butanol, 2-butanol y terc-butanol, cetonas tales como acetona, etil metil cetona e isobutil metil cetona, amidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidona, cada uno individualmente o en una mezcla.

Son disolventes preferentes éteres tales como dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, hidrocarburos tales como ciclohexano, tolueno y xileno, alcoholes tales como etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol y terc-butanol, cada uno individualmente o en una mezcla. En una variante particularmente preferente del procedimiento de acuerdo con la invención, se utilizan uno o más disolventes insolubles en agua y uno o más solubles en agua, por ejemplo mezclas de agua y dioxano o agua y tetrahidrofurano o agua, dioxano y etanol o agua, tetrahidrofurano y metanol o agua, tolueno y tetrahidrofurano, preferentemente agua y tetrahidrofurano o agua, tetrahidrofurano y metanol.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, la reacción se lleva a cabo en una mezcla de agua y un disolvente orgánico. De acuerdo con una forma de realización adicional de la presente invención, la reacción se lleva a cabo en una mezcla de agua y 1-butanol.

La cantidad total de disolvente es normalmente de 3000 a 500 g y preferentemente de 2000 a 700 g por mol del compuesto (II).

Apropiadamente, para la ejecución del procedimiento, el compuesto (II), el compuesto organoboro (III), la base y la cantidad catalíticamente activa del catalizador de paladio se agregan a una mezcla de agua y uno o más disolventes orgánicos inertes, y se agitan a una temperatura de 20 °C a 100 °C, preferentemente de 50 °C a 90 °C, además preferentemente de 60 °C a 80 °C, durante un período de 1 a 50 horas, preferentemente de 2 a 24 horas.

De acuerdo con el disolvente utilizado y de la temperatura utilizada, se establece una presión de 1 bar a 6 bar, preferentemente de 1 bar a 4 bar. Se da preferencia a llevar a cabo la reacción en agua y tetrahidrofurano. La reacción puede llevarse a cabo en los aparatos usuales que son adecuados para procedimientos de este tipo. Después de que la reacción haya terminado, se retira el catalizador de paladio obtenido en forma sólida, por ejemplo

por filtración, y el producto crudo es liberado del disolvente o disolventes. En el caso de productos que no son completamente solubles en agua, catalizadores de paladio solubles en agua o ligandos complejos se escinden por completo en la separación de la fase de agua a partir del producto crudo. Subsecuentemente, se puede efectuar una purificación adicional por métodos conocidos por los expertos en la técnica y apropiados para el producto respectivo, por ejemplo mediante recristalización, destilación, sublimación, fusión por zonas, cristalización por fusión o cromatografía.

Con el procedimiento de acuerdo con la invención se pueden preparar, por ejemplo, los siguientes compuestos: N-(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)acetamida, 3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-amina, N-(4'-clorobifenil-2-il)acetamida, 4'-clorobifenil-2-amina.

10 Son ejemplos adicionales: 3',4'-dicloro-5-fluoro-N-(propan-2-iliden)bifenil-2-amina, 3',4'-dicloro-N-(propan-2-iliden)bifenil-2-amina, 4'-cloro-N-(propan-2-iliden)bifenil-2-amina, N-(4'-cloro-5-fluorobifenil-2-il)acetamida, N-(3',4'-diclorobifenil-2-il)acetamida.

15 El procedimiento de acuerdo con la invención provee los compuestos de la fórmula (I) en rendimientos cuantitativamente muy altos con muy buena pureza. Los bifenilos sustituidos que pueden obtenerse con el procedimiento de acuerdo con la invención son adecuados como precursores para ingredientes activos de protección fungicida de cultivos (véase el documento WO 03/070705). Cuando se utiliza un grupo protector amina, se escinde este en la mayoría de los casos antes de la conversión adicional de las aminas.

Ejemplos de preparación

Procedimiento general para la síntesis de biarilo

20 Bajo argón, una mezcla de anilina o acetanilida (1,0 equivalentes), ácido difenilborónico clorado (0,5 equivalentes) o ácido fenilborónico clorado (1,0 equivalentes), base, [(t-Bu)₃PH]BF₄ o [(t-Bu)₂Ph]BF₄ (0,12 % en moles), Pd(acac)₂ (0,12 % en moles) se calienta hasta 60 °C en 8 ml de agua y 2 ml de 1-butanol. La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante aproximadamente 20 horas, se enfría a temperatura ambiente y se acidifica con ácido clorhídrico 1 N. Después de extraer la mezcla de reacción dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separa por destilación en vacío.

De conformidad con el procedimiento general, se prepararon los siguientes biarilos:

1. N-(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)acetamida (biarilo 1)
2. 3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-amina (biarilo 2)
3. N-(4'-clorobifenil-2-il)acetamida (biarilo 3)
4. 4'-clorobifenil-2-amina (biarilo 4)

La Tabla 1 muestra el tamaño del lote y los reactivos

Tabla 1

Biarilo	Anilina/anilida	Tamaño del lote [mmol]	Compuesto de boro	base	Equivalentes de base
1	A-1	4,3	B-1	K ₂ CO ₃	1,74
2	A-2	5,7	B-1	K ₂ CO ₃	1,74
3	A-3	4,6	B-2	Regulador de fosfato pH 7-10	2,18 20 ml / 0,5 M
4	A-4	5,7	B-2	K ₂ CO ₃	1,74

Anilina/anilida

- 35 A-1: 2-bromo-4-fluoroacetanilida
A-2: 2-bromo-4-fluoroanilina
A-3: 2-bromo-acetanilida
A-4: 2-bromoanilina

Compuesto de boro

- 40 B-1: ácido bis(3,4-diclorofenil)borónico
B-2: ácido (4-clorofenil)borónico

La Tabla 2 muestra la proporción (% de área, GC-MS) de triarilos formados en la mezcla de reacción cuando se preparan los biarilos 1 a 4 como una función del ligando utilizado.

Tabla 2

Biarilo	1		2		3		4	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Triarilo [% de área, GC-MS]	5,6	3,3	2,1	0,9	0,3	0	3,5	0,5

Ligando A: [(t-Bu)₃PH]BF₄

Ligando B: [(t-Bu)₂PhPH]BF₄

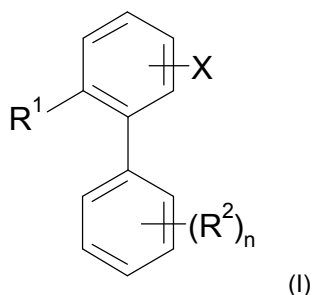
5 Ejemplo

Preparación de *N*-(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)acetamida

10 Bajo argón, una mezcla de *N*-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida (1,00 g, 4,27 mmol), ácido bis(3,4-diclorofenil)borínico (0,685 g, 2,14 mmol), carbonato de potasio (1,03 g, 7,44 mmol), [(t-Bu)₂PhPH]BF₄ (1,6 mg, 5,2 μmol), Pd(acac)₂ (1,6 mg, 5,3 μmol) se calentó hasta 60 °C en 8 ml de agua y 2 ml de 1 butanol. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante aproximadamente 13 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N. Después de extraer la mezcla de reacción dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación en vacío. Se obtuvieron 1,21 g de producto crudo (90,8 % de área de HPLC, rendimiento de 86 %).

REIVINDICACIONES

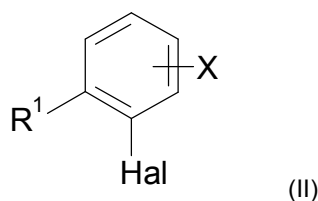
1. Procedimiento para preparar bifenilánilidas halogenadas de la fórmula (I)



en la que

- 5 X se selecciona de hidrógeno, flúor y cloro;
 R^1 se selecciona de $-NH(CO)R^3$, $-N=CR^4R^5$, NO_2 , NH_2 y NHR^3 ;
 R^2 es cloro;
 R^3 , R^4 , R^5 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, $-CH_2-(C=O)CH_3$, C_1-C_8 -alquilo, C_1-C_8 -alqueno, C_1-C_8 -alquino y C_6-C_{18} -arilo; o
10 R^4 , R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
n se selecciona de 1, 2 y 3,

haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



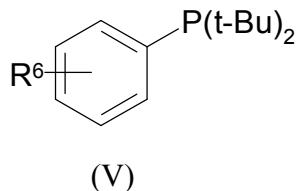
15 en la que

Hal se selecciona de bromo y yodo; y R^1 y X son cada uno como se definió anteriormente,

en la presencia de una base y un catalizador de paladio seleccionado del grupo que consiste en:

- 20 a) un complejo que consiste en paladio en el estado de oxidación 0 y un ligando de fosfina de la fórmula (V) o una sal del mismo,
b) una sal de paladio en presencia de un ligando de fosfina de la fórmula (V) o una sal del mismo y
c) paladio metálico, aplicado opcionalmente a un soporte, en presencia de un ligando de fosfina de la fórmula (V) o una sal del mismo,

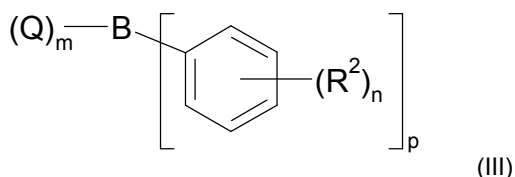
donde el ligando de fosfina de la fórmula (V) se define como sigue:



25 donde

R^6 se selecciona de hidrógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, fenilo y NR^7 y
 R^7 se selecciona de $(C_1-C_4\text{-alquilo})_2$,

o una sal de los mismos,
en un disolvente, con un compuesto organoboro de la fórmula (III)



seleccionado del grupo que consiste en:

(i) ácidos borónicos de la fórmula (III) en la que

5 m es 2,
 p es 1,
 Q¹ y Q² son cada uno grupos hidroxilo,
 R² y n son cada uno como se definió más arriba,

o los anhídridos, dímeros o trímeros formados a partir de los ácidos borónicos de la fórmula (III);

(ii) derivados de ácido borónico de la fórmula (III) en la que

10 m es 2,
 p es 1,

Q¹ y Q² son cada uno seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, C₁₋₄-alquilo-, C₆₋₁₀-arilo-, C₁₋₄-alcoxi- y C₆₋₁₀-ariloxi,

R² y n son como se definió arriba;

15 (iii) ácidos borónicos de la fórmula (III) en la que

 m es 1,
 p es 2,
 Q se selecciona de radicales OH, F, Cl, Br, I, C₁₋₄-alquilo, C₆₋₁₀-arilo, C₁₋₄-alcoxi y C₆₋₁₀-ariloxi,
 R² y n son como se definió arriba;

20 (iv) ésteres borónicos cíclicos de la fórmula (III) en la que

 m es 2,
 p es 1,
 Q¹ y Q² se seleccionan cada uno independientemente de los radicales C₁₋₄-alcoxi que, junto con el átomo de boro al que están unidos, forman un anillo de 5 o 6 miembros que puede ser sustituido con radicales C₁₋₄-alquilo,
 R² y n son como se definió arriba;

(v) boronatos de la fórmula (III) en la que

30 m es 3,
 p es 1,
 R² y n son como se definió arriba,
 Q¹ a Q³ son cada uno seleccionados independientemente de radicales OH, F, Cl, Br, I, C₁₋₄-alquilo, C₆₋₁₀-arilo, C₁₋₄-alcoxi y C₆₋₁₀-ariloxi,

y en los que la carga negativa del anión boronato se compensa por un catión;

(vi) triarilboranos de la fórmula (III) en la que

35 m es 0,
 p es 3,
 R² y n son como se definió arriba;

(vii) tetraarilboratos de la fórmula (III), en la que

40 m es 0,
 p es 4,
 R² y n son como se definió arriba,

y en la que la carga negativa del anión boronato se compensa por un catión.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto (II) se selecciona del grupo que

consiste en N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida, N-(2-bromofenil)acetamida, N-(2-bromofenil)-3-oxobutanamida, N-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-oxobutanamida, 2-bromo-N-(propan-2-iliden)anilina, 2-bromo-4-fluoro-N-(propan-2-iliden)anilina, N-(2-bromo-4-fluoro)anilina, N-(2-bromo)anilina.

- 5 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la fórmula (III) se selecciona del grupo que consiste en ácido bis(3,4-diclorofenil)borónico, ácido bis(2,3-diclorofenil)borónico, ácido bis(3-diclorofenil)borónico, ácido bis(4-diclorofenil)borónico, ácido 4-clorofenilborónico, ácido 3-clorofenilborónico, ácido 2-clorofenilborónico, ácido 3,4-diclorofenilborónico y ácido 2,3-diclorofenilborónico.
4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la base se selecciona de hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos e hidrogenocarbonatos de metales alcalinos.
- 10 5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el catalizador de paladio a) de acuerdo con la reivindicación 1 es un complejo de paladio en el estado de oxidación 0 y un ligando de fosfina de la fórmula (V) o una sal del mismo.
6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde se utiliza un catalizador de paladio b) de acuerdo con la reivindicación 1.
- 15 7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde se utiliza un catalizador de paladio c) de acuerdo con la reivindicación 1, y este catalizador de paladio c) consiste en paladio metálico sobre carbón activado en presencia de un ligando de fosfina de la fórmula general (V) o una sal del mismo.
8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la sal del catalizador de paladio b) se selecciona del grupo que consiste en cloruro de paladio, acetato de paladio, acetilacetato de paladio y cloruro de bis(acetonitril)paladio.
- 20 9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el ligando de fosfina de la fórmula general (V) se selecciona de di(terc-butil)fenilfosfina, di-terc-butil-p-[4-(trifluorometil)fenil]fosfina, 4-(di-terc-butilfosfino)-p-N,N-dimetilanilina y di-terc-butil-p-(4-metilfenil)fosfina.
10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, 6 u 8, en donde se utiliza un catalizador de paladio b), donde la relación molar de la sal de paladio con respecto al ligando de fosfina de la fórmula general (V) o una sal del mismo es de 1:1 a 1:5.
11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en donde se utiliza 0,001 a 1,0 % en moles del catalizador de paladio, referido a la cantidad del compuesto de la fórmula (II).
- 30 12. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 20 °C a 100 °C.
13. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la reacción se lleva a cabo en una mezcla de agua y un disolvente orgánico.