

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 944**

51 Int. Cl.:

C07C 205/56 (2006.01)
C07C 253/30 (2006.01)
C07C 319/20 (2006.01)
C07C 67/343 (2006.01)
C07C 333/24 (2006.01)
C07C 69/612 (2006.01)
C07C 69/734 (2006.01)
C07C 69/616 (2006.01)
C07C 69/75 (2006.01)
C07C 69/76 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2012 PCT/EP2012/053233**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.09.2012 WO12116942**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2012 E 12706245 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 2681185**

54 Título: **Procedimiento para preparar derivados de ácido arilacético y heteroarilacético**

30 Prioridad:

02.03.2011 US 201161448379 P
02.03.2011 EP 11156559

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.11.2018

73 Titular/es:

BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)
Alfred-Nobel-Straße 50
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

HIMMLER, THOMAS;
GOOSSEN, LUKAS J.;
RUDOLPHI, FELIX y
SONG, BINGRUI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 690 944 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 para preparar derivados de ácido arilacético y heteroarilacético

5 La invención se refiere a un procedimiento para preparar ácidos arilacéticos y heteroarilacéticos y derivados de los mismos mediante la reacción de haluros de arilo o heteroarilo con diésteres malónicos en presencia de un catalizador de paladio, de una o más bases y opcionalmente de un catalizador de transferencia de fase. Este procedimiento posibilita la preparación de una multitud de ácidos arilacéticos y heteroarilacéticos funcionalizados y derivados de los mismos, especialmente también la preparación de ácidos arilacéticos con sustituyentes con requisitos estéricos.

10 Normalmente, los derivados de ácido fenilacético se preparan en síntesis multietapa, la mayoría de las cuales tienen baja tolerancia de grupo. La preparación puede efectuarse, por ejemplo, a partir de acetofenonas mediante una reacción de Willgerodt-Kindler (véase, por ejemplo, H.E. Zaugg *et al.*, J. Amer. Chem. Soc. 70 (1948) 3224-8). Sin embargo, en este procedimiento surgen grandes cantidades de desechos que contienen azufre. Además, pueden aparecer compuestos de azufre volátiles con un alto nivel de olor desagradable.

15 Un procedimiento adicional para preparar ácidos arilacéticos parte de bromuros o cloruros de bencilo. Se usa cianuro de sodio, por ejemplo, para preparar los correspondientes nitrilos de los mismos, y estos se hidrolizan a continuación. Los bromuros o cloruros de bencilo requeridos pueden obtenerse, por ejemplo, mediante bromometilación o clorometilación de los correspondientes compuestos aromáticos. Sin embargo, es una desventaja aquí que no pueda descartarse la aparición de compuestos altamente carcinogénicos, tales como bis(clorometil)éter o bis(bromometil)éter, y así tienen que ponerse en marcha una gran cantidad de medidas de seguridad en la industria. Además, la halogenometilación de compuestos aromáticos sustituidos conduce en muchos casos a mezclas isoméricas.

La carbonilación de haluros de bencilo en presencia de alcoholes da igualmente ésteres fenilacéticos. La disponibilidad limitada ya mencionada de haluros de bencilo y la necesidad de usar gas CO tóxico, en algunos casos incluso a presión elevada, son desventajas adicionales de este procedimiento.

25 Ha habido ya también una divulgación sobre catalizar α -cloro-acetofenonas y someter entonces los cetales a una reacción de transposición (C. Giordano *et al.*, Angew. Chem. 96 (1984) 413-9). Se obtienen α -cloroacetofenonas por cloración de acetofenonas o directamente mediante acilación de Friedel-Crafts del compuesto aromático en cuestión con cloruro de cloroacetilo. Esto dar lugar de nuevo a la desventaja de que las acilaciones de Friedel-Crafts de compuestos aromáticos sustituidos transcurren frecuentemente sin selectividad.

30 Un procedimiento conocido adicional para preparar ácidos fenilacéticos consiste en diazotizar la correspondiente anilina en la primera etapa, hacer reaccionar el compuesto de diazonio resultante con cloruro de vinilideno en la segunda etapa y hacer reaccionar entonces el compuesto de tricloroetilo o bromodicloroetilo así obtenido con agua o alcoholes en la tercera etapa, dando el ácido arilacético o ésteres del mismo (véase, por ejemplo, V. M. Naidan y A. V. Dombrovskii, Zhurnal Obshchei Khimii 34 (1984) 1469-73; EP-A-835243). Sin embargo, esta reacción proporciona generalmente buenos rendimientos solo con aquellas anilinas que portan radicales atractores de electrones en el compuesto aromático y en que el grupo amino no está bloqueado estéricamente.

35 Es adicionalmente conocida la reacción de bromobencenos con derivados de ácido cloroacético en presencia de cantidades estequiométricas de plata o cobre a 180-200 °C. Las desventajas de este procedimiento son la alta temperatura, que descarta el uso en caso de compuestos sensibles al calor, el bajo rendimiento y el uso de cantidades estequiométricas de metales que son costosos y difíciles de procesar.

La reacción de compuestos arilo de Grignard con derivados de ácido α -halogenoacético conduce igualmente a derivados de ácido fenilacético. Sin embargo, es una desventaja la tolerancia extremadamente limitada de los grupos funcionales, que es el resultado del uso de compuestos de Grignard altamente reactivos que son difíciles de manejar.

45 Son alternativas a los procedimientos mencionados que se han descrito también los acoplamientos cruzados de haluros de arilo con reactivos de Reformatsky, enolatos de estaño, enolatos de cobre y otros enolatos, o cetenoacetales (véanse, por ejemplo, J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 1627-1630; J. Organomet. Chem. 1979, 177, 273-281; Synth. Comm. 1987, 17, 1389-1402; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1985, 58, 3383-3384; J. Org. Chem. 1993, 58, 7606-7607; J. Chem. Soc. Perkin 1 1993, 2433-2440; J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 2507-2517; J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 4833-4835; J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 1473-78; J. Org. Chem. 1991, 56, 261-263, Heterocycles 1993, 36, 2509-2512, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 8807-8810). Sin embargo, la aplicabilidad de estos procedimientos es limitada. Por ejemplo, los reactivos de Reformatsky y cetenoacetales son difíciles de preparar y manejar. El uso de compuestos de estaño es desventajoso por razones toxicológicas y el uso de cantidades estequiométricas de cobre causa considerables costes de eliminación de residuos. El uso de enolatos es generalmente posible solo cuando no están presentes otros grupos enolizables en la molécula. Por ejemplo, las cetonas se descartan por lo tanto como sustratos para dichos procedimientos. Son igualmente conocidos algunos procedimientos electroquímicos (Synthesis 1990, 369-381; J. Org. Chem. 1996, 61, 1748-1755), pero estos procedimientos son desventajosos debido al régimen de reacción complejo y a los bajos rendimientos espaciotemporales.

Es igualmente ya conocido un procedimiento para preparar derivados de ácido fenilacético mediante una reacción de acoplamiento catalizada por paladio entre ácidos arilborónicos y bromoacetato de etilo (Chem. Commun. 2001, 660-70; DE-A-10111262). Sin embargo, este procedimiento requiere la preparación de los ácidos borónicos, normalmente a partir de los correspondientes haluros de arilo o heteroarilo. Además, no ha sido posible hasta la
 5 fecha usar esta preparación con derivados de ácido fenilacético con requisito estérico, por ejemplo 2,6-disustituídos. Chem. Commun. 2001, 660-70 afirma que los ácidos arilborónicos estéricamente impedidos pueden convertirse eficazmente también en las condiciones descritas en el mismo. Sin embargo, los ejemplos contienen solo ácido 2-tolilborónico como sustrato estéricamente impedido. No se describen ácidos arilborónicos con mayor impedimento estérico, por ejemplo ácidos 2,6-dialquilfenilborónicos.

10 Es un procedimiento conocido adicional el de la reacción de acoplamiento catalizada por paladio o cobre de haluros de arilo con ésteres malónicos o β -cetoésteres, seguido de una desalcoxycarbonilación inducida térmicamente o retrocondensación de Claisen. Esto implicaba hacer reaccionar yoduros de arilo y bromuros de arilo activados con malonato de dietilo en presencia de un catalizador de paladio y 10 equivalentes de carbonato de cesio muy costoso, y eran necesarios tiempos de reacción de hasta 76 horas (Chem. Commun. 2001, 2704-2705). Son posibles
 15 rendimientos mayores con tiempos de reacción más cortos, pero estos requieren el uso de ligandos de carbeno *N*-heterocíclicos muy específicos que pueden prepararse solo con dificultad; además, se usa también aquí el costoso carbonato de cesio (Tetrahedron Lett. 2004, 45, 5823-5825). La arilación catalizada por paladio o cobre de ésteres acetoacéticos, seguida de una desacetilación *in situ*, tiene en última instancia solo un intervalo estrecho de aplicación; además, la desacetilación es frecuentemente incompleta, lo que da como resultado rendimientos
 20 insatisfactorios de ésteres arilacéticos (Tetrahedron Lett. 2004, 45, 4261-4264; Tetrahedron Lett. 2007, 48, 3289-3293).

En Chemical Communications 2001, páginas 2704-2705 se divulga un procedimiento para preparar ésteres ari- y heteroarilacéticos a partir de un compuesto de arilo o heteroarilo y malonato de dietilo en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, tBu_3P , Cs_2CO_3 y DME, en el que no se emplea ningún catalizador de transferencia de fase.

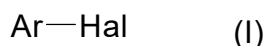
25 Todos los procedimientos que se han hecho conocidos hasta la fecha para preparar derivados de ácido fenilacético, más particularmente también aquellos con sustitución con requisito estérico, tienen en consecuencia fallos y desventajas, algunos de ellos muy considerables, que complican el uso de los mismos. Puesto que los ácidos fenilacéticos en general, y entre ellos específicamente también aquellos con sustitución con requisito estérico, son precursores importantes, por ejemplo para ingredientes activos en la protección de cosechas, existe la necesidad de
 30 un procedimiento técnicamente sencillo y altamente eficaz para preparar dichos compuestos.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora un procedimiento para preparar ácidos arilacéticos y heteroarilacéticos y derivados de los mismos a partir de haluros de arilo y heteroarilo y ésteres malónicos, que se caracteriza porque la reacción se efectúa en presencia de un catalizador de paladio, una fosfina y

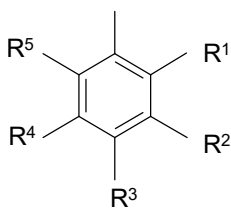
35 A) una base inorgánica y un catalizador de transferencia de fase estando seguida la reacción de acoplamiento por una desalcoxycarbonilación *in situ*.

El descubrimiento en la etapa de procedimiento A) de que la adición de un catalizador de transferencia de fase influye positivamente en la selectividad de la reacción era imprevisible y hace el descubrimiento de este procedimiento particularmente sorprendente. El uso del catalizador de transferencia de fase hace posible por
 40 primera vez desplazar selectividad y rendimiento significativamente a favor del producto deseado. Esto hace al procedimiento mucho más viable económicamente que los procedimientos conocidos según la técnica anterior.

El procedimiento de acuerdo con la invención para preparar compuestos de arilcarbonilo y heteroarilcarbonilo se caracteriza porque se hacen reaccionar haluros de arilo o heteroarilo de fórmula (I)



45 en la que
 Hal es cloro, bromo o yodo, y
 Ar es el grupo



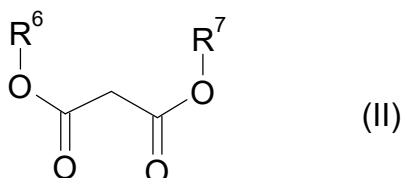
en la que

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y son cada uno independientemente hidrógeno, amino, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, tioalquilo C₁-C₆, tiofenilo, alcoxilo C₁-C₆, aril C₆-C₁₀-oxilo, fenilo, -CO-arilo C₆-C₁₀, -CO-alquilo C₁-C₃, -COO-alquilo C₁-C₆ o -COO-arilo C₆-C₁₀,

5 el radical Ar puede ser adicionalmente también un radical heteroaromático tal como 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo o 3-tienilo o

el radical Ar puede ser también 1- o 2-naftilo,

con ésteres malónicos de fórmula (II)



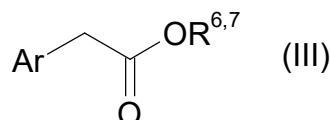
en la que

10 R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, fenilo, arilo o NR⁸R⁹,

en donde R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y son cada uno independientemente alquilo C₁-C₄, o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, que está opcionalmente sustituido con flúor o cloro, con nitro, ciano o di-alquil C₁-C₃-amino, o conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos son un ciclo saturado o insaturado, sustituido o no sustituido,

15 en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando de fosfina y

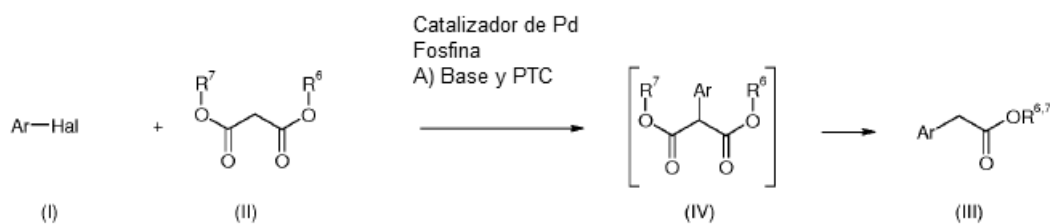
A) de una base inorgánica y un catalizador de transferencia de fase usando opcionalmente un disolvente orgánico dando compuestos de α-arilmetilcarbonilo de fórmula (III)



20 en la que Ar y los radicales R⁶ y R⁷ tienen cada uno los significados indicados anteriormente.

Esto forma diésteres 2-arilmalónicos de fórmula (IV) como intermedios, pero no se aíslan.

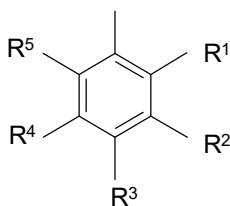
Esta reacción se ilustra en consecuencia por la siguiente ecuación de reacción:



PTC = catalizador de transferencia de fase

25 Se ilustran a continuación los sustituyentes o intervalos de radicales preferidos dados en las fórmulas mencionadas anterior y posteriormente:

Ar es preferentemente 1- o 2-naftilo, 3-tienilo o el grupo



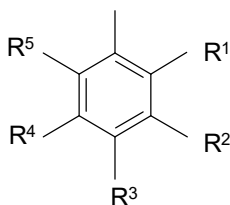
en donde

5 R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y son preferentemente cada uno independientemente hidrógeno, amino, ciano, nitro, flúor, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con flúor, tioalquilo C₁-C₄, tiofenilo, alcoxilo C₁-C₄, aril C₆-C₁₀-oxilo, fenilo, -CO-arilo C₆-C₈, -CO-alquilo C₁-C₃, -COO-alquilo C₁-C₄ o -COO-arilo C₆-C₈,

Hal es preferentemente cloro, bromo o yodo,

R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y son preferentemente cada uno independientemente alquilo C₁-C₄.

Ar es más preferentemente 1- o 2-naftilo, 3-tienilo o el grupo



10 en donde

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y son más preferentemente cada uno independientemente hidrógeno, amino, ciano, nitro, flúor, metilo, metiltio, etilo, isopropilo, n-propilo, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, metoxilo, etoxilo, fenilo, -CO-fenilo, -CO-metilo, -CO-etilo, -COO-metilo, -COO-etilo o -COO-fenilo,

Hal es más preferentemente cloro, bromo o yodo,

15 R⁶ y R⁷ son más preferentemente cada uno independientemente metilo o etilo, destacando etilo.

Ar es lo más preferentemente 1-naftilo, 2-naftilo, fenilo, 4-*N,N*-dimetilaminofenilo, 4-metiltiofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-etilfenilo, 4-etoxicarbonilfenilo, 3-tienilo.

20 Ar es también lo más preferentemente 2,6-dimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 4-cianofenilo, 4-ciano-2-metilfenilo, 3-cianofenilo, 4-etoxicarbonilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-acetilfenilo, 4-nitrofenilo, 4-benzoilfenilo.

Las definiciones o ilustraciones de radicales generales o preferidas anteriormente mencionadas pueden combinarse entre sí como se desee, concretamente incluyendo combinaciones entre los intervalos respectivos y los intervalos preferidos. Se aplican tanto a los productos finales como correspondientemente a los intermedios.

25 Los haluros de arilo de fórmula (I) son conocidos en principio o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula (II) son conocidos en principio o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos.

30 Las bases usadas en la etapa de procedimiento A) de la invención son bases inorgánicas tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, óxidos, fosfatos, hidrogenofosfatos, fluoruros o hidrogenofluoruros de metal alcalino o metal alcalinotérreo. Se da preferencia al uso de fosfatos, carbonatos o fluoruros de metal alcalino y metal alcalinotérreo, y particular preferencia al uso de fosfato de sodio y fosfato de potasio. Se destaca el fosfato de potasio.

En el procedimiento de acuerdo con la invención se emplean de 1 a 10 equivalentes de la base respectiva. Preferentemente se emplean 1,2-5 equivalentes de la base.

35 Los catalizadores de paladio usados en el procedimiento de acuerdo con la invención son sales de paladio (II), por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, acetato o acetilacetato de paladio, que pueden estabilizarse adicionalmente por ligandos adicionales, por ejemplo, alquilnitrilos, o especies de Pd(0) tales como paladio sobre carbón activo, Pd(PPh₃)₄, bis(dibencilidenacetona)paladio o tris(dibencilidenacetona)dipaladio. Se da preferencia a bis(dibencilidenacetona)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, cloruro de paladio, bromuro de paladio y acetato

de paladio; se destaca bis(dibencilidenacetona)paladio y acetato de paladio.

La cantidad de catalizador de paladio usada en el procedimiento de acuerdo con la invención es del 0,001 al 5 % en moles, basada en el haluro de arilo usado. Preferentemente, se usa del 0,005 al 3 % en moles, más preferentemente del 0,01 al 1 % en moles.

- 5 Los ligandos de fosfina usados en el procedimiento de acuerdo con la invención son ligandos PR¹⁰R¹¹R¹² en que los radicales R¹⁰, R¹¹ y R¹² son cada uno hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado, vinilo, arilo o heteroarilo del grupo de piridina, pirimidina, pirrol, tiofeno o furano, que puede estar a su vez sustituido con sustituyentes adicionales del grupo de alquilo C₁-C₈ o arilo C₆-C₁₀ lineal y ramificado, alquil C₁-C₈-oxilo o aril C₁-C₁₀-oxilo lineal o ramificado, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado halogenado o arilo C₆-C₁₀ halogenado, alquilo C₁-C₈ o aril C₆-C₁₀-oxicarbonilo lineal y ramificado, alquil C₁-C₈-amino lineal y ramificado, dialquil C₁-C₈-amino lineal y ramificado, aril C₁-C₈-amino, diaril C₁-C₈-amino, formilo, hidroxilo, carboxilo, ciano y halógenos tales como F, Cl, Br e I, obtenidos *in situ*.

- 10 Son ligandos de fosfina preferidos trialquilfosfinas tales como trietilfosfina, tri-n-butilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina, triciclohexilfosfina, tris(1-adamantil)fosfina, n-butildi(1-adamantil)fosfina (cataCXium® A), bencil-di(1-adamantil)fosfina (cataCXium® ABn), 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo (JohnPhos), 2-(diciclohexilfosfino)-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (DavePhos) y 2-(di-ciclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (SPhos). Se da particular preferencia a la tri-*terc*-butilfosfina.

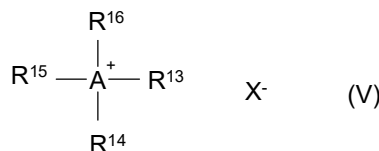
La tri-*terc*-butilfosfina puede usarse como fosfina libre o en forma del aducto con HBF₄.

Como alternativa a esto, es también posible usar complejos de paladio definidos que se han obtenido a partir de los ligandos anteriormente mencionados en una o más etapas de procedimiento.

- 20 En el procedimiento de acuerdo con la invención, se usan 1-20 equivalentes molares de fosfina, basado en la cantidad de paladio usado. Preferentemente, se usan 1-4 equivalentes molares.

En la etapa de procedimiento A) de la invención, se usa un catalizador de transferencia de fase del grupo de sales de amonio cuaternario, sales de fosfonio cuaternario o éteres corona.

- 25 Los catalizadores de transferencia de fase del grupo de sales de amonio cuaternario o de sales de fosfonio cuaternario tienen preferentemente la fórmula (V)



Los radicales R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son iguales o diferentes y son cada uno independientemente alquilo C₁-C₂₈, alquilo C₁-C₂₈ opcionalmente ramificado, arilo C₆-C₁₀ o bencilo.

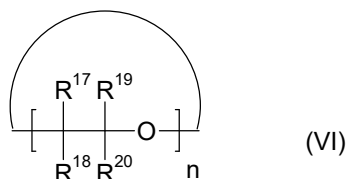
A es N o P.

- 30 El radical X es halógeno, hidrogenosulfato, sulfato, dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato, fosfato o acetato.

Preferentemente, X es bromo, cloro, flúor, hidrogenosulfato, sulfato, fosfato y acetato.

Los ejemplos de dichos catalizadores de transferencia de fase incluyen fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro y acetato de tetrabutilamonio, yoduro de tetraetilamonio, bromuro de benciltrietilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio y cloruro de metiltridecilamonio (Aliquat 336).

- 35 Los catalizadores de transferencia de fase del grupo de éteres corona tienen la fórmula (VI)



en la que n es un número de 4 a 8

y los radicales

- 40 R¹⁷ a R²⁰ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o fenilo, en que dos radicales R adyacentes pueden formar también en cada caso conjuntamente un radical cíclico tal como ciclopentilo, ciclohexilo o 1,2-fenileno.

Como éteres corona típicos de fórmula (VI) se mencionan a modo de ejemplo:

benzo-15-corona-5, 15-corona-5, 18-corona-6, dibenzo-18-corona-6, dibenzo-24-corona-8 y dicitlohexano-18-corona-6.

Se da preferencia a usar 18-corona-6, dibenzo-18-corona-6 y dibenzo-24-corona-8.

- 5 Se da preferencia particular al 18-corona-6.

La cantidad de catalizador de transferencia de fase en el procedimiento de acuerdo con la invención es del 1 al 100 % en moles, basada en el haluro de arilo de fórmula (I). Se da preferencia a cantidades del 25 al 75 % en moles.

El procedimiento de acuerdo con la invención se efectúa a temperaturas de 0 a 220 °C, preferentemente de 50 a 200 °C y más preferentemente a 100 a 180 °C.

- 10 El procedimiento de acuerdo con la invención puede efectuarse en presencia de un disolvente o usando un exceso de éster malónico de fórmula (II). Se da preferencia a trabajar en presencia de un exceso de éster malónico de fórmula (II).

El exceso de éster malónico de fórmula (II) es de 2 a 20 equivalentes molares, basado en el haluro de arilo de fórmula (I). Se da preferencia a trabajar con excesos de 3 a 10 equivalentes molares.

- 15 El procedimiento de acuerdo con la invención se efectúa normalmente a presión normal, pero puede efectuarse también a presión reducida o elevada.

Para aislar los ácidos arilacéticos y heteroarilacéticos y derivados de los mismos preparados de acuerdo con la invención, se procesa la mezcla de reacción, después de terminar la reacción, preferentemente mediante destilación y/o extracción o procedimientos cromatográficos.

- 20 El procedimiento de acuerdo con la invención se ilustra por los ejemplos siguientes, sin estar limitada a ellos.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1: 4-Metilfenilacetato de etilo

- 25 Se cargó inicialmente un recipiente Schlenk seco con 171 mg [1 mmol] de 4-bromotolueno, 1056 mg [6,6 mmol] de malonato de dietilo, 2,88 mg [0,005 mmol] de Pd(dba)₂, 3,19 mg [0,011 mmol] de P(*tert*-Bu)₃ x HBF₄, 594 mg [2,8 mmol] de K₃PO₄ seco y 132 mg [0,5 mmol] de 18-corona-6. Se hizo el vacío en el recipiente de reacción tres veces y se rellenoó con nitrógeno. Siguió a esto agitación a 160 °C hasta la terminación de la conversión (de 8 a 12 horas). Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavó la solución resultante sucesivamente con 20 ml de cada uno de agua, solución ac. saturada de NaHCO₃ y solución ac. saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación cromatográfica usando gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dio 4-metilfenilacetato de etilo con un rendimiento del 88 % del teórico.

- 30 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,16 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,26 (t, J = 8,0 Hz, 3H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ = 171,8, 136,6, 131,1, 129,2, 129,1, 60,8, 41,0, 21,0, 14,2. EM (70 eV), m/z (%): 178 (34) [M⁺], 106 (10), 105 (100). IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2980 (vs), 2927 (m), 1735 (vs), 1515 (m), 1446 (m), 1367 (m), 1301 (m), 1253 (m), 1152 (m), 1032 (m), 809 (m).

- 35 **Ejemplo 2: 2-Etilfenilacetato de etilo**

Análogamente al ejemplo 1, se usaron 185 mg [1 mmol] de 2-etilbromobenceno para obtener 170 mg del compuesto del título (88 % del teórico).

- 40 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,27-7,16 (m, 4H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,17 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,70 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 1,29-1,23 (m, 6H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ = 171,6, 142,5, 132,0, 130,3, 128,4, 127,4, 125,9, 60,7, 38,5, 25,7, 14,8, 14,1. EM (70 eV), m/z (%): 193 (4), 192 (24) [M⁺], 146 (29), 119 (100), 91 (54), 77 (21). IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2980 (vs), 2935 (m), 1734 (vs), 1615 (m), 1583 (w), 1513 (s), 1246 (s), 1032 (m), 821 (m).

Ejemplo 3: 3-Metoxifenilacetato de etilo

- 45 Análogamente al ejemplo 1, se usaron 187 mg [1 mmol] de 3-bromoanisol para obtener 180 mg del compuesto del título (93 % del teórico).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91-6,81 (m, 3H), 4,17 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 1,27 (t, J = 8,0 Hz, 3H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ = 171,4, 159,6, 135,5, 129,4, 121,5, 114,8, 112,5, 60,8, 55,1, 41,4, 14,1. EM (70 eV), m/z (%): 195 (7), 194 (50) [M⁺], 121 (100), 91 (37), 78 (17), 77 (26). IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2979 (vs), 1731 (vs), 1601 (s), 1586 (m), 1492 (m), 1368 (m), 1262 (m), 1031 (m), 870 (m), 773 (m).

- 50

Ejemplo 4: 4-Metiltiofenilacetato de etilo

Análogamente al ejemplo 1, se usaron 203 mg [1 mmol] de 4-bromotioanisol para obtener 199 mg del compuesto del título (95 % del teórico).

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,25-7,18 (m, 4H), 4,14 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,24 (t, J = 8,0 Hz, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ = 171,5, 137,1, 131,0, 129,7, 126,9, 60,7, 40,8, 16,0, 14,2. EM (70 eV), m/z (%): 211 (16), 210 (100) [M^+], 137 (88), 121 (9). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1730 (vs), 1495 (m), 1469 (m), 1366 (m), 1225 (m), 1031 (m), 802 (s).

Ejemplo 5: 3-Tienilacetato de etilo

10 Análogamente al ejemplo 1, se usaron 163 mg [1 mmol] de 3-bromotiofeno para obtener 160 mg del compuesto del título (94 % del teórico).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,29-7,26 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,16 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,26 (t, J = 8,0 Hz, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ = 170,1, 133,7, 128,5, 125,6, 122,7, 60,9, 35,9, 14,1. EM (70 eV), m/z (%): 171 (10), 170 (58) [M^+], 98 (22), 97 (100). R (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2979 (s), 2937 (m), 1733 (vs), 1464 (m), 1369 (m), 1259 (m), 1206 (m), 1155 (m), 1028 (m).

Ejemplo 6: 4-Metilfenilacetato de etilo

15 Análogamente al ejemplo 1, se usaron 128 mg [1 mmol] de 4-clorotolueno para obtener el compuesto del título con un rendimiento del 85 % del teórico.

Ejemplo 7: 4-Metilfenilacetato de etilo

20 Análogamente al ejemplo 1, se usaron 218 mg [1 mmol] de 4-yodotolueno para obtener el compuesto del título con un rendimiento del 91 % del teórico.

Ejemplo 8: 2-Naftilacetato de etilo

Análogamente al ejemplo 1, se usaron 207 mg [1 mmol] de 2-bromonaftaleno para obtener 200 mg del compuesto del título (93 % del teórico).

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,87-7,79 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,51-7,42 (m, 3H), 4,18 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 1,27 (t, J = 8,0 Hz, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ = 171,5, 133,4, 132,4, 131,6, 128,1, 127,9, 127,61, 127,58, 127,3, 126,0, 125,7, 60,9, 41,6, 14,2. EM (70 eV), m/z (%): 215 (10), 214 (57) [M^+], 141 (100), 115 (31). IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2980 (vs), 2936 (m), 1734 (vs), 1601 (m), 1508 (m), 1368 (m), 1258 (m), 1159 (m), 1031 (s), 859 (m), 818 (m), 802 (m), 759 (m), 742 (m).

Ejemplo 9: 4-Metilfenilacetato de etilo

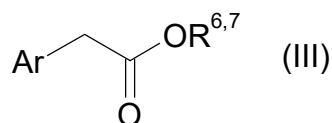
30 Se cargó inicialmente un recipiente Schlenk seco con 171 mg [1 mmol] de 4-bromotolueno, 1056 mg [6,6 mmol] de malonato de dietilo, 1,12 mg [0,005 mmol] de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 3,19 mg [0,011 mmol] de $\text{P}(\text{terc-Bu})_3 \times \text{HBF}_4$, 594 mg [2,8 mmol] de K_3PO_4 seco y 132 mg [0,5 mmol] de 18-corona-6. Se hizo el vacío en el recipiente de reacción tres veces y se rellenoó con nitrógeno. Siguió a esto agitación a 160 °C hasta la terminación de la conversión (de 8 a 12 horas).
35 Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavó la solución resultante sucesivamente con 20 ml de cada uno de agua, solución ac. saturada de NaHCO_3 y solución ac. saturada de NaCl , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. La purificación cromatográfica usando gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dio 4-metilfenilacetato de etilo con un rendimiento del 75 % del teórico.

Ejemplo 10: 4-Metilfenilacetato de etilo

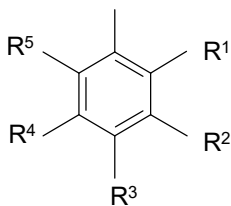
40 Se cargó inicialmente un recipiente Schlenk seco con 171 mg [1 mmol] de 4-bromotolueno, 1056 mg [6,6 mmol] de malonato de dietilo, 2,88 mg [0,005 mmol] de $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 2,22 mg [0,011 mmol] de $\text{P}(\text{terc-Bu})_3$, 594 mg [2,8 mmol] de K_3PO_4 seco y 132 mg [0,5 mmol] de 18-corona-6. Se hizo el vacío en el recipiente de reacción tres veces y se rellenoó con nitrógeno. Siguió a esto agitación a 160 °C hasta la terminación de la conversión (de 8 a 12 horas).
45 Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavó la solución resultante sucesivamente con 20 ml de cada uno de agua, solución ac. saturada de NaHCO_3 y solución ac. saturada de NaCl , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. La purificación cromatográfica usando gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dio 4-metilfenilacetato de etilo con un rendimiento del 76 % del teórico.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (III)



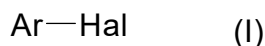
5 en la que
Ar representa el grupo



en donde

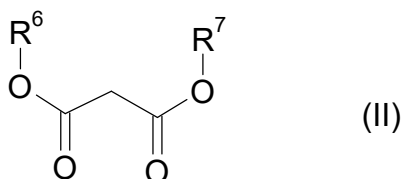
10 R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y representan cada uno independientemente hidrógeno, amino, ciano, nitro, halógeno, representan alquilo C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, tiofenilo, alcoxilo C₁-C₆, aril C₆-C₁₀-oxilo, fenilo, -CO-arilo C₆-C₁₀, -CO-alquilo C₁-C₃, -COO-alquilo C₁-C₆ o -COO-arilo C₆-C₁₀ dado el caso sustituidos con halógeno, el radical Ar puede representar adicionalmente también un radical heteroaromático o el radical Ar puede representar también 1- o 2-naftilo,

15 y
R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente alquilo C₁-C₈ dado el caso sustituido, fenilo, arilo o representan NR⁸R⁹,
en donde R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y representan cada uno independientemente alquilo C₁-C₄, o representan fenilo dado el caso sustituido con alquilo C₁-C₃, que puede estar dado el caso sustituido con flúor o cloro, con nitro, ciano o dialquil C₁-C₃-amino, o conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos
20 **caracterizado porque** se hacen reaccionar los haluros de arilo o heteroarilo de fórmula (I)



en la que

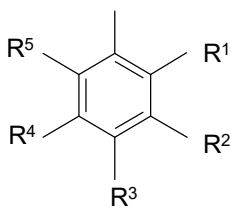
25 Hal representa cloro, bromo o yodo, y
Ar tiene los significados indicados anteriormente,
con ésteres malónicos de fórmula (II)



en la que

30 R⁶ y R⁷ tienen cada uno los significados indicados anteriormente,
en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando de fosfina y
A) de una base inorgánica y de un catalizador de transferencia de fase usando dado el caso un disolvente orgánico.

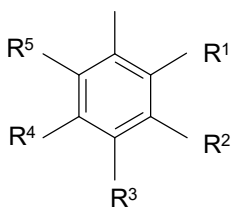
2. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (III) según la reivindicación 1, en donde Ar representa 1- o 2-naftilo, 3-tienilo o el grupo



en donde

- 5 R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y representan cada uno independientemente hidrógeno, amino, ciano, nitro, flúor, representan alquilo C₁-C₄, tioalquilo C₁-C₄, tiofenilo, alcoxilo C₁-C₄, aril C₆-C₁₀-oxilo, fenilo, -CO-arilo C₆-C₈, -CO-alquilo C₁-C₃, -COO-alquilo C₁-C₄ o -COO-arilo C₆-C₈ dado el caso sustituidos con flúor, Hal representa cloro, bromo o yodo, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y representan cada uno independientemente alquilo C₁-C₄.

3. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (III) según la reivindicación 1, en donde Ar representa 1- o 2-naftilo, 3-tienilo o representa el grupo



10

en donde

- 15 R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y representan cada uno independientemente hidrógeno, amino, ciano, nitro, flúor, metilo, metilio, etilo, isopropilo, n-propilo, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, metoxilo, etoxilo, fenilo, -CO-fenilo, -CO-metilo, -CO-etilo, -COO-metilo, -COO-etilo o -COO-fenilo, Hal representa cloro, bromo o yodo, R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente metilo o etilo.

4. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (III) según la reivindicación 1, en donde Ar representa 1-naftilo, 2-naftilo, fenilo, 4-*N,N*-dimetilaminofenilo, 4-metiltiofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-etilfenilo, 4-etoxicarbonilfenilo, 3-tienilo.

20

5. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (III) según la reivindicación 1, en donde Ar representa 2,6-dimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 4-cianofenilo, 4-ciano-2-metilfenilo, 3-cianofenilo, 4-etoxicarbonilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-acetilfenilo, 4-nitrofenilo, 4-benzoilfenilo.

6. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (III) según la reivindicación 1, en donde R⁶ y R⁷ representan cada uno etilo.

25

7. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (III) según la reivindicación 1, **caracterizado porque** como catalizador de paladio se usan bis(dibencilidenacetona)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio o acetato de paladio.

8. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (III) según la reivindicación 1, **caracterizado porque** como ligando de fosfina se usa tri-*terc*-butilfosfina, triciclohexilfosfina, tris(1-adamantil)fosfina, n-butil-di(1-adamantil)fosfina (cataCXium® A), bencil-di(1-adamantil)fosfina (cataCXium® ABn), 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo (JohnPhos) o 2-(diciclohexilfosfino)-2'-(*N,N*-dimetilamino).

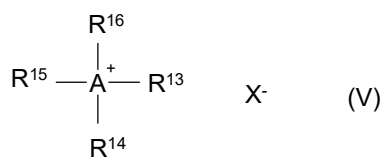
30

9. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (III) según la reivindicación 1, **caracterizado porque** como ligando de fosfina se usa tri(*terc*-butil)fosfina.

10. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (III) según la reivindicación 1, **caracterizado porque** como base en la etapa de procedimiento A) se usa fosfato de potasio.

35

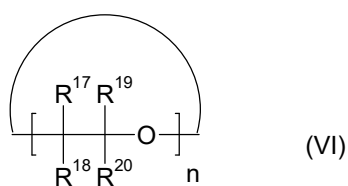
11. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (III) según la reivindicación 1, **caracterizado porque** como catalizadores de transferencia de fase usados se usan sales de amonio cuaternario o sales de fosonio cuaternario de fórmula (V)



en la que

- 5 R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son iguales o diferentes y representan cada uno independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{28}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{28}$ opcionalmente ramificado, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ o bencilo, A representa N o P y X representa halógeno, hidrogenosulfato, sulfato, dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato, fosfato o acetato.

12. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (III) según la reivindicación 1, **caracterizado porque** como catalizadores de transferencia de fase se usan éteres corona de fórmula (VI)



- 10 en la que n representa un número entre 4 y 8 y los radicales R^{17} a R^{20} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o fenilo, en donde dos radicales R adyacentes pueden formar también en cada caso conjuntamente un radical cíclico tal como ciclopentilo, ciclohexilo o 1,2-fenileno.

15 13. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (III) según la reivindicación 1, **caracterizado porque** como catalizador de transferencia de fase se usa 18-corona-6.

14. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (III) según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el éster malónico de fórmula (II) se usa como disolvente en exceso.

15. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (III) según la reivindicación 1, **caracterizado porque** se trabaja a temperaturas de 100 a 180 °C.