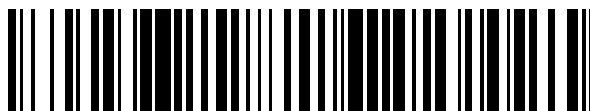


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 295**

51 Int. Cl.:

C07C 37/02	(2006.01) C07C 201/12	(2006.01)
C07B 41/02	(2006.01)	
C07C 41/26	(2006.01)	
C07C 45/64	(2006.01)	
C07C 205/22	(2006.01)	
C07C 39/27	(2006.01)	
C07C 39/04	(2006.01)	
C07C 49/825	(2006.01)	
C07C 255/53	(2006.01)	
C07C 253/30	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2010 PCT/FR2010/051140**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.12.2010 WO10142913**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2010 E 10737971 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 2440511**

54 Título: **Procedimiento para la hidroxilación de compuestos arilo halogenados**

30 Prioridad:

08.06.2009 FR 0902767

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

15.03.2019

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (100.0%)
3, rue Michel-Ange
75016 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**TAILLEFER, MARC;
TLILI, ANIS;
MONNIER, FLORIAN y
XIA, NING**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 704 295 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).

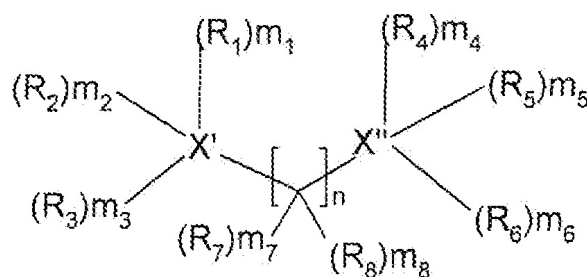
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la hidroxilación de compuestos arilo halogenados

- 5 **[0001]** La presente invención se define en las reivindicaciones y se refiere a un procedimiento de hidroxilación de compuestos arilos halogenados en presencia de un ligando. Se trata en particular de un proceso de hidroxilación de compuestos arilos yodados o bromados en presencia de un ligando para obtener fenoles o éteres diarilos.
- 10 **[0002]** Los fenoles se utilizan en numerosos campos de aplicación, como la salud humana, animal o vegetal, los materiales o incluso la óptica no lineal.
- [0003]** Las reacciones de hidroxilación de compuestos arilos halogenados se conocen como una de las vías para la síntesis de fenoles.
- 15 **[0004]** El documento «Practical Imidazole-Based Phosphine Ligands for Selective Palladium-Catalyzed Hydroxylation of Aryl Halides», Beller y col., Angewandte Chemie International Edition, 2009, 48, 918-921, describe reacciones de hidroxilación de compuestos de arilo halogenados en presencia de un catalizador de paladio y ligandos de fosfina complejos a base de fosfina de imidazol.
- 20 **[0005]** El documento «the Selective Reaction of Aryl Halides with KOH: Synthesis of Phenols, Aromatic Ethers and Benzofurans», Buchwald y col., Journal of The American Chemical Society, 2006, 128, 10694-10695, también describe una reacción de hidroxilación de compuestos arilo halogenados en presencia de un catalizador de paladio y de un ligando complejo a base de diarilo.
- 25 **[0006]** Estos sistemas catalíticos son tóxicos debido a la presencia de paladio y su implementación es costosa. El documento «Direct conversion of aryl halides to phenols using high-temperature or near-critical water and microwave heating», C.M Kormos y N.E Leadbeater, Tetrahedron, 2006, 62, 4728-4732 describe el uso de un sistema catalítico que asocia el yoduro de cobre y la L-prolina en una reacción de hidroxilación de compuestos arilo yodados o bromados en medio acuoso.
- 30 **[0007]** Sin embargo, la reacción descrita en este documento requiere altas temperaturas, por encima de los 200 °C, dichas temperaturas alcanzadas por un sistema de calentamiento por microondas; además, los rendimientos obtenidos para la síntesis de fenoles permanecen relativamente bajos. El documento JP 3 278945 también describe un procedimiento de hidroxilación de compuestos arilo halogenados en presencia de un catalizador a base de cobre y 8-hidroxiquinoleína.
- 35 **[0008]** Por lo tanto, un primer objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento de hidroxilación de compuestos arilo halogenados, que evite los inconvenientes conocidos por el estado de la técnica mencionados anteriormente.
- 40 **[0009]** Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento económico, fácilmente industrializable y de baja toxicidad que permita la hidroxilación de compuestos arilo halogenados, en condiciones suaves.
- 45 **[0010]** Otro objetivo más consiste en proporcionar un procedimiento de hidroxilación de compuestos arilo halogenados con altos rendimientos.
- [0011]** Como objetivo adicional, la presente invención está dirigida a proporcionar un procedimiento de hidroxilación de compuestos arilo halogenados de implementación sencilla, fácilmente industrializable y adaptable a una amplia variedad de sustratos sin modificación significativa en las condiciones de funcionamiento.
- 50 **[0012]** La presente invención tiene como objeto un procedimiento de hidroxilación de compuestos arilo halogenados, implementado a una temperatura inferior a 150 °C, en presencia de un sistema catalítico que consiste en un catalizador a base de cobre y un ligando L según el siguiente esquema de reacción en el que:



- R se selecciona de entre los grupos con efecto inductivo aceptor y los grupos con efecto mesómero donador definidos en las reivindicaciones;
- 5 • M se selecciona de entre los cationes alcalinos o alcalinotérreos;
- X es un átomo de halógeno;
- r está comprendido entre 0 y 5;
- L representa un compuesto de fórmula I



Fórmula I

10

en la que

- X', X'', idénticos o diferentes, se seleccionan de entre el átomo de nitrógeno, el grupo C=O, el grupo C=S y el grupo C-OH;
- 15 • m₁ a m₈ idénticos o diferentes representan 0 o 1;
- n representa 1 o 2;
- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ idénticos o diferentes se seleccionan de entre:
 - un átomo de hidrógeno;
 - 20 - un grupo hidrocarbonado ramificado, lineal, monocíclico o policíclico que comprende de 1 a 20 átomos de carbono y que puede comprender una o más insaturaciones en forma de enlace(s) doble(s) y/o triple(s), preferentemente metilo, isobutilo, fenilo;
 - una amina primaria, secundaria o terciaria -NR'R'', con R' y R'' idénticos o diferentes que representan un grupo alquilo de C₁ a C₁₀, preferentemente de C₁ a C₆, lineal o ramificado, preferentemente metilo;
 - 25 - un grupo hidroxilo;
 - o R₄, R₅, X'' y R₇ forman un grupo heterocíclico, preferentemente pirrolidina;
 - o R₁, X' y R₇ forman un grupo fenol;
 - o R₁, X', X'', R₇ y R₄ forman un grupo policíclico que consiste en al menos 3 anillos saturados y/o insaturados o en
 - 30 al menos 3 anillos de los cuales solo uno de ellos o dos de ellos es (son) aromático(s) y forman entre ellos sistemas orto- u orto- y peri-condensados, preferentemente el grupo fenantrolina.

En una realización particular, el ligando L se selecciona de entre los compuestos de fórmula I en la que

- 35 • X', X'', idénticos o diferentes, se seleccionan de entre el átomo de nitrógeno, el grupo C=O, el grupo C=S y el grupo C-OH;
- m₁ a m₈ idénticos o diferentes representan 0 o 1;
- n representa 1 o 2;
- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ idénticos o diferentes se seleccionan de entre:
 - 40 - un átomo de hidrógeno;
 - un grupo hidrocarbonado ramificado, lineal, monocíclico o policíclico que comprende de 1 a 20 átomos de carbono y que puede comprender una o más insaturaciones en forma de enlace(s) doble(s) y/o triple(s), preferentemente metilo, isobutilo, fenilo;
 - 45 - una amina primaria, secundaria o terciaria -NR'R'', con R' y R'' idénticos o diferentes que representan un grupo alquilo de C₁ a C₁₀, preferentemente de C₁ a C₆, lineal o ramificado, preferentemente metilo;

- un grupo hidroxilo;

- o R₄, X' y R₇ forman un grupo heterocíclico, preferentemente pirrolidina;
- o R₁, X' y R₇ forman un grupo fenol;

- 5 • o R₁, X', X'', R₇ y R₄ forman un grupo policíclico que consiste en al menos 3 anillos saturados y/o insaturados o en al menos 3 anillos de los cuales solo uno de ellos o dos de ellos es (son) aromático(s) y forman entre ellos sistemas orto- u orto- y peri-condensados, preferentemente el grupo fenantrolina.

[0013] En una realización particular, el ligando L se selecciona de entre los ligandos de fórmula general I en la que:

- X', X'', idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en el átomo de nitrógeno, el grupo C=O, el grupo C=S y el grupo C-OH;

- m₁ a m₈ idénticos o diferentes representan 0 o 1;

- 15 • n representa 1 o 2;

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ idénticos o diferentes se seleccionan de entre:

- un átomo de hidrógeno;

- un grupo alquilo de C₁ a C₁₀, preferentemente de C₁ a C₆, lineal o ramificado, preferentemente metilo, terbutilo;

- 20 - un grupo arilo, preferentemente fenilo;

- una amina primaria, secundaria o terciaria -NR'R'', con R' y R'' idénticos o diferentes representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁ a C₁₀, preferentemente de C₁ a C₆, lineal o ramificado, preferentemente metilo;

- un grupo hidroxilo;

- 25 • R₇ y R₈ idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno;

- o R₄, R₅, X' y R₇ forman un grupo heterocíclico, preferentemente pirrolidina;

- o R₁, X' y R₇ forman un grupo fenol;

- o R₁, X', X'', R₇ y R₄ forman un grupo policíclico que consiste en al menos 3 anillos saturados y/o insaturados o en al menos 3 anillos de los cuales solo uno de ellos o dos de ellos es (son) aromático(s) y forman entre ellos sistemas

- 30 orto- u orto- y peri-condensados, preferentemente el grupo fenantrolina.

[0014] En una realización particular, el ligando L se selecciona de entre los ligandos de fórmula general I en la que:

- 35 • X', X'', idénticos o diferentes, se seleccionan de entre el átomo de nitrógeno, el grupo C=O, el grupo C=S y el grupo C-OH;

- m₁ a m₈ idénticos o diferentes representan 0 o 1;

- n representa 1 o 2;

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ idénticos o diferentes se seleccionan de entre:

40

- un átomo de hidrógeno;

- un grupo alquilo de C₁ a C₁₀, preferentemente de C₁ a C₆, lineal o ramificado, preferentemente metilo, terbutilo;

- un grupo arilo, preferentemente fenilo;

- una amina primaria, secundaria o terciaria -NR'R'', con R' y R'' idénticos o diferentes que representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁ a C₁₀, preferentemente de C₁ a C₆, lineal o ramificado, preferentemente metilo;

- 45 - un grupo hidroxilo;

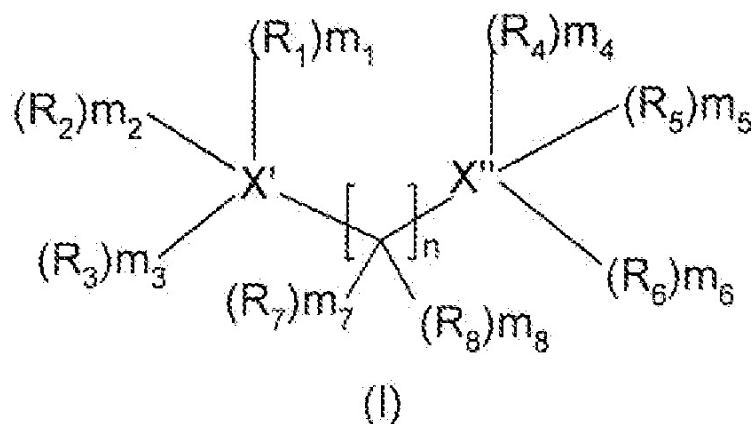
- R₇ y R₈ idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno; o

- R₄, X' y R₇ forman un grupo heterocíclico, preferentemente pirrolidina; o

- 50 • R₁, X' y R₇ forman un grupo fenol; o

- R₁, X', X'', R₇ y R₄ forman un grupo policíclico que consiste en al menos 3 anillos saturados y/o insaturados o en al menos 3 anillos de los cuales solo uno de ellos o dos de ellos es (son) aromático(s) y forman entre ellos sistemas orto- u orto- y peri-condensados, preferentemente el grupo fenantrolina.

- 55 En una realización particular, el ligando L se selecciona de entre los compuestos de fórmula I



en la que

- 5 • X', X'', idénticos o diferentes, se seleccionan de entre el átomo de nitrógeno, el grupo C=O, el grupo C=S y el grupo C-OH;
 • n representa 1;
 • m4, m7 y m8 representan 1; m1, m2, m3, m5 y m6 representan 0 o 1;
 • R1, R2, R3, R5, R6 e idénticos o diferentes se seleccionan de entre:
- 10 - un átomo de hidrógeno;
 - un grupo hidrocarbonado ramificado, lineal o cíclico (mono o policíclico) que comprende de 1 a 20 átomos de carbono y que puede comprender una o varias insaturaciones en forma de enlace(s) doble(s) y/o triple(s), preferentemente metilo, isobutilo, fenilo;
- 15 - una amina primaria, secundaria o terciaria -NR'R'', con R' y R'' idénticos o diferentes que representan un grupo alquilo de C1 a C10, preferentemente de C1 a C6, lineal o ramificado, preferentemente metilo;
 - un grupo hidroxilo;
- R8 representa H y R4, X'' y R7 forman un grupo heterocíclico, preferentemente pirrolidina; o
- 20 • X', X'', idénticos o diferentes, se seleccionan de entre el átomo de nitrógeno, el grupo C=O, el grupo C=S y el grupo C-OH;
 • n representa 1;
 • m2 a m6 representan 0 o 1; m1, m7 y m3 representan 1;
 • R1 a R6, idénticos o diferentes se seleccionan de entre:
- 25 - un átomo de hidrógeno;
 - un grupo hidrocarbonado ramificado, lineal o cíclico (mono o policíclico) que comprende de 1 a 20 átomos de carbono y que puede comprender una o varias insaturaciones en forma de enlace(s) doble(s) y/o triple(s), preferentemente metilo, isobutilo, fenilo;
- 30 - una amina primaria, secundaria o terciaria -NR'R'', con R' y R'' idénticos o diferentes que representan un grupo alquilo de C1 a C10, preferentemente de C1 a C6, lineal o ramificado, preferentemente metilo;
 - un grupo hidroxilo;
- R1, X' y R7 forman un grupo fenol y R8 representa H; o
- 35 • X', X'', idénticos o diferentes, se seleccionan de entre el átomo de nitrógeno, el grupo C=O, el grupo C=S y el grupo C-OH;
 • n representa 2;
 • m2, m3, m5, m6 y m8 representan 0 o 1; m1, m4 y m7 representan 1;
 • R2, R3, R5, R6 y R8, idénticos o diferentes, se seleccionan de entre:
- 40 - un átomo de hidrógeno;
 - un grupo hidrocarbonado ramificado, lineal o cíclico (monocíclico o policíclico) que comprende de 1 a 20 átomos de carbono y que puede comprender una o varias insaturaciones en forma de enlace(s) doble(s) y/o triple(s), preferentemente metilo, isobutilo, fenilo;
- 45 - una amina primaria, secundaria o terciaria -NR'R'', con R' y R'' idénticos o diferentes que representan un grupo

alquilo de C₁ a C₁₀, preferentemente de C₁ a C₆, lineal o ramificado, preferentemente metilo;
- un grupo hidroxilo;

- R₁, X', X'', R₇ y R₄ forman un grupo policíclico que comprende al menos 3 anillos saturados y/o insaturados o al menos 3 anillos de los cuales uno o dos de los mismos es (son) aromático(s) y forman entre sí sistemas orto- u orto- y peri-condensados, preferentemente el grupo fenantrolina.

[0015] En una realización particular, el ligando L se selecciona de entre los ligandos de fórmula general I en la que X' y X'' ambos idénticos representan el grupo C=O, y

10

- m₂, m₃, m₅ y m₆ son nulos
- m₁ y m₄ son iguales a 1,

m₁, m₂ y m₃, así como R₁, R₂, R₃, así como m₄, m₅, m₆ y R₄, R₅, R₆ son todos intercambiables.

15

- m₇ y m₈ representan 0 o 1
- R₁ y R₄ idénticos o diferentes se seleccionan de entre;

- un grupo alquilo de C₁ a C₁₀, preferentemente de C₁ a C₆, lineal o ramificado, preferentemente metilo, terbutilo;
- un grupo arilo, preferentemente fenilo;

20 - una amina primaria, secundaria o terciaria -NR'R'', con R' y R'' idénticos o diferentes que representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁ a C₁₀, preferentemente de C₁ a C₆, lineal o ramificado, preferentemente metilo;

- R₇ y R₈ representan un átomo de hidrógeno.

25

[0016] En una realización particular, el ligando L se selecciona de entre los ligandos de fórmula general I en la que X' representa un grupo C=O y X'' representa el átomo de nitrógeno o X' representa el átomo de nitrógeno y X'' representa un grupo C=O, y

- 30 • en el caso que X' = C=O: m₂, m₃, m₆, m₈ son nulos, m₁, m₄, m₅ y m₇ son iguales a 1 y n es igual a 1; R₁ representa un grupo hidroxilo;

R₇ representa un átomo de hidrógeno;

R₄, R₅, R₇ y X'' forman un grupo pirrolidina;

- en el caso que X'' = C=O: m₅, m₆, m₃ y m₈ son nulos, m₁, m₂, m₃, m₄ y m₇ son iguales a 1 y n es igual a 1; R₄

35 representa un grupo hidroxilo;

R₇ representa un átomo de hidrógeno;

R₁, R₂, R₇ y X' forman un grupo pirrolidina.

[0017] En una realización particular, el ligando L se selecciona de entre los ligandos de fórmula general I en la que X' y X'' representan un átomo de nitrógeno, y

40

- n es igual a 2;
- m₃ y m₆ son nulos, m₁, m₂, m₄, m₅, m₇ y m₈ son iguales a 0 o 1;
- R₁, R₂, R₄ y R₅ idénticos o diferentes se seleccionan de entre:

45

- un átomo de hidrógeno;

- un grupo alquilo de C₁ a C₁₀, preferentemente de C₁ a C₆, lineal o ramificado, preferentemente metilo;

- o R₁, X', X'', R₇ y R₄ forman un grupo policíclico que consiste en al menos 3 anillos saturados y/o insaturados o en al menos 3 anillos de los cuales solo uno de ellos o dos de ellos es (son) aromático(s) y forman entre ellos sistemas orto- u orto- y peri-condensados, preferentemente el grupo fenantrolina.

50

[0018] En una realización particular, el ligando L se selecciona de entre los ligandos de fórmula general I en la que X' representa el grupo C-OH y X'' representa el grupo C=O X' representa el grupo C=O y X'' representa el

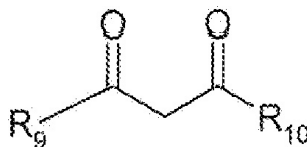
55

grupo C-OH, y

- en el caso que X' = C=O: m₂, m₃, m₅, m₆, m₈ son nulos, m₁, m₄ y m₇ son iguales a 1 y n es igual a 1; R₁ representa un grupo alquilo de C₁ a C₁₀, preferentemente de C₁ a C₆, lineal o ramificado, preferentemente metilo; R₄, R₇ y X'' forman un grupo fenol;

• en el caso que $X'' = C=O$: m_5, m_6, m_8, m_2, m_3 son nulos, m_1, m_4 y m_7 son iguales a 1 y n es igual a 1; R_4 representa un grupo alquilo de C_1 a C_{10} , preferentemente de C_1 a C_6 , lineal o ramificado, preferentemente metilo; R_1, R_7 y X' forman un grupo fenol.

5 **[0019]** En una realización, el ligando L se representa mediante la fórmula II.



Fórmula II

Donde:

10 R_9, R_{10} idénticos o diferentes representan un grupo hidrocarbonado ramificado, lineal o cíclico (mono o policíclico) que comprende de 1 a 20 átomos de carbono y que puede comprender una o varias insaturaciones en forma de enlace(s) doble(s) y/o triple(s), preferentemente metilo, isobutilo, fenilo; o una amina primaria, secundaria o terciaria $NR'R''$, con $R'R''$ idénticos o diferentes que representan un grupo alquilo de C_1 a C_{10} , preferentemente de C_1 a C_6 , lineal o ramificado, preferentemente metilo.

15

[0020] En una realización, el ligando L se representa mediante la fórmula III

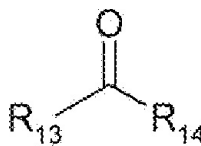


Fórmula III

20 en la que

R_{11} y R_{12} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado ramificado, lineal o cíclico (mono o policíclico) que comprende de 1 a 20 átomos de carbono y que puede comprender una o varias insaturaciones en forma de enlace(s) doble(s) y/o triple(s), preferentemente metilo, isobutilo o fenilo.

25 **[0021]** En una realización, el ligando L se representa mediante la fórmula IV



Fórmula IV

Donde:

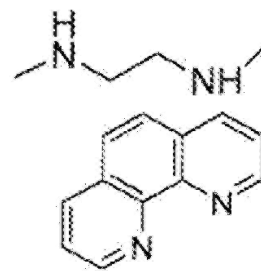
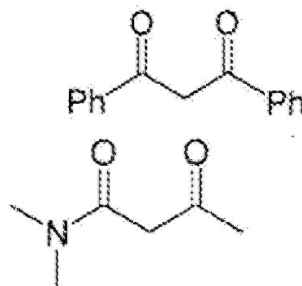
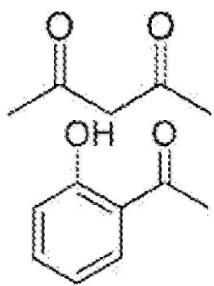
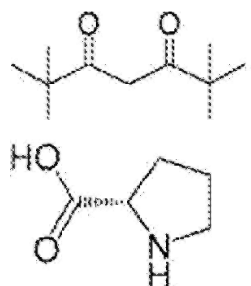
30

R_{13} representa un grupo hidrocarbonado ramificado, lineal o cíclico (mono o policíclico) que comprende de 1 a 20 átomos de carbono y que puede comprender una o varias insaturaciones en forma de enlace(s) doble(s) y/o triple(s), preferentemente metilo, isobutilo, fenilo; o un grupo hidroxilo, y

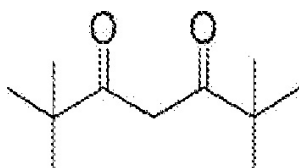
R_{14} representa un grupo heterocíclico, preferentemente pirrolidina o un grupo fenol.

35

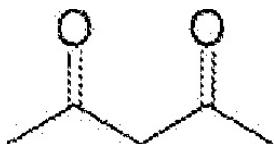
[0022] En una realización preferida, el ligando L se selecciona de entre los compuestos siguientes:



5 [0023] En una realización, el ligando L es:

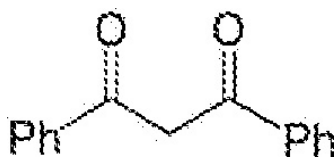


[0024] En una realización, el ligando L es:



10

[0025] En una realización, el ligando L es:

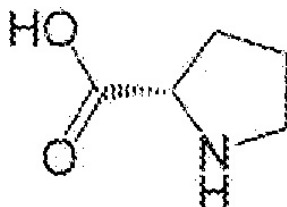


15

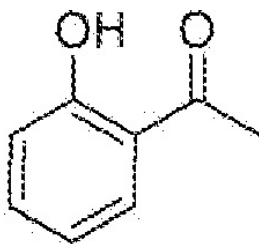
[0026] En una realización, el ligando L es:



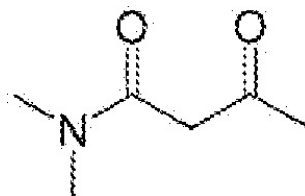
20 [0027] En una realización, el ligando L es:



25 [0028] En una realización, el ligando L es:

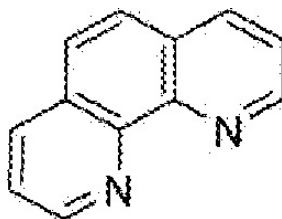


[0029] En una realización, el ligando L es:



5

[0030] En una realización, el ligando L es:



10

[0031] Las siguientes definiciones son válidas para toda la descripción, a menos que se indique lo contrario:

«alquilo» o «alquil-» representa un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, y en particular el radical metilo, etilo, los radicales

15 propilos, butilos, pentilos, hexilos, heptilos, octilos, nonilos y decilos;

«arilo» o «aril-» representa un radical hidrocarbonado aromático mono o policíclico, y por ejemplo el radical fenilo o el radical naftilo;

«radical hidrocarbonado» representa un radical hidrocarbonado ramificado, lineal o cíclico (mono o policíclico), que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, y que puede comprender una o varias insaturaciones en forma de

20 enlace(s) doble(s) y/o triple(s), por ejemplo y de manera no limitativa, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclohexilo, bencilo, fenilo, vinilo, alilo y otros;

«hidroxilo» o «hidroxi-» representa el grupo OH;

«halógeno» designa flúor, cloro, bromo y yodo;

«alcoxi» representa un grupo alquilo unido a un oxígeno, alquilo que tiene la definición anterior. A modo de ejemplo,

25 se pueden mencionar metoxi, etoxi, etc.

«ésteres» representa un grupo -COOR, seleccionándose R entre los alquilos, alquilos que tienen la definición anterior.

El conjunto de radicales cuyas definiciones aparecen arriba pueden sustituirse de manera opcional por uno o varios

30 átomos de halógenos o halógeno según la definición anterior, por uno o varios radicales alquilo, por uno o varios radicales hidroxilo, arilo, amino, con sustituyentes que pueden ser idénticos o diferentes.

[0032] Los catalizadores a base de cobre utilizados en la invención se seleccionan de entre el cobre metálico, los óxidos de cobre (I) o cobre (II), los hidróxidos de cobre (I) o cobre (II), las sales inorgánicas u orgánicas de cobre

35 (I) o cobre (II) y los complejos de cobre (I) o cobre (II) con ligandos habituales.

[0033] Los ejemplos de catalizador a base de cobre preferidos incluyen, sin limitación, el cobre (0), los haluros de cobre (ejemplo: yoduro de cobre (I), bromuro de cobre (I), bromuro de cobre (II), cloruro de cobre (I), cloruro de cobre (II), los óxidos o hidróxidos de cobre (ejemplo: óxido de cobre (I), óxido de cobre (II), hidróxido de

cobre (II)), los nitratos de cobre (ejemplo: nitrato de cobre (I), nitrato de cobre (II)), los sulfatos o sulfitos de cobre (ejemplo: sulfato de cobre (I), sulfato de cobre (II), sulfito de cobre (I)), las sales orgánicas de cobre en las que el contraión tiene al menos un átomo de carbono (ejemplo: carbonato de cobre (II), acetato de cobre (I), acetato de cobre (II), cobre (II), trifluorometilsulfonato de cobre (II), metilato de cobre (I), metilato de cobre (II), acetilacetato de cobre (II)).

[0034] Los catalizadores a base de cobre preferidos son cobre (0), yoduro de cobre (I) (CuI), óxido de cobre (II) (CuO), acetilacetato de cobre (II) [Cu(acac)₂], CuI + Cu(acac)₂.

10 **[0035]** En una realización preferida, el catalizador a base de cobre es yoduro de cobre CuI.

[0036] El procedimiento se lleva a cabo a una temperatura inferior a 150 °C.

[0037] En una realización de la invención, X se selecciona de entre el bromo y el yodo.

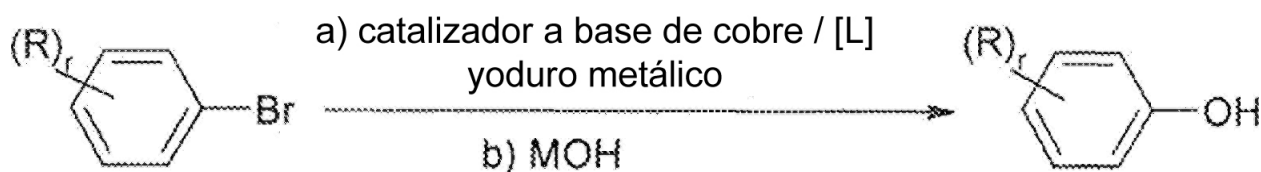
15 **[0038]** En una realización particular de la invención, X representa el yodo.

[0039] En esta realización particular, R se selecciona de entre los grupos con efecto inductivo aceptor y los grupos con efecto mesómero donador.

20 **[0040]** En una realización particular de la invención, X representa el bromo.

[0041] En esta realización particular, R es un grupo con efecto inductivo aceptor.

25 **[0042]** En una realización particular de la invención, el procedimiento se lleva a cabo en dos etapas según el siguiente esquema de reacción:



30 La primera etapa (a) corresponde a una sustitución nucleofílica de bromobenceno por un yoduro metálico en presencia de un catalizador a base de cobre y un ligando.

La segunda etapa corresponde a la reacción de hidroxilación de la invención en presencia de un catalizador a base de cobre y un ligando.

35 En una realización, se lleva a cabo el procedimiento en 2 etapas para R que representa un grupo con efecto mesomérico donador.

[0043] En esta realización, la relación molar entre el número de moles de yoduro metálico y el número de moles de compuesto bromado varía entre 0,1 y 4, preferentemente entre 1 y 3.

40 **[0044]** En una realización de la invención, el yoduro metálico se selecciona de entre NaI, KI o CsI, preferentemente el yoduro metálico es NaI.

[0045] El grupo con efecto inductivo aceptor es un grupo seleccionado del grupo que consiste en el grupo NO₂, los ésteres, el grupo CN, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi.

45 **[0046]** En una realización preferida, el grupo con efecto inductivo aceptor se selecciona del grupo que consiste en el grupo NO₂, el grupo CO₂Me, el grupo CN, el átomo de flúor, el átomo de bromo, el átomo de yodo, el átomo de cloro, el grupo metoxi.

50 **[0047]** El grupo con efecto mesomérico donador es un grupo seleccionado del grupo que consiste en el grupo fenilo, el grupo hidroxilo (OH), un alquilo de C1 a C10, preferentemente de C1 a C6, lineal o ramificado, un átomo de halógeno, un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi o R forma con el fenilo un derivado naftilo.

[0048] En una realización preferida, el grupo con efecto mesomérico donador se selecciona del grupo que

consiste en el grupo fenilo, el grupo hidroxilo, el grupo metilo, el átomo de flúor, el átomo de hidrógeno, el grupo metoxi o R forma con el fenilo un derivado naftilo.

5 **[0049]** En una realización preferida del procedimiento de la invención, el catión M se selecciona de entre potasio y cesio. La relación molar entre el número de moles de catalizador a base de cobre y el número de moles de compuesto arilo halogenado se encuentra preferentemente entre 0,001 y 0,5, preferentemente entre 0,05 y 0,2. La relación molar entre el número de moles de ligando L y el número de moles de compuesto arilo halogenado varía entre 0,001 y 0,9; preferentemente entre 0,1 y 0,7. En una realización, la relación molar entre el número de moles de MOH y el número de moles de compuesto arilo halogenado varía entre 0,1 y 5, preferentemente entre 2 y 4.

10 **[0050]** En una realización, el procedimiento de la invención se lleva a cabo en presencia de un disolvente.

[0051] El disolvente se selecciona del grupo que consiste en agua, disolventes orgánicos y mezclas de los mismos.

15 **[0052]** En una realización, el disolvente orgánico se selecciona de entre:

- las carboxamidas lineales o cíclicas, preferentemente N-dimetilacetamida (DMAC), N,N-dietilacetamida, dimetilformamida (DMF), dietilformamida o la 1-metil-2-pirrolidinona (NMP);
- el dimetilsulfóxido (DMSO);
- 20 - la hexametilfosfotriamida (HMPT);
- la tetrametilurea;
- el benceno;
- los compuestos de base nitró, preferentemente nitrometano, nitroetano, 1-nitropropano, 2-nitropropano o nitrobenceno;
- 25 - los nitritos alifáticos o aromáticos, preferentemente acetonitrilo, propionitrilo, butanonitrilo, isobutanonitrilo, pentanonitrilo, 2-metilglutaronitrilo o adiponitrilo;
- el tetrametileno sulfona;
- los carbonatos orgánicos, preferentemente carbonato de dimetilo, carbonato de diisopropilo o carbonato de di-n-butilo;
- 30 - los ésteres de alquilo, preferentemente acetato de etilo o de isopropilo;
- los éteres alifáticos o aromáticos, preferentemente 1,4-dioxano;
- los compuestos hidrocarbonados halogenados o no halogenados, preferentemente tolueno o clorobenceno;
- las cetonas, preferentemente acetona, metiletilcetona, metilisobutylcetona (MIBK), ciclopentanona, ciclohexanona;
- los heteroanillos que comprenden un grupo nitrogenado, preferentemente piridina, picolina o quinolinas;

35 Solos o en mezcla.

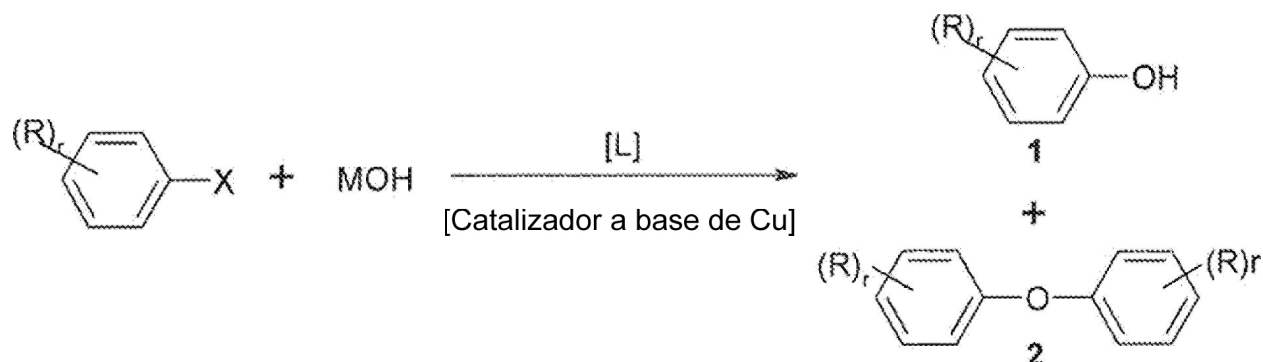
[0053] En una realización preferida, el disolvente es una mezcla de agua y DMSO. En esta realización, la relación agua:DMSO está comprendida entre 7:1 y 1:7, preferentemente entre 1:1 y 1:3.

40 **[0054]** En una realización preferida del procedimiento implementado en 2 etapas, el disolvente de la etapa a) es preferentemente 1,4-dioxano y el disolvente de la etapa b) es agua.

[0055] En una realización particular, el tiempo de reacción es inferior a 40 horas, preferentemente entre 12 y 45 36 horas, preferentemente entre 24 y 36 horas.

[0056] En una realización particular, el tiempo de reacción de la etapa a) del procedimiento implementado en 2 etapas es inferior a 10 horas.

50 **[0057]** En una realización particular, el procedimiento implementado por la invención también produce un biariléter (2), preferentemente bifeniléter. Esta realización particular corresponde al siguiente esquema:



Teniendo M, R, r y L las definiciones mencionadas anteriormente.

- 5 **[0058]** En esta realización, el catalizador a base de cobre es preferentemente CuI, X representa preferentemente el átomo de yodo y L es preferentemente la diterciobutilcetona, teniendo M, R y r las definiciones mencionadas anteriormente.

- 10 **[0059]** La presente invención y sus diversas realizaciones se entenderán mejor leyendo los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se ofrecen solo a modo informativo y no tienen carácter limitativo.

Protocolo de funcionamiento general

- 15 **[0060]** Todas las reacciones se llevan a cabo en tubos Schlenk de 35 ml o en un carrusel «estación de reacción RR98030» de tubos Radley, bajo una atmósfera de nitrógeno puro y seco.

[0061] El DMSO (dimetilsulfóxido) se destila y se almacena en un tamiz molecular activado de 4Å bajo una atmósfera de nitrógeno. Los otros disolventes se destilan y se almacenan bajo una atmósfera de nitrógeno.

- 20 **[0062]** El carbonato de cesio (Alfa Aesar), el hidróxido de cesio monohidrato (Alfa Aesar) y el yoduro de cobre, CuI (Aldrich) y todos los demás materiales sólidos se almacenan en presencia de P4O10 en un desecador al vacío a temperatura ambiente. La 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanediona al 98 % + (Alfa Aesar) y los otros ligandos se suministran de fuentes comerciales (Aldrich, Acros, Alfa Aesar, Fluka, Lancaster) y se utilizan sin purificación complementaria.

- 25 **[0063]** Los yodofenilos y los bromofenilos se suministran de fuentes comerciales. Si son sólidos, se recrystalizan en un disolvente adaptado. (Referencia DD Perrin, W.L.F. Amarego, D.R. Perrin, Purification of Laboratory Chemicals, 3.^a edición; Pergamon Press: Nueva York, 1985). Si son líquidos, se destilan al vacío y se almacenan en una atmósfera de nitrógeno.

- 30 **[0064]** Las cromatografías en columna se llevan a cabo con gel de sílice SDS 60 A. (35 - 70 μm). Las cromatografías en capa fina se llevan a cabo utilizando placas de gel de sílice MERCK 60F254.

- 35 **[0065]** Todos los productos se caracterizan por sus espectros de RMN, CG / MS y HRMS. Los espectros de RMN se registran a 20 °C en un aparato Bruker AC 400 MHz o en un espectrómetro DRX-250 que funciona a 400 MHz para ^1H y a 100 MHz para ^{13}C , respectivamente. Los desplazamientos químicos se dan en ppm / TMS para el hidrógeno ^1H y para $\{^1\text{H}\}$ ^{13}C (δ 77,00 para C). Los patrones de los picos de primer orden se indican como s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuatriplete). Las señales complejas que no son de primer orden se indican como m (multiplete).

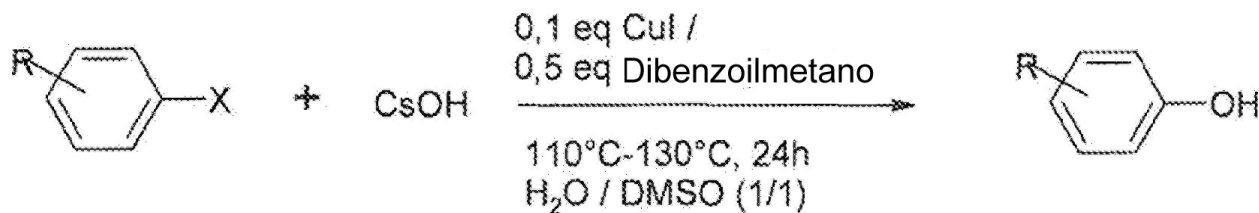
- 40 **[0066]** Las cromatografías en fase gaseosa y los espectros de masas (GC / MS) se registran en un instrumento Agilent Technologies 6890 N con un detector de masas Agilent 5973 N (Ei) y una columna capilar apolar HP5-MS 30 m x 0,25 mm (fase estacionaria: película de difenildimetilpolisiloxano al 5 %, 0,25 μm). Protocolo GC / MS: temperatura inicial 45 °C; tiempo inicial 2 min.; pendiente de la curva de temperatura: 2 °C / min. a 50 °C y luego
45 10 °C / min.; temperatura final 250 °C; tiempo final: 10 mn.

- [0067]** Los espectros IR se registran en un aparato Nicolet 210 FT-IR (en forma de película delgada para los

productos líquidos y de pastilla de KBr o en una solución de tetracloruro de carbono para los productos sólidos). Los espectros de masa FAB+ y los HRMS se registraron en un espectrómetro JEOL JMS-DX300 (3keV, xenón) en una matriz de alcohol m-nitrobencílico.

- 5 Ejemplo A: Procedimiento de hidroxilación de compuestos arilo yodados o bromados en presencia de un sistema catalítico que comprende yoduro de cobre y dibenzoilmetano

[0068]



X = I o Br

Proceso del ejemplo A:

[0069] Después de los anillos estándar de purga y llenado con nitrógeno puro y seco, un tubo de Radley (Carrusel estación de reacción RR98030") o un tubo Schlenk secado al horno, equipado con un agitador magnético, se carga con CuI (0,1 eq.), CsOH.H₂O (3 eq.), halogenofenilo si es un sólido (1 mmol, 1 eq.) y dibenzoilmetano (0,5 eq.).

[0070] Luego se purga el tubo y se rellena con nitrógeno. Si es un líquido, el halogenofenilo se agrega bajo una corriente de nitrógeno con una jeringa a temperatura ambiente, seguido del DMSO anhidro y desgasificado (1,0 ml) y 1 ml de agua desgasificada. El tubo se sella bajo presión positiva de nitrógeno, se agita y se calienta a 130 °C (o a 110 °C si se especifica) durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregan 10 ml de diclorometano y 1 ml de HCl (al 37 %).

[0071] La mezcla se agita durante dos horas, se agregan 130 µl de 1,3-dimetoxibenceno (patrón interno). Se toma una pequeña muestra de la mezcla de reacción y se filtra a través de un tabique de Celite®, posteriormente se lava el sólido con diclorometano. El filtrado se analiza luego por cromatografía en fase gaseosa.

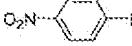
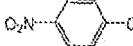
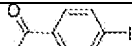
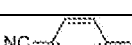
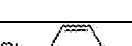
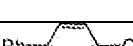
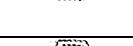
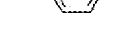
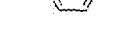
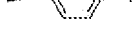
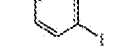
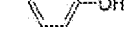
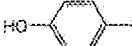
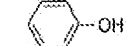
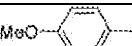
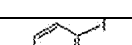
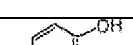
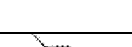
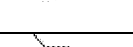
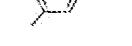
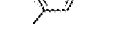
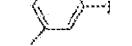
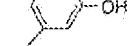
[0072] El filtrado se lava dos veces con agua. Las fases acuosas se combinan y se extraen con diclorometano cinco veces. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el producto bruto. El producto bruto obtenido se purifica seguidamente por cromatografía en gel de sílice con una mezcla de heptano y acetato de etilo.

[0073] Los productos se caracterizan por RMN. Sus rendimientos en cromatografía en fase gaseosa se determinan corrigiendo los factores utilizando muestras auténticas de los productos esperados.

[0074] Para probar el alcance de la reacción de hidroxilación, se realizaron varios ensayos a partir de compuestos arilo yodados o bromados, portadores de sustituyentes electroattractores o electrodonadores.

[0075] Los resultados se muestran en la tabla 1

Tabla 1

Nº ejemplo	ArX	ArOH	Rendimiento [%] ^{a)}
1	Phi	PhOH	97
2			22b, 90c
3			90 ^c
4			91 ^c
5			95
6			70
7			75, 95 ^d
8			84
9			95
10			95
11			90
12			82
13			84
14			96, 71 ^c
15			84
16			78, 7 ^c
17			83, 17 ^b

(continuación)

Nº ejemplo	ArX	ArOH	Rendimiento [%] ^{a)}
18			82 ^c , 27 ^b
19			84, 20 ^b
20			94, 24 ^b

15 Los rendimientos corresponden a los rendimientos aislados.

La reacción se realiza en las siguientes condiciones de tiempo y temperatura:

[a]: 24 horas a 130 °C

[b]: 24 horas a 130 °C en ausencia de yoduro de cobre

[c]: 24 horas a 110 °C

20 [d]: 36 horas a 130 °C

[0076] La caracterización de los compuestos obtenidos y los detalles de los procesos implementados se detallan a continuación.

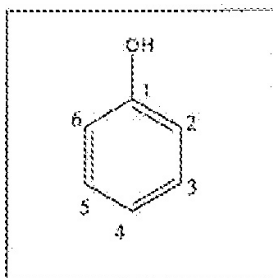
25 **Ejemplo 1: fenol**

[0077] De acuerdo con el proceso general A, se hace reaccionar el yodobenceno (112 µl, 1,0 mmol) con hidróxido de cesio para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 97 % (eluyente: acetato de etilo / heptano = 20/80).

30

Identificación

[0078]



35

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,15-7,19 (t, 1H, H₄), 7,84-7,88

(t, 2H, N_{3,5}), 6,75-6,77 (d, 2H, H_{2,6}), 4,94 (1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155 (C₁), 129,73 (C_{3,5}), 120,88 (C₄), 1115, 33 (C_{2,6}).

40 GC/MS: rt = 8,96 min, M/Z = 94.

HRMS: 95,0502(M+H). Teórico: 95,0419

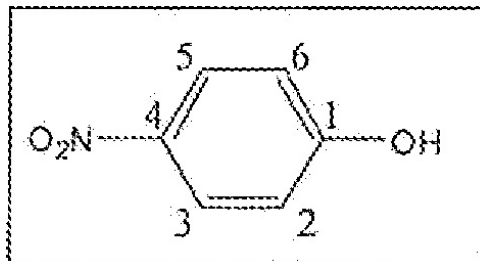
Ejemplos 2 y 18: 4-nitrofenol

45 **[0079]** De acuerdo con el proceso general A, se hace reaccionar el 1-yodo-4-nitrobenceno (249 mg o 202 mg, 1,0 mmol) con hidróxido de cesio a 110 °C para obtener el producto esperado en forma de un sólido amarillo con rendimientos respectivos de 90 % y 82 % (acetato de etilo / heptano = 20/80).

Identificación

50

[0080]



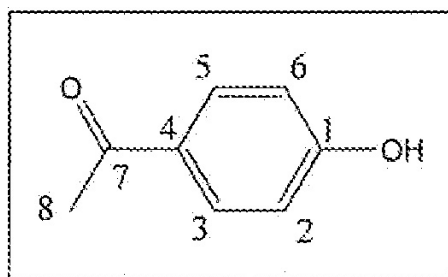
5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,12 (m, 2H, $\text{H}_{3,5}$), 6,87 (m, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 6,10 (1H, OH).
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 160,31 (C_1), 134,37 ($\text{C}_{3,5}$), 113,51 ($\text{C}_{2,6}$), 102,78 (C_4).
 GC/MS: rt = 16,84 min, M/Z = 139.
 HRMS: 140,0331 (M+H). Teórico: 140,0348

10 Ejemplos 3 y 19: 4'-hidroxiacetofenona

[0081] De acuerdo con el proceso general A, se hace reaccionar 4'-yodoacetofenona o 4'-bromo acetofenona (246 mg o 199 mg, 1,0 mmol) con hidróxido de cesio a 110 o 130 °C respectivamente para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido blanco con rendimientos respectivos de 90 % y 84% (eluyente / acetato de etilo / heptano = 20/80).

Identificación

[0082]



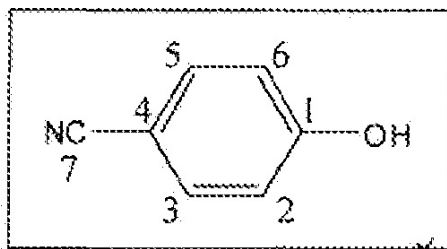
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,70-6,71 (m, 4H, $\text{H}_{2,3}$), 4,44 (1H, OH), 3,69 (s, 3H, H_8).
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154,06 ($\text{C}_{1,4}$), 149,55 (C_7), 116,09 ($\text{C}_{3,5}$), 114,84 ($\text{C}_{2,6}$), 56,02 (C_8). GC/MS: rt = 15,97
 25 min, M/Z = 136.
 HRMS: 135,0452 (M-H). Teórico: 135,0446

Ejemplos 4 y 20: 4-hidroxibenzonitrilo

30 [0083] De acuerdo con el proceso general A, se hace reaccionar 4-yodobenzonitrilo o 4-bromobenzonitrilo (229 mg o 182 mg, 1,0 mmol) con hidróxido de cesio a 110 °C o 130 °C respectivamente para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido blanco con rendimientos respectivos de 91 % y 94 % (eluyente: etilo acetato de etilo / heptano = 20/80).

35 Identificación

[0084]



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,47-7,50 (m, 2H, $\text{H}_{3,5}$), 6,83-6,86 (m, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 5,97 (1H, NH).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 159,79 (C_1), 134,33 ($\text{C}_{3,5}$), 129,39 (C_7), 116,41 ($\text{C}_{2,6}$), 103,71 (C_4). GC/MS: rt = 16,13 min, M/Z = 119.

HRMS: 118,0293 (M-H). Teórico: 118,0293

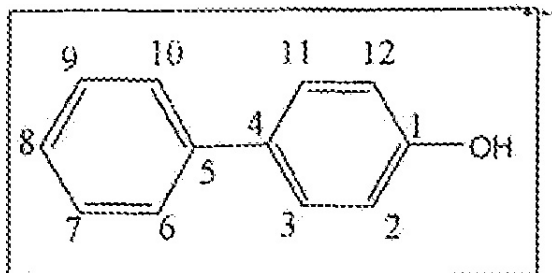
Ejemplo 5: bifenil-4-ol

- 10 [0085] De acuerdo con el proceso general A, se hace reaccionar 4-yodobifenilo (280 mg, 1,0 mmol) con hidróxido de cesio para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido marrón con un rendimiento del 95 % (eluyente acetato de etilo / heptano = 20/80).

Identificación

15

[0086]



20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):

δ 7,45-7,47 (m, 2H, $\text{H}_{6,10}$), 7,39-7,42 (m, 2H, $\text{H}_{3,11}$), 7,31-7,36 (m, 2H, $\text{H}_{7,9}$), 7,21-7,24 (m, 1H, H_8), 6,83-6,85 (m, 2H, $\text{H}_{2,12}$), 5,10 (1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 155,24 (C_1), 140,83 (C_5), 134,00 (C_4), 128,76 ($\text{C}_{7,9}$), 128,41 ($\text{C}_{3,11}$), 126,71 ($\text{C}_{6,10}$), 115,71 ($\text{C}_{2,12}$). GC/MS: rt = 21,03 min, M/Z = 170.

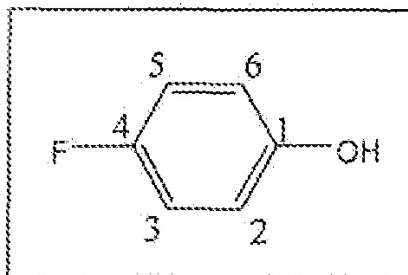
25 HRMS: 169,0649 (M-H). Teórico: 169,0653.

Ejemplo 6: 4-fluorofenol

- 30 [0087] De acuerdo con el proceso general A, se hace reaccionar 4-fluoriodobenceno (222 mg, 1,0 mmol) con hidróxido de cesio para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 70 % (eluyente acetato de etilo / heptano = 20/80).

Identificación

35 [0088]



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,83 -6,87 (d, 2H, $\text{H}_{3,5}$), 6,68 -6,71 (d, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 4,66 (1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154,86 (C_1), 132,54 ($\text{C}_{3,5}$), 117,25 ($\text{C}_{2,6}$), 113,15 (C_4).

- 5 GC/MS: t_r = 12,86 min, M/Z = 112,
HRMS: 113,0403 ($\text{M}+\text{H}$). Teórico: 113, 0403

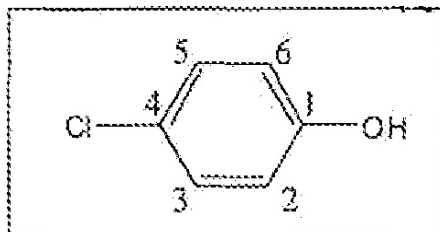
Ejemplo 7: 4-clorofenol

- 10 **[0089]** De acuerdo con el proceso general A, se hace reaccionar 4-cloriodobenceno (250 mg, 1,0 mmol) con hidróxido de cesio para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 75 % (eluyente acetato de etilo / heptano = 10/90).

Identificación

15

[0090]



- 20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,07 -7,09 (d, 2H, $\text{H}_{3,5}$), 6,65 -6,68 (d, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 5,41 (1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154,14 (C_1), 129,64 ($\text{C}_{3,5}$), 125,9 (C_4), 116,46 ($\text{C}_{2,6}$).

GC/MS: t_r = 13,09 min, M/Z = 128.

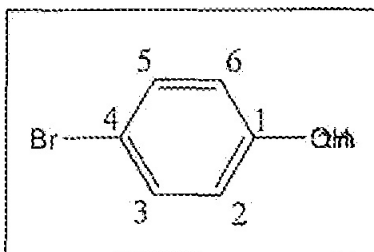
HRMS: 129,0128 ($\text{M}+\text{H}$). Teórico: 129,0107

Ejemplo 8: 4-bromofenol

- [0091]** De acuerdo con el proceso general A, se hace reaccionar 4-yodobromobenceno (282 mg, 1,0 mmol) con hidróxido de cesio para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido marrón con un rendimiento del 84 % (eluyente acetato de etilo / heptano = 20/80).

30

[0092]



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,23 -7,26 (d, 2H, $\text{H}_{3,5}$), 6,63 -6,65 (d, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 5,05 (1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154,86 (C_1), 132,54 ($\text{C}_{3,5}$), 117,25 ($\text{C}_{2,6}$), 113,15 (C_4).

GC/MS: r_t = 14,06 min, M/Z = 172.

HRMS: 170,9446 (M-H). Teórico: 170,9446

5

Ejemplo 11: 4-metoxifenol

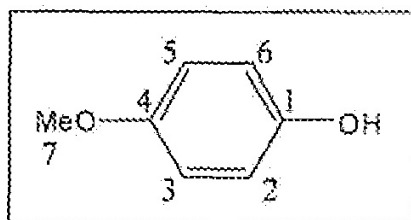
[0093] De acuerdo con el proceso general A, se hace reaccionar 4-metoxiodobenceno (246 mg, 1,0 mmol) con hidróxido de cesio para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 90 % (eluyente: acetato de etilo / heptano = 20/80).

10

Identificación

[0094]

15



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,68-6,69 (m, 3H, $\text{H}_{2,3,5,6}$), 5,38 (1H, OH), 3,67 (s, 3H, H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 153,80 (C_1), 149,68 (C_1), 116,13 ($\text{C}_{3,5}$), 114, 95 ($\text{C}_{2,6}$), 55,89 (C_7).

GC/MS: r_t = 12,71 min, M/Z = 124.

HRMS: 125,0617 (M+H). Teórico: 125,0603

20

Ejemplo 12: p-cresol

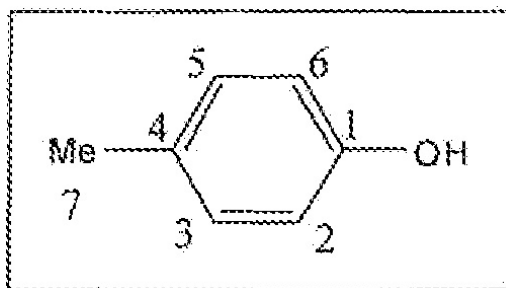
[0095] De acuerdo con el proceso general A, se hace reaccionar 4-yodotolueno (218 mg, 1,0 mmol) con hidróxido de cesio para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 82 % (eluyente: etilo / acetato / heptano = 20/ 80).

25

Identificación

30

[0096]



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,89-6,91 (d, 2H, $\text{H}_{3,5}$), 6,61-6,63 (d, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 5,86 (1H, OH), 2,15 (s, 3H, H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 153,15 (C_1), 130,08 (C_4), 130,08 ($\text{C}_{3,5}$), 115,08 ($\text{C}_{2,6}$), 20,04 (C_7).

GC/MS: r_t = 10,56 min, M/Z = 108.

HRMS: 109,0668 (M+H). Teórico: 109,0653

35

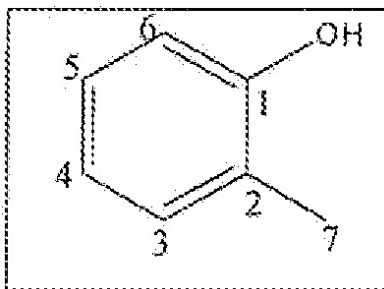
Ejemplo 13: o-cresol

[0097] De acuerdo con el proceso general A, se hace reaccionar 2-metiliodobenceno (128 μl , 1,0 mmol) con hidróxido de cesio para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 84

% (eluyente: acetato de etilo / heptano = 20/80).

Identificación

5 [0098]



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,95-7,03 (m, 2H, $\text{H}_{4,5}$), 6,73-6,77 (m, 1H, H_3), 6,64-6,67 (m, 1H, H_6), 5,01 (1H, OH), 2,15 (s, 3H, H_7).
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 153,93 (C_1), 131,22 (C_3), 127,23 (C_5), 124,04 (C_2), 120,98 (C_4), 115,27 (C_6), 15,90 (C_7).
 GC/MS: rt = 10,68 min, M/Z = 108.
 HRMS: 107,0499 (M-H). Teórico: 107,0497

15

Ejemplo 14: 3,5-dimetilfenol

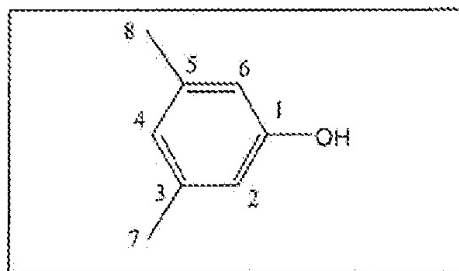
[0099] De acuerdo con el proceso general A, se hace reaccionar 3,5-dimetiliodobenceno (145 μl , 1,0 mmol) con hidróxido de cesio para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 96 % (eluyente: diclorometano / heptano = 20/80).

20

Identificación

[0100]

25



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,50 (s, 1H, H_4), 6,38 (s, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 4,67 (1H, OH), 2,17 (d, 6H, $\text{H}_{7,8}$).
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 155,53 (C_1), 139,72 ($\text{C}_{3,5}$), 122,71 (C_4), 113,15 ($\text{C}_{2,6}$), 21,48 ($\text{C}_{7,8}$).
 GC/MS: rt = 12,21 min, M/Z = 122.
 HRMS: 123,0816 (M+H). Teórico: 123,0810

30

Ejemplo 15: m-cresol

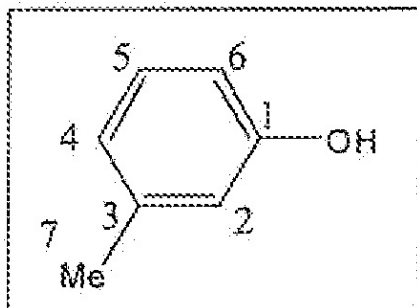
[0101] De acuerdo con el proceso general A, se hace reaccionar 3-metiliodobenceno (128 μl , 1,0 mmol) con hidróxido de cesio para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 84 % (eluyente: acetato de etilo / heptano = 20/80).

35

Identificación

40

[0102]



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,52-7,54 (d, 2H, H_{4,6}), 6,69 (s, 1H, H₂), 6,34-6,36 (m, 1H, H₅), 4,89 (1H, OH), 2,29 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156,33 (C₁), 142,64 (C₃), 139,59 (C₅), 117,40 (C₄), 115,14 (C_{2,6}), 28,12 (C₇).

GC/MS:

rt = 10,88 min, M/Z = 108.

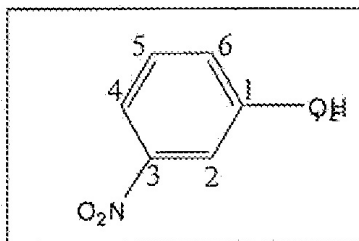
HRMS: 107,0498 (M-H). Teórico: 107,0409

Ejemplo 16: 3-nitrofenol

[0103] De acuerdo con el proceso general A, se hace reaccionar 1-bromo-3-nitrobenzénico (202 mg, 1,0 mmol) con hidróxido de cesio para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido rojo con un rendimiento del 78 % (eluyente: acetato de etilo / heptano = 20/80).

Identificación

[0104]



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,72-7,74 (m, 1H, H₅), 7,64-7,65 (m, 1H, H₄), 7,31-7,35 (t, 1H, H₆), 7,12-7,14 (m, 1H, H₂), 5,40 (1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156,33 (C₁), 149,15 (C₃), 130,42 (C₅), 122,18 (C₆), 115,93 (C₄), 110,62 (C₂).

GC/MS: rt = 16,35 min, M/Z = 139.

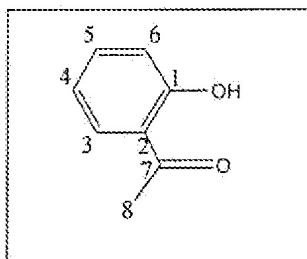
HRMS: 138,0194 (M-H). Teórico: 138,0191

Ejemplo 17: 2'-hidroxiacetofenona

[0105] De acuerdo con el proceso general A, se hace reaccionar 2'-bromoacetofenona (199 mg, 1,0 mmol) con hidróxido de cesio para proporcionar el producto esperado en forma de un aceite con un rendimiento del 83 % (eluyente: acetato de etilo / heptano = 20/80).

Identificación

[0106]



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12,19 (s, 1H, OH), 7,64-7,68 (m, 1H, H_5), 7,31-7,41 (m, 1H, H_3), 6,88-6,90 (m, 1H, H_4), 6,80-6,84 (m, 1H, H_6), 2,55 (s, 3H, H_8),

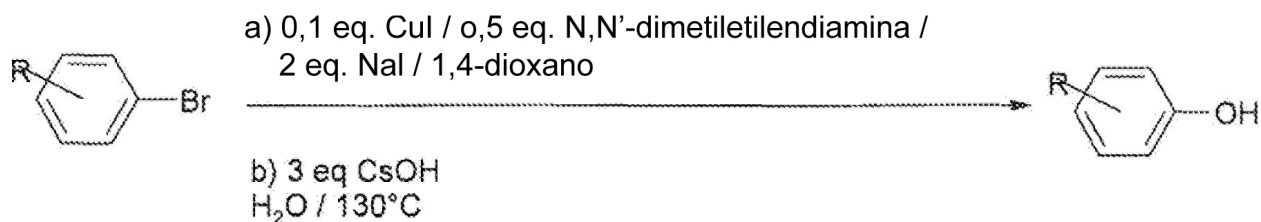
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 204,82 (C_7), 162,44 (C_1), 136,66 (C_5), 130,69 (C_3), 119,66 (C_2), 118,99 (C_4), 118,60 (C_6), 26,93 (C_8).

GC/MS: rt = 15,32 min, M/Z = 136.

HRMS: 135,0444 (M-H). Teórico: 135,0446

- 10 Ejemplo B: procedimiento de hidroxilación de compuestos arilo bromados en presencia de yoduro de sodio y de un sistema catalítico que comprende yoduro de cobre y N,N'-dimetiletilendiamina.

[0107]



15

Proceso del ejemplo B:

- [0108] Después de los anillos estándar de purga y llenado con nitrógeno puro y seco, un tubo de Radley (Carrusel «estación de reacción RR98030'') o un tubo Schlenk secado al horno, equipado con un agitador magnético, se carga con CuI (0,1 eq.), NaI (2 eq.) y bromuro de fenilo, si es un sólido (1 mmol, 1 eq.). Luego se purga el tubo y se vuelve a rellenar con nitrógeno. Si es un líquido, el bromuro de fenilo se agrega bajo una corriente de nitrógeno con una jeringa a temperatura ambiente, seguido del DMSO NN'-dimetiletilendiamina (0,5 eq.) y 1,4-dioxano (1 ml) desgasificado. El tubo se sella bajo presión positiva de nitrógeno, se agita y se calienta hasta 110°C .
- 25 Después de 6 horas de reacción, se agrega bajo una corriente de nitrógeno, CsOH.H₂O (3 eq.) y 1 ml de agua desgasificada. El tubo se sella bajo presión positiva de nitrógeno, se agita y se calienta hasta 130°C durante 24 horas.

- [0109] Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregan 10 ml de diclorometano y 1 ml de HCl (al 37 %). La mezcla se agita durante dos horas, se agregan 130 μl de 1,3-dimetoxibenceno (patrón interno). Se toma una pequeña muestra del medio de reacción y se filtra a través de un tabique de Celite® y posteriormente se lava el sólido con diclorometano. El filtrado se analiza por cromatografía en fase gaseosa.

- [0110] El filtrado se lava dos veces con agua, las fases acuosas combinadas se extraen cinco veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el producto bruto que se purifica por cromatografía en gel de sílice con una mezcla de heptano y acetato de etilo. Los productos se caracterizan por RMN. Los rendimientos por cromatografía de gases se determinan realizando una corrección de los factores utilizando muestras auténticas de los productos esperados.

40

Tabla 2

Nº ejemplo	ArBr	ArOH	Rendimiento [%]
21			85, 75 ^a
22			70
23			90
24			88
25			87
26			85
27			80, 83 ^b

Los rendimientos son rendimientos aislados.

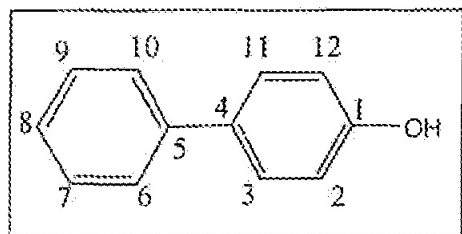
- 30 [a]: el 1,4-dioxano es sustituido por el DMSO
 [b]: el 1,4-dioxano es sustituido por el tolueno

Ejemplo 23: bifenil-4-ol

- 35 **[0111]** De acuerdo con el proceso general B, se hace reaccionar 4-bromobifenilo (232 mg, 1,0 mmol) con hidróxido de cesio para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido marrón con un rendimiento del 90 % (eluyente: acetato de etilo / heptano = 20/80).

Identificación

- 40 **[0112]**



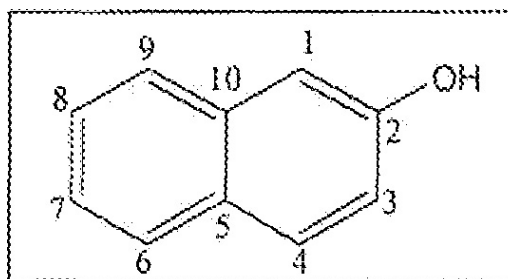
- 45 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):
 δ 7,45-7,47 (m, 2H, H_{6,10}), 7,39-7,42 (m, 2H, H_{3,11}), 7,31-7,36 (m, 2H, H_{7,9}), 7,21-7,24 (m, 1H, H₈), 6,83-6,85 (m, 2H, H_{2,12}), 5,10 (1H, OH).
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155,24 (C₁), 140,83 (C₅), 134,00 (C₄), 128,76 (C_{7,9}), 128,41 (C_{3,11}), 126,71 (C_{6,10}), 115,71 (C_{2,12}).
 50 GC/MS: rt = 21,03 min, M/Z = 170.
 HRMS: 169,0649 (M-H). Teórico: 169,0653.

Ejemplo 24: 2-naftol

[0113] De acuerdo con el proceso general B, se hace reaccionar 2-bromonaftaleno (207 mg, 1,0 mmol) con hidróxido de cesio para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 88 % (eluyente: acetato de etilo / heptano = 20/80).

Identificación

10 **[0114]**



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,65-7,69 (m, 2H, $\text{H}_{4,6}$), 7,60-7,58 (m, 1H, H_9), 7,32-7,36 (m, 1H, H_8), 7,22-7,26 (m, 1H, H_7), 7,05-7,06 (m, 1H, H_1), 7,00-7,03 (m, 1H, H_3), 5,06 (1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 153,61 (C_2), 134,75 (C_{10}), 129,96 (C_4), 128,93 (C_5), 128,01 (C_6), 126,76 (C_8), 126,41 (C_9), 123,67 (C_7), 117,73 (C_3), 109,61 (C_1).

GC/MS: t_r = 13,95 min, M/Z = 144.

HRMS: 143,0495 (M-H). Teórico: 143,0497

20

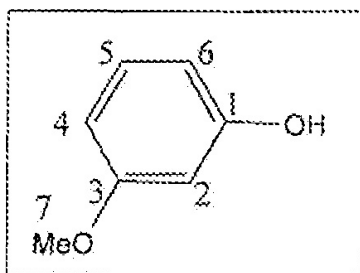
Ejemplo 26: m-metoxifenol

[0115] De acuerdo con el proceso general B, se hace reaccionar 3-metoxibromobenceno (127 μl , 1,0 mmol) con hidróxido de cesio para proporcionar el producto esperado en forma de un aceite con un rendimiento del 85 % (eluyente: acetato de etilo / heptano = 10/90).

Identificación

[0116]

30



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,03-7,08 (m, 1H, H_5), 6,41-6,43 (m, 1H, H_4), 6,34-6,36 (m, 2H, $\text{H}_{2,6}$), 5,06 (1H, OH), 3,70 (s, 3H, H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 161,11 (C_3), 156,59 (C_1), 30,18 (C_5), 106,44 (C_4), 101,54 (C_2), 55,31 (C_7).

GC/MS: t_r = 11,63 min, M/Z = 124.

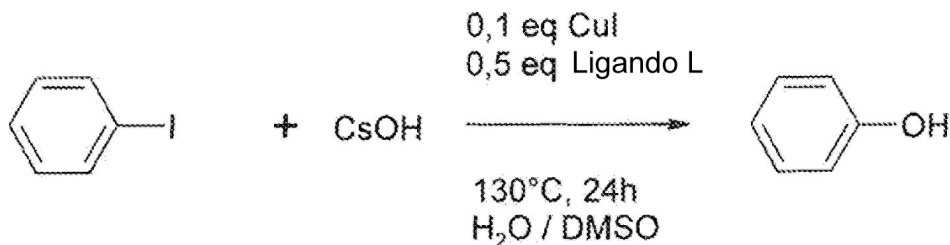
HRMS: 123,0456 (M-H). Teórico: 123,0446

Ejemplo C: influencia del ligando

40

[0117] Para probar el alcance de la reacción de hidroxilación, se realizaron varios ensayos a partir de

yodobenceno, variando la naturaleza del ligando



5 Proceso del ejemplo C:

[0118] Después de los anillos estándar de purga y llenado con nitrógeno puro y seco, un tubo de Radley (Carrusel estación de reacción RR98030") o un tubo Schlenk secado al horno equipado con un agitador magnético se carga con CuI (0,1 eq.), CsOH.H₂O (3 eq.), yodobenceno si es un sólido (1 mmol, 1 eq.) y el ligando L (0,5 eq.) si es un sólido. Luego se purga el tubo y se vuelve a rellenar con nitrógeno. Si es un líquido, se agrega yodobenceno bajo una corriente de nitrógeno con una jeringa a temperatura ambiente y se agrega el ligando L (0,5 eq.) con una jeringa si es un líquido, seguido del DMSO anhidro y desgasificado (1,0 ml) y 1 ml de agua desgasificada. El tubo se sella bajo presión positiva de nitrógeno, se agita y se calienta hasta 130°C durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregan 10 ml de diclorometano y 1 ml de HCl (al 37 %). La mezcla se agita durante dos horas, se agregan 130 µl de 1,3-dimetoxibenceno (patrón interno). Se toma una pequeña muestra de la mezcla de reacción y se filtra a través de un tabique de Celite®, posteriormente se lava el sólido con diclorometano. El filtrado se analiza luego por cromatografía en fase gaseosa.

[0119] El filtrado se lava dos veces con agua. Las fases acuosas se combinan y se extraen con diclorometano cinco veces. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el producto bruto.

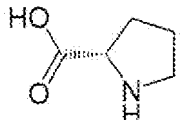
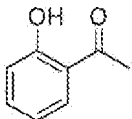
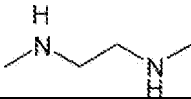
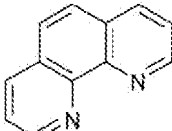
[0120] Los rendimientos en cromatografía en fase gaseosa se determinan corrigiendo los factores utilizando muestras auténticas de los productos esperados.

[0121] Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3

Nº ejemplo	Ligandos L	Rendimiento (%)
L1		95
L2		30
L3		97
L4		

(continuación)

Nº ejemplo	Ligandos L	Rendimiento (%)
L5		70
L6		85
L7		84
L8		75

[0122] El rendimiento se determina con 1,3-dimetoxibenceno como estándar.

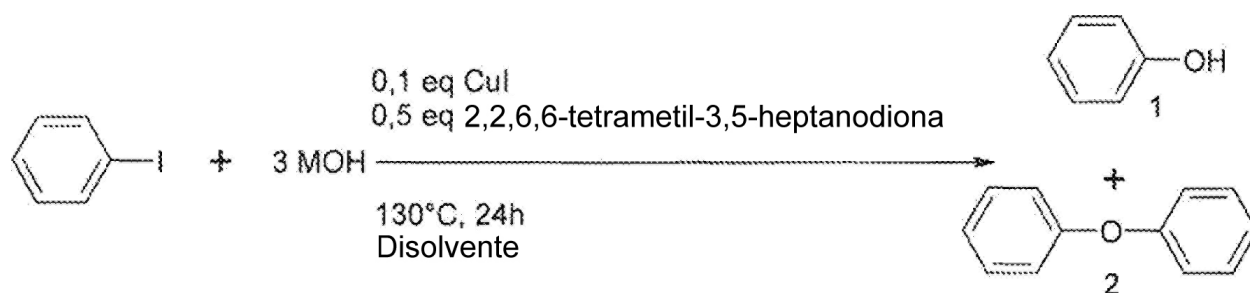
5

Ejemplo D: síntesis de fenol y difenil éter por hidroxilación de yodobenceno en presencia de un sistema catalítico que comprende yoduro de cobre y 1,3-di-terc-butilpropano-1,3-diona.

Proceso del ejemplo D:

10

[0123]



15 **[0124]** Después de los anillos estándar de purga y llenado con nitrógeno puro seco, un tubo de Radley (Carrusel estación de reacción RR98030") o un tubo Schlenk secado al horno, equipado con un agitador magnético, se carga con CuI (0,1 eq.), CsOH.H₂O (3 eq.), yodobenceno si es un sólido (1 mmol, 1 eq.). Luego se purga el tubo y se vuelve a rellenar con nitrógeno. Si es un líquido, el halogenofenilo se agrega bajo una corriente de nitrógeno con una jeringa a temperatura ambiente y la 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanediona (0,5 eq.), seguido de disolvente

20 anhidro y desgasificado (2,0 ml), siendo el volumen total de 2 ml si es un co-disolvente. El tubo se sella bajo presión positiva de nitrógeno, se agita y se calienta hasta 130° durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregan 10 ml de diclorometano y 1 ml de HCl (al 37 %).

25 **[0125]** La mezcla se agita durante dos horas. Se agregan 130 µl de 1,3-dimetoxibenceno (patrón interno). Se toma una pequeña muestra de la mezcla de reacción y se filtra a través de un tabique de Celite®, posteriormente se lava el sólido con diclorometano. El filtrado se analiza luego por cromatografía en fase gaseosa.

[0126] Los rendimientos en cromatografía en fase gaseosa se determinan corrigiendo los factores utilizando

muestras auténticas de los productos esperados.

Ejemplo E: Se han hecho varios ensayos a partir de yodobenceno, variando la naturaleza del metal M, así como la naturaleza del disolvente.

5

[0127] Los resultados se muestran en la tabla 4

Tabla 4

10

15

20

25

30

35

Nº ejemplo	Disolvente	MOH	Rendimiento (%)	
			1	2
S1	NMP	KOH	20	20
S2	H ₂ O	KOH	20	0
S3	DMSO	KOH	50	20
S4	DMSO/H ₂ O 7/1	KOH	19	28
S5	DMF/H ₂ O 7/1	KOH	15	20
S6	DMSO/H ₂ O 3/1	KOH	60	20
S7	DMF/H ₂ O 3/1	KOH	70	15
S8	DMSO/H ₂ O 3/1	CsOH	80	5
S9	MIBK/H ₂ O 3/1	CsOH	30	20
S10	NMP/H ₂ O 3/1	CsOH	30	20
S11	DMSO/H ₂ O 1/1	CsOH	95	0
S12 ^[b]	DMSO/H ₂ O 1/1	CsOH	45	0
S13 ^[c]	OMSO/H ₂ O 1/1	CsOH	40	25
S14	DMSO/H ₂ O 1/1	KOH	70	0

El rendimiento se determina con 1,3-dimetoxibenceno como estándar.

[b]: reacción realizada con 1,5 eq. de CsOH

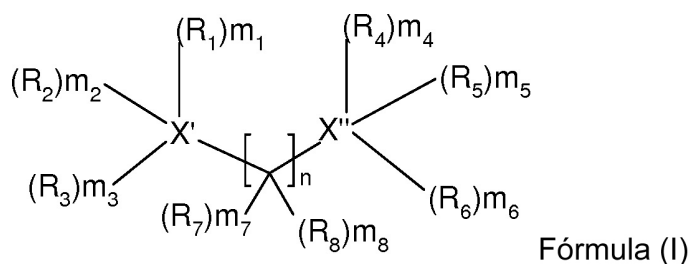
40 [c]: reacción realizada a 120 °C

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de hidroxilación de compuestos arilo halogenados que comprende una reacción de hidroxilación llevada a cabo a una temperatura inferior a 150 °C, en presencia de un sistema catalítico que consiste en un catalizador a base de cobre y un ligando L según el siguiente esquema de reacción:



- R se selecciona de entre los grupos con efecto inductivo aceptor seleccionados del grupo que consiste en NO₂, ésteres, el grupo CN, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi y los grupos con efecto mesómero donador seleccionados del grupo que consiste en el grupo fenilo, el grupo hidroxilo (OH), un alquilo de C1 a C10, preferentemente de C1 a C6, lineal o ramificado, un átomo de halógeno, un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi o R forma con el fenilo un derivado naftilo;
- r está comprendido entre 0 y 5;
- X es un átomo de halógeno;
- M se selecciona de entre los cationes alcalinos o alcalinotérreos;
- L representa un compuesto de fórmula (I)



- en la que
- X', X'', idénticos o diferentes, se seleccionan de entre el átomo de nitrógeno, el grupo C=O, el grupo C=S y el grupo C-OH;
 - m₁ a m₈ idénticos o diferentes representan 0 o 1;
 - n representa 1 o 2;
 - R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ idénticos o diferentes se seleccionan de entre:
 - un átomo de hidrógeno;
 - un grupo hidrocarbonado ramificado, lineal, monocíclico o policíclico que comprende de 1 a 20 átomos de carbono y que puede comprender una o varias insaturaciones en forma de enlace(s) doble(s) y/o triple(s), preferentemente metilo, isobutilo, fenilo;
 - una amina primaria, secundaria o terciaria -NR'R'', con R' y R'' idénticos o diferentes que representan un grupo alquilo de C₁ a C₁₀, preferentemente de C₁ a C₆, lineal o ramificado, preferentemente metilo;
 - un grupo hidroxilo;
 - o R₄, X'' y R₇ forman un grupo heterocíclico, preferentemente pirrolidina;
 - o R₁, X' y R₇ forman un grupo fenol;
 - o R₁, X', X'', R₇ y R₄ forman un grupo policíclico que consiste en al menos 3 anillos saturados y/o insaturados o en al menos 3 anillos de los cuales solo uno de ellos o dos de ellos es (son) aromático(s) y forman entre ellos sistemas orto- u orto- y peri-condensados, preferentemente el grupo fenantrolina.

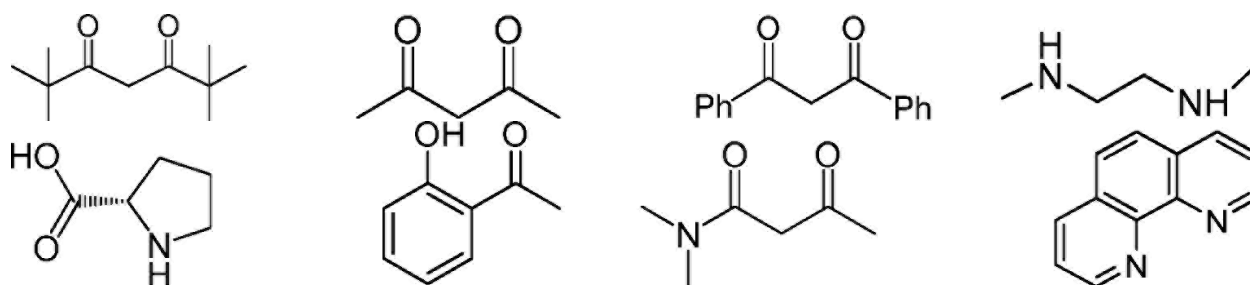
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I):

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ idénticos o diferentes representan:

- un átomo de hidrógeno;
 - un grupo alquilo de C₁ a C₁₀;
 - un grupo arilo; o
 - una amina primaria, secundaria o terciaria -NR'R'', con R' y R'' idénticos o diferentes que representan un átomo de
- 5 hidrógeno, un grupo alquilo de C₁ a C₁₀;
- un grupo hidroxilo;
- R₇ y R₈ idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno; o
 - R₄, X' y R₇ forman un grupo heterocíclico; o
- 10 • R₁, X' y R₇ forman un grupo fenol; o
- R₁, X', X'', R₇ y R₄ forman un grupo policíclico que consiste en al menos 3 anillos saturados y/o insaturados o en al menos 3 anillos de los cuales solo uno de ellos o dos de ellos es (son) aromático(s) y forman entre ellos sistemas orto- u orto- y peri-condensados.
- 15 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que en la fórmula (I):
- X', X'', idénticos o diferentes, se seleccionan de entre el átomo de nitrógeno, el grupo C=O, el grupo C=S y el grupo C-OH;
 - n representa 1;
- 20 • m₄, m₇ y m₈ representan 1; m₁, m₂, m₃, m₅ y m₆ representan 0 o 1;
- R₁, R₂, R₃, R₅ y R₆ idénticos o diferentes se seleccionan de entre:
- un átomo de hidrógeno;
 - un grupo hidrocarbonado ramificado, lineal o cíclico (mono o policíclico) que comprende de 1 a 20 átomos de
- 25 carbono y que puede comprender una o varias insaturaciones en forma de enlace(s) doble(s) y/o triple(s), preferentemente metilo, isobutilo, fenilo;
- una amina primaria, secundaria o terciaria -NR'R'', con R' y R'' idénticos o diferentes que representan un grupo alquilo de C₁ a C₁₀, preferentemente de C₁ a C₆, lineal o ramificado, preferentemente metilo;
 - un grupo hidroxilo;
- 30 • R₈ representa H y R₄, X' y R₇ forman un grupo heterocíclico, preferentemente pirrolidina; o
- X', X'', idénticos o diferentes, se seleccionan de entre el átomo de nitrógeno, el grupo C=O, el grupo C=S y el grupo C-OH;
 - n representa 1;
- 35 • m₂ a m₆ representan 0 o 1; m₁, m₇ y m₈ representan 1;
- R₁ a R₆, idénticos o diferentes se seleccionan de entre:
- un átomo de hidrógeno;
 - un grupo hidrocarbonado ramificado, lineal o cíclico (mono o policíclico) que comprende de 1 a 20 átomos de
- 40 carbono y que puede contener una o varias insaturaciones en forma de enlace(s) doble(s) y/o triple(s), preferentemente metilo, isobutilo, fenilo;
- una amina primaria, secundaria o terciaria -NR'R'', con R' y R'' idénticos o diferentes que representan un grupo alquilo de C₁ a C₁₀, preferentemente de C₁ a C₆, lineal o ramificado, preferentemente metilo;
 - un grupo hidroxilo;
- 45 • R₁, X' y R₇ forman un grupo fenol y R₈ representa H; o
- X', X'', idénticos o diferentes, se seleccionan de entre el átomo de nitrógeno, el grupo C=O, el grupo C=S y el grupo C-OH;
 - n representa 2;
- 50 • m₂, m₃, m₅, m₆ y m₈ representan 0 o 1; m₁, m₄ y m₇ representan 1;
- R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈, idénticos o diferentes, se seleccionan de entre:
- un átomo de hidrógeno;
 - un grupo hidrocarbonado ramificado, lineal o cíclico (mono o policíclico) que comprende de 1 a 20 átomos de
- 55 carbono y que puede comprender una o varias insaturaciones en forma de enlace(s) doble(s) y/o triple(s), preferentemente metilo, isobutilo, fenilo;
- una amina primaria, secundaria o terciaria -NR'R'', con R' y R'' idénticos o diferentes que representan un grupo alquilo de C₁ a C₁₀, preferentemente de C₁ a C₆, lineal o ramificado, preferentemente metilo;
 - un grupo hidroxilo;

• R₁, X', X'', R₇ y R₄ forman un grupo policíclico que comprende al menos 3 anillos saturados y/o insaturados o al menos 3 anillos de los cuales uno o dos de los mismos es (son) aromático(s) y forman entre sí sistemas orto- u orto- y peri-condensados, preferentemente el grupo fenantrolina.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que L se selecciona de entre



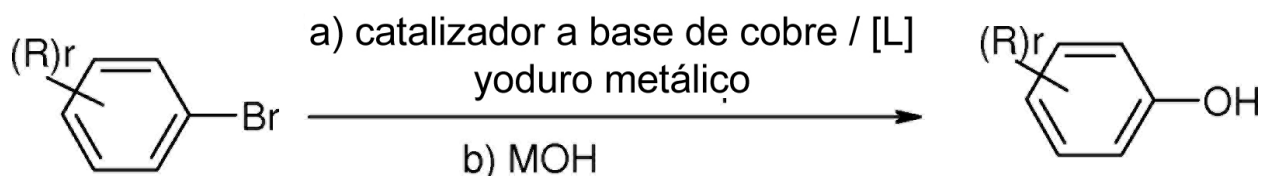
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que X se selecciona de entre el bromo y el yodo.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que R es un grupo con efecto inductivo aceptor seleccionado de entre el grupo NO₂, el grupo CO₂Me, el grupo CN, un átomo de halógeno y el grupo metoxi.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5, en el que X es bromo y R es un grupo con efecto mesómero donador seleccionado del grupo que consiste en fenilo, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, el átomo de flúor, el átomo de hidrógeno y un grupo metoxi o R forma con el fenilo un grupo naftilo.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el catión M se selecciona de entre potasio o cesio.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la reacción de hidroxilación se lleva a cabo en dos etapas según el siguiente esquema de reacción:



con

R como se define en las reivindicaciones 1, 6 o 7;

r como se define en la reivindicación 1;

L como se define en las reivindicaciones 1 a 4; y

M como se define en las reivindicaciones 1 y 8;

la primera etapa (a) que corresponde a una sustitución nucleofílica de bromobenceno por un yoduro metálico en presencia de un catalizador a base de cobre y de un ligando,

la segunda etapa que corresponde a la reacción de hidroxilación en presencia de un catalizador a base de cobre y de un ligando.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el yoduro metálico se selecciona de entre NaI, KI o CsI.

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10 en el que la relación molar entre el número de moles de yoduro metálico y el número de moles de compuesto bromado varía entre 0,1 y 4,

preferentemente entre 1 y 3.

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que los catalizadores a base de cobre se seleccionan de entre el cobre metálico, los óxidos de cobre (I) o cobre (II), los hidróxidos de cobre (I) o cobre (II), las sales inorgánicas u orgánicas de cobre (I) o cobre (II) y los complejos de cobre (I) o cobre (II) con ligandos habituales.
13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación molar entre el número de moles de catalizador a base de cobre y el número de moles de compuesto arilo halogenado está comprendida entre 0,001 y 0,5.
14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación molar entre el número de moles de ligando L y el número de moles de compuesto arilo halogenado varía entre 0,001 y 0,9.
15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación molar entre el número de moles de MOH y el número de moles de compuesto arilo bromado varía entre 0,1 y 5.