

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 974**

51 Int. Cl.:

C07C 57/58 (2006.01)

C07C 67/343 (2006.01)

C07C 69/527 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2010 PCT/EP2010/003911**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.01.2011 WO11003530**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2010 E 10731717 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 2451767**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ácidos (2,4-dimetilbifenil-3-il)acéticos, sus ésteres, así como compuestos intermedios**

30 Prioridad:

07.07.2009 EP 09164792

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

02.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FISCHER, REINER;
HIMMLER, THOMAS;
JOERGES, WOLFGANG;
LINDNER, WERNER y
MORADI, WAHED, AHMED**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 751 974 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 preparación de ácidos (2,4-dimetilbifenil-3-il)acéticos, sus ésteres, así como compuestos intermedios

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácidos (2,4-dimetilbifenil-3-il)acéticos sustituidos y sin sustituir y sus ésteres usando catalizadores de paladio homogéneos y heterogéneos, así como a los productos intermedios ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético y ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico y a procedimientos para su preparación.

10 Los compuestos de biarilo, especialmente los compuestos de bifenilo, son productos intermedios importantes, por ejemplo, para la preparación de compuestos farmacéuticos o productos agroquímicos (véanse, por ejemplo, los documentos EP-A-835243; WO2004/065366).

15 Un procedimiento frecuentemente aplicado para la síntesis de biarileno es la reacción de Suzuki en la que los compuestos aromáticos yodados o aromáticos bromados y en casos excepcionales los compuestos aromáticos clorados se hacen reaccionar con derivados de ácido arilborónico en presencia de catalizadores de paladio homogéneos y heterogéneos. Artículos de revisión que describen esta metodología se encuentran, por ejemplo, en N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457 y Bellina, F. y col. Synthesis 2004, 2419. El documento EP-A-1 186 583 enseña el uso de catalizadores de Pd unidos a soporte.

20 En todos los procedimientos homogéneos se usan complejos de paladio de preparación cara o compleja o es necesario trabajar en presencia de un exceso de ácido arilborónico para alcanzar un buen rendimiento. Esto eleva no solo los costes de procedimiento por la pérdida del valioso ácido arilborónico, sino también por procedimientos de purificación y aislamiento más complejos para separar el ácido borónico en exceso, así como los productos secundarios formados a partir de éste como compuestos aromáticos desborados y productos de homoacoplamiento.

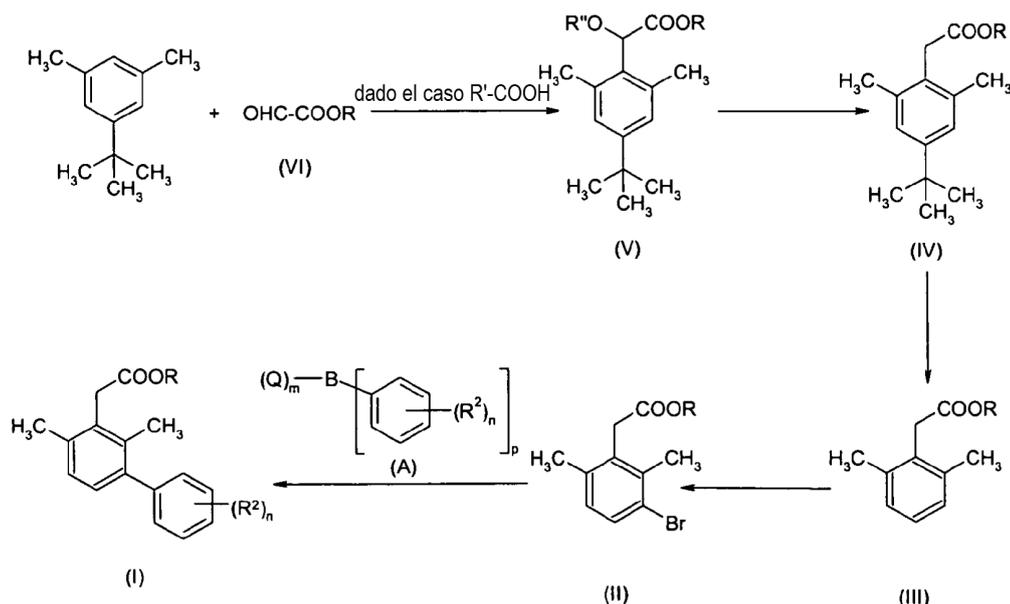
25 El desarrollo de la reacción de Suzuki también se influye decisivamente por la reactividad del ácido borónico o ácido borínico usado, reaccionando más lentamente especialmente compuestos aromáticos desactivados por sustituyentes atrayentes de electrones y pudiendo proporcionar productos de homoacoplamiento. Sin embargo, este problema apenas atrae la atención de la bibliografía metódicamente orientada ya que aquí se trabaja la mayoría de las veces con un gran exceso de ácido borónico y los rendimientos solo se refieren a la conversión del compuesto aromático halogenado. Por tanto, otra desventaja del procedimiento previamente descrito en el estado de la técnica es la reacción de homoacoplamiento competidora de los compuestos aromáticos halogenados con formación de bifenileno "simétrico".

30 En cuanto a las desventajas y problemas previamente expuestos, existe urgentemente la necesidad de un procedimiento simplificado que pueda realizarse técnicamente y económicamente para el acoplamiento de Suzuki selectivo de ácidos fenilacéticos sustituidos y sin sustituir a escala industrial y usando compuestos de partida con buena accesibilidad y más económicos.

35 Es objetivo de la presente invención proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de biarileno que no presente las desventajas de los procedimientos conocidos, sea adecuado para la realización a escala industrial y proporcione compuestos de biarilo con alto rendimiento y pureza con productividad del catalizador óptima.

40 Se ha encontrado ahora que los ácidos (2,4-dimetilbifenil-3-il)acéticos sustituidos y sin sustituir y sus ésteres de fórmula (I) se obtienen con rendimiento y pureza isomérica sorprendentemente altos haciendo reaccionar inicialmente 1-terc-butil-3,5-dimetilbenceno con ácido glioxílico o ésteres de ácido glioxílico de fórmula (VI) dando ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico y sus ésteres de fórmula (V), y éstos se reducen a continuación según procedimientos fundamentalmente conocidos en ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético y sus ésteres de fórmula (IV); éstos se hacen reaccionar a su vez mediante disociación del resto terc-butilo dando compuestos de fórmula (III) y mediante bromación se obtienen compuestos de fórmula (II) que se hacen reaccionar usando catalizadores de paladio homogéneos y heterogéneos dando compuestos de bifenilo de fórmula (I).

45 El procedimiento según la invención puede ilustrarse mediante el siguiente esquema:



Los ácidos fenilacéticos halogenados y sus ésteres son productos semielaborados importantes para la preparación de, por ejemplo, compuestos de bifenilo.

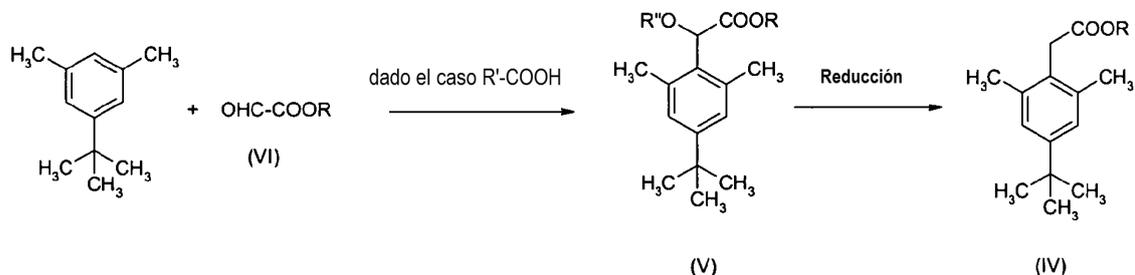
- 5 Posibles procedimientos para la síntesis de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético podrían partir, por ejemplo, de 5-terc-butil-meta-xileno (1-terc-butil-3,5-dimetilbenzoceno). Ya se conoce someter 1-terc-butil-3,5-dimetilbenzoceno a una clorometilación (*Buu-Hoi y P. Cagniant, Bull. soc. chim. 1942, 889-92; M. Crawford y J. H. Magill, J. Chem. Soc. 1957, 3275-8; M. J. Schlatter, documento US 2.860.169 (California Research Comp., 1958)*). Después de la cianación con un cianuro alcalino, el nitrilo así obtenido puede saponificarse usando el ácido fenilacético correspondiente (*Buu Hoi y P. Cagniant, Bull. soc. chim. 1942, 889-92*).
- 10 Este procedimiento tiene la grave desventaja de que bajo las condiciones de clorometilación también se produce de forma conocida el éter bis(clorometílico) altamente tóxico (*Organic Reactions 19 (1972) 422; Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2009, Topic "Ethers"*). Esto tiene como consecuencia que deben tomarse precauciones técnicamente complejas y caras para evitar un posible contacto con el éter bis(clorometílico).
- 15 En lugar de una clorometilación, como primera etapa de este procedimiento de síntesis también puede realizarse una bromometilación. Sin embargo, también debe evitarse un contacto con el éter bis(bromometílico).
- Otra posibilidad para la preparación de determinados ácidos fenilacéticos sustituidos consiste en acilar los compuestos aromáticos sustituidos correspondientes en una reacción de Friedel-Crafts con cloruro de dicloroacetilo, hacer reaccionar la 2,2-dicloro-1-aryl-etanona así obtenida mediante un hidróxido de metal alcalino dando el ácido mandélico sustituido y reducir éste luego finalmente en ácido fenilacético.
- 20 Sin embargo, se muestra que en las reacciones de Friedel-Crafts de 1-terc-butil-3,5-dimetilbenzoceno con cloruro de dicloroacetilo se forman mezclas de productos de isómeros másicos. Estos productos isoméricos pueden formarse o bien mediante una reacción no selectiva de 1-terc-butil-3,5-dimetilbenzoceno con cloruro de dicloroacetilo o bien mediante una isomerización, o bien de 1-terc-butil-3,5-dimetilbenzoceno o bien de productos de Friedel-Crafts en presencia de catalizador de Friedel-Crafts.
- 25 Por tanto, esta ruta de síntesis no es adecuada para preparar de forma sencilla con buen rendimiento y pureza ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico y el ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético a partir del mismo.

Como los ácidos fenilacéticos sustituidos y sus ésteres, y entre ellos también el ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético y sus ésteres, son productos semielaborados importantes para compuestos de bifenilo que a su vez tienen importancia como productos semielaborados para principios activos en fitoprotección, existe la necesidad de un procedimiento técnicamente sencillo para la preparación de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético y sus ésteres.

35 Se ha encontrado ahora que el ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético y sus ésteres de fórmula (IV) se obtienen con rendimiento y pureza isomérica sorprendentemente altos haciendo reaccionar inicialmente 1-terc-butil-3,5-dimetilbenzoceno con ácido glioxílico o ésteres de ácido glioxílico de fórmula (VI) dando ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico y sus ésteres de fórmula (V), y reduciendo éstos a continuación según procedimientos fundamentalmente conocidos en ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético y sus ésteres de fórmula (IV).

Debido a los resultados en las reacciones de Friedel-Crafts no hubiera sido de esperar que la condensación del 1-terc-butil-3,5-dimetilbenceno con el ácido glioxílico se realizara con selectividad y rendimiento tan altos.

El procedimiento según la invención puede ilustrarse mediante el siguiente esquema:



5 En las fórmulas (VI), (V) y (IV)

R representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o fenilo,

R' representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

R'' representa hidrógeno o un resto R'CO.

Preferiblemente

10 R representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

R' representa alquilo C₁-C₆,

R'' representa hidrógeno o un resto R'CO.

Con especial preferencia

R representa hidrógeno o metilo (de forma destacada representa hidrógeno),

15 R' representa alquilo C₁-C₆ (de forma destacada representa metilo),

R'' representa hidrógeno o un resto R'CO.

El ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico y sus ésteres no se han dado a conocer hasta la fecha. Por tanto, los compuestos de fórmula (V) son nuevos y objeto de esta invención. Los compuestos de fórmula (IV) se conocen de la bibliografía.

20 En las definiciones de los símbolos especificadas en las fórmulas anteriores se usaron términos genéricos que en general representan representativamente los siguientes sustituyentes:

Halógeno: flúor, cloro, bromo o yodo.

25 **Alquilo:** restos de hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, alquilo C₁-C₆ como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.

30 Como disolventes para la primera etapa del procedimiento según la invención se consideran disolventes orgánicos inertes como, por ejemplo, cloruro de metileno, tolueno, clorobenceno, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o agua.

Como compuestos de fórmula (VI) se consideran ácido glioxílico, éster metílico de ácido glioxílico, éster etílico de ácido glioxílico, éster propílico de ácido glioxílico, éster butílico de ácido glioxílico y éster fenílico de ácido glioxílico.

Preferiblemente se usan ácido glioxílico, éster metílico de ácido glioxílico o éster etílico de ácido glioxílico.

35 Se prefiere muy especialmente ácido glioxílico.

En el uso de ácido glioxílico se trabaja preferiblemente en una mezcla de disolventes de agua y un ácido orgánico como, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético o ácido propiónico. El ácido glioxílico puede usarse, por ejemplo,

como disolución acuosa del 50 % habitual en el comercio o como ácido glioxílico hidratado.

Se prefiere una mezcla de agua y ácido acético o ácido propiónico.

Se prefiere especialmente una mezcla de agua y ácido acético.

5 La cantidad de ácido glioxílico o ácido glioxílico hidratado que va a usarse se refiere a 1-terc-butil-3,5-dimetilbenceno y asciende a 0,9 a 2 moles de ácido glioxílico o ácido glioxílico hidratado por mol de 1-terc-butil-3,5-dimetilbenceno. Se prefieren de 1 a 1,5 moles de ácido glioxílico o ácido glioxílico hidratado por mol de 1-terc-butil-3,5-dimetilbenceno.

Como catalizador se consideran ácidos orgánicos fuertes y ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácido para-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

10 Se prefiere el uso de ácido sulfúrico.

Los ácidos pueden usarse en cantidades del 0,1 al 200 por ciento en moles, referido a la cantidad de ácido glioxílico o ácido glioxílico hidratado usado. Se prefieren cantidades del 1 al 180 por ciento en moles; se prefieren especialmente cantidades del 5 al 150 por ciento en moles.

15 La primera etapa del procedimiento según la invención puede realizarse a temperaturas entre 0 y 100 °C. Se prefieren temperaturas entre 20 y 80 °C.

Los tiempos de reacción de la primera etapa del procedimiento según la invención ascienden a entre 1 y 24 horas.

La reacción se realiza normalmente bajo presión normal, pero fundamentalmente también puede realizarse a presión elevada o reducida.

20 Si la primera etapa del procedimiento según la invención se realiza en presencia de un ácido orgánico como, por ejemplo, ácido acético o propiónico, naturalmente se obtienen mezclas de ácido mandélico y carboxilato de ácido mandélico, por ejemplo, acetato o propionato de ácido mandélico.

Una mezcla tal puede unificarse ahora por saponificación alcalina o ácida dando ácido mandélico y luego usarse este producto en la segunda etapa del procedimiento según la invención. Pero también es posible la mezcla de ácido mandélico y carboxilato de ácido mandélico en la segunda etapa del procedimiento según la invención.

25 La segunda etapa del procedimiento según la invención puede realizarse según procedimientos fundamentalmente conocidos. Así, por ejemplo, es posible reducir ácidos mandélicos en un catalizador con hidrógeno en el ácido fenilacético correspondiente (véase, por ejemplo, el documento EP-A-554 636).

30 Otra posibilidad consiste en la reducción del ácido mandélico con yoduro. El yoduro puede usarse, por ejemplo, en forma de ácido yodhídrico (*Org. Process Res. & Dev.* 1 (1997) 137-48). Además, también es posible trabajar con cantidades de yoduro inferiores a las estequiométricas en presencia de un ácido fuerte y reducir de nuevo el yodo formado *in situ*, por ejemplo, mediante fósforo rojo (véase, por ejemplo, *Helv. Chim. Acta* 22 (1939) 601-10).

El fósforo rojo se usa en la segunda etapa del procedimiento según la invención en cantidades de 0,67 a 3 moles por mol de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico. Se prefieren 1 a 2 moles por mol de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico. Los excesos de fósforo rojo pueden recuperarse y volver a usarse.

35 Como fuente de yoduro, en la segunda etapa del procedimiento según la invención se usa yoduro de hidrógeno, KI o NaI. En principio también puede usarse yodo. Preferiblemente se usa NaI o KI.

La cantidad de yoduro asciende al 1 al 30 por ciento en moles (referido a ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico); preferiblemente se usan del 5 al 20 por ciento en moles.

40 Como disolvente en la segunda etapa del procedimiento según la invención se consideran ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, etc., mezclas de estos disolventes, o ácido fosfórico acuoso del 70 al 85 %. Se prefieren ácido fosfórico acuoso del 70 al 85 % y ácido acético; se prefiere especialmente ácido acético.

Como ácido fuerte, en la segunda etapa del procedimiento según la invención se usa ácido sulfúrico conc., ácido clorhídrico conc. o ácido fosfórico acuoso del 80 al 85 %. Se prefieren ácido sulfúrico conc. y ácido clorhídrico conc. Se prefiere especialmente ácido clorhídrico conc.

45 Si como disolvente se usa ácido fosfórico acuoso del 80 al 85 %, naturalmente puede omitirse la adición de otro ácido.

La segunda etapa del procedimiento según la invención puede realizarse a temperaturas entre +20 y +120 °C. Se prefieren temperaturas entre +60 y +110 °C.

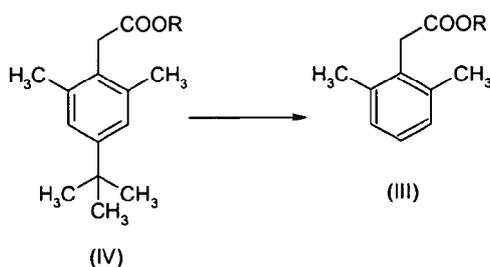
La reacción se realiza normalmente bajo presión normal, pero fundamentalmente también puede realizarse a presión

elevada o reducida. Los tiempos de reacción de la segunda etapa del procedimiento según la invención ascienden a entre 1 y 24 horas.

Si la segunda etapa del procedimiento según la invención se realiza con yoduro, también puede omitirse el aislamiento del producto de la primera etapa y ambas etapas se agrupan en una reacción de una sola etapa.

- 5 La preparación de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético y sus ésteres según el procedimiento según la invención se explicará mediante los ejemplos de preparación.

El procedimiento para la preparación de ácido 2,6-dimetilfenilacético y sus ésteres de fórmula (III) se caracteriza porque se hace reaccionar ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético y sus ésteres de fórmula (IV) en condiciones fundamentalmente conocidas bajo condiciones bajo las cuales se escinde el resto terc-butilo:



- 10 en la que R tienen los significados anteriormente especificados.

Generalmente, esto se realiza de forma que el resto terc-butilo del ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético y sus ésteres se transfieren a un aceptor en presencia de un catalizador.

- 15 Como aceptor puede usarse un hidrocarburo aromático como, por ejemplo, tolueno, orto-xileno, meta-xileno, para-xileno, etil-benceno o 1,2,4-trimetilbenceno. Se prefieren tolueno, orto-xileno, meta-xileno y para-xileno. Se prefieren especialmente tolueno y meta-xileno.

El aceptor se usa normalmente en exceso, referido a ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético o sus ésteres. A este respecto, la cantidad de aceptor asciende a 3 a 50 moles por mol de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético o sus ésteres. Se prefieren 3 a 25 moles por mol.

- 20 Como catalizador para la transferencia del resto terc-butilo del ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético o sus ésteres al aceptor se consideran fundamentalmente catalizadores de Friedel-Crafts típicos como $AlCl_3$, $AlBr_3$, $FeCl_3$, HF o intercambiadores iónicos fuertemente ácidos. La reacción se realiza preferiblemente en HF anhidro.

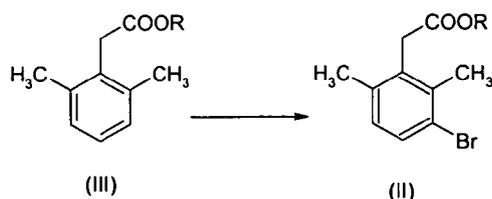
- 25 El HF anhidro se usa normalmente en exceso, referido a ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético o sus ésteres. A este respecto, la cantidad de HF anhidro asciende a 5 a 50 moles por mol de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético o sus ésteres; se prefieren 7 a 25 moles por mol.

La transferencia del resto terc-butilo del ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético o sus ésteres al aceptor puede realizarse a temperaturas entre -20 y 150 °C. Se prefieren temperaturas entre 0 y 120 °C, con especial preferencia entre 30 y 80 °C.

- 30 La reacción se realiza a presiones de 1 a 100 bar (0,1 a 10 MPa), preferiblemente a presiones de 3 a 20 bar (0,3 a 2 MPa).

Los tiempos de reacción ascienden a entre 1 y 24 horas.

El procedimiento para la preparación de ácido 3-bromo-2,6-dimetilfenilacético y sus ésteres de fórmula (II) se realiza mediante bromación del ácido 2,6-dimetilfenilacético y sus ésteres de fórmula (III):



- 35 en la que R tienen los significados anteriormente especificados.

Preferiblemente, el ácido 2,6-dimetilfenilacético y sus ésteres de fórmula (III) con R = metilo o hidrógeno se broman, con especial preferencia con R = hidrógeno.

5 Como disolventes para la bromación pueden usarse disolventes orgánicos inertes normalmente usados como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, ácido acético o ácido propiónico. Se prefieren cloruro de metileno, ácido acético y ácido propiónico; se prefiere especialmente ácido acético.

El bromo se usa normalmente en cantidades de 1 a 2 moles por mol de ácido 2,6-dimetilfenilacético o sus ésteres de fórmula (III). Se prefieren cantidades de 1,1 a 1,5 moles por mol.

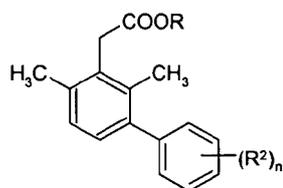
La temperatura de reacción en la bromación asciende a entre 0 y 100 °C. Se prefiere una temperatura entre 20 y 80 °C.

10 La reacción se realiza normalmente bajo presión normal, pero fundamentalmente también puede realizarse a presión elevada o reducida.

El tiempo de reacción de la bromación se encuentra entre 1 y 24 horas.

15 Puede designarse como muy sorprendente, especialmente también considerando los resultados en la cloración análoga, que esta bromación proporcione el ácido 3-bromo-2,6-dimetilfenilacético o sus ésteres en selectividad y rendimiento tal altos (véanse los ejemplos de preparación).

El procedimiento para la preparación de compuestos de bifenilo de fórmula (I)



(I)

en la que

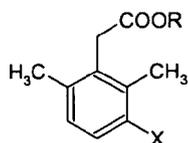
R tienen los significados anteriormente especificados,

20 R² representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, nitro, (preferiblemente representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄; con especial preferencia representa hidrógeno o flúor, de forma destacada representa 4-flúor)

y

n representa 0, 1, 2 o 3 (de forma destacada representa 1),

25 se caracteriza porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



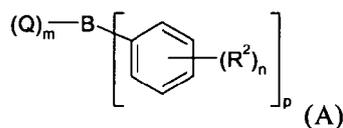
(II)

en la que

R tienen los significados anteriormente especificados y

X representa halógeno (preferiblemente representa cloro o bromo; con especial preferencia representa bromo),

30 en presencia de una base y de un catalizador de paladio, dado el caso en un disolvente, con un compuesto de fórmula (A)



que puede seleccionarse de los siguientes grupos:

(a) ácido borónico de fórmula (A-a) en la que

m representa 2,

p representa 1,

Q representa un grupo hidroxilo, o los anhídridos, dímeros y trímeros preparados a partir del mismo,

y

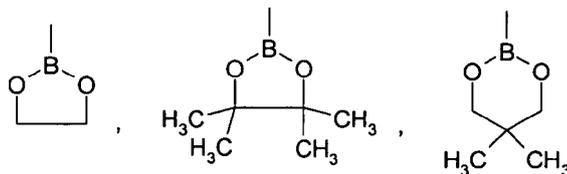
R² y n tienen los significados anteriormente especificados,

(b) ésteres de ácido borónico cíclicos de fórmula (A-b) en la que

m representa 2,

p representa 1,

Q representa un grupo alcoxi C₁-C₄, formando ambos sustituyentes Q conjuntamente con el átomo de boro al que están unidos por el átomo de oxígeno un anillo de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido con alquilo C₁-C₄, se prefieren las siguientes agrupaciones:



R² y n tienen los significados anteriormente especificados,

(c) boronatos de fórmula (A-c) en la que

m representa 3,

p representa 1,

Q representa hidroxilo, flúor, alcoxi C₁-C₄ o ariloxi C₆-C₁₀ y compensándose la carga negativa del anión boro con un catión;

R² y n tienen los significados anteriormente especificados,

(d) un ácido difenilborínico de fórmula (A-d) en la que

m representa 1,

p representa 2,

Q representa hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ o ariloxi C₆-C₁₀ y

R² y n tienen los significados anteriormente especificados,

(e) una sal de borato de triarilo de fórmula (A-e) en la que

m representa 0,

p representa 3 y

R² y n tienen los significados anteriormente especificados,

(f) una sal de difluoroborato de ácido borínico de fórmula (A-f) en la que

m representa 2,

p representa 2,

Q representa flúor,

compensándose la carga negativa del anión boro con un catión,

R² y n tienen los significados anteriormente especificados,

(g) una sal de borato de tetraarilo de fórmula (A-g) en la que

m representa 0,

p representa 4,

compensándose la carga negativa del anión boro con un catión;

R² y n tienen los significados anteriormente especificados.

La reacción de los compuestos de boro tiene lugar preferiblemente en presencia de al menos un disolvente que se selecciona, por ejemplo, del grupo constituido por agua, éteres alifáticos, dado el caso hidrocarburos aromáticos o alifáticos halogenados, alcoholes, ésteres, nitrilos aromáticos o alifáticos y disolventes apróticos dipolares como sulfóxidos de dialquilo, N,N-dialquilamidas de ácidos carboxílicos alifáticos o lactamas alquiladas.

Se prefieren especialmente disolventes que se seleccionan del grupo constituido por THF, dioxano, éter dietílico, diglima, éter metil-terc-butílico (MTBE), éter terc-amil-metílico (TAME), éter dimetílico (DME), 2-metil-THF,

acetonitrilo, butironitrilo, tolueno, xilenos, mesitileno, anisol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol, propanol, butanol, etilenglicol, carbonato de etileno, carbonato de propileno, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, agua y mezclas de éstos.

Se prefieren muy especialmente mezclas con agua como disolvente respetuoso con el medioambiente.

- 5 Además, se observó que la adición de pequeñas cantidades de agua a los disolventes orgánicos contribuye a una supresión considerable de la reacción de homoacoplamiento competitiva.

Sin embargo, debido a las solubilidades de los productos de partida y de los productos formados, en general no puede omitirse del todo la presencia de un disolvente. Por tanto, los disolventes orgánicos se usan preferiblemente como codisolventes.

- 10 Las mezclas de disolventes según la invención pueden contener entre el 0,1 y el 95 % en volumen y preferiblemente entre el 1 y el 60 % en volumen de agua, referido a la mezcla de agua y el disolvente orgánico.

Como en la reacción se forma un ácido, es ventajoso capturar el ácido formado mediante la adición de una base. La base puede o bien estar presente desde el principio o bien dosificarse continuamente durante la reacción (procedimiento semidiscontinuo).

- 15 Bases adecuadas según la presente invención son, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias como, por ejemplo, alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, que pueden ser cíclicas o de cadena abierta; sales alcalinas y alcalinotérricas de ácidos carboxílicos alifáticos y/o aromáticos como acetatos, propionatos o benzoatos; carbonatos, hidrogenocarbonatos, fosfatos, hidrogenofosfatos y/o hidróxidos alcalinos y alcalinotérricos, así como alcóxidos metálicos, especialmente alcóxidos alcalinos o alcalinotérricos como, por ejemplo, metanolato de sodio,
20 metanolato de potasio, etanolato de sodio, metanolato de magnesio, etanolato de calcio, terc-butilato de sodio, terc-butilato de potasio o isoamilatos alcalinos. Preferiblemente, la base es un carbonato, hidróxido o fosfato de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o cesio. Se prefieren especialmente NaOH, KOH, potasa y sosa.

- 25 La base usada también puede influir positivamente en el desarrollo de la reacción, además de en la neutralización del ácido formado, por una activación del ácido arilborónico dando especies de boronato aniónicas. Además de las bases anteriormente mencionadas, una activación tal también puede conseguirse mediante la adición de sales de fluoruro como, por ejemplo, CaF, NaF, KF, LiF, CsF o TBAF.

- 30 Como catalizadores o precatalizadores de paladio catalíticamente activos pueden usarse compuestos de paladio (II) discretionales, compuestos de paladio (0) y paladio sobre un material de soporte inorgánico habitual discrecional como, por ejemplo, óxido de aluminio, dióxido de silicio, dióxido de circonio, dióxido de titanio o carbono, con especial preferencia paladio sobre carbón activo. Para el presente procedimiento se ha mostrado que es suficiente una cantidad del 0,0001 al 5 % en moles del compuesto metálico catalíticamente activo (calculado como el metal), preferiblemente del 0,001 al 3 % en moles referido al producto de partida.

- 35 Los catalizadores de paladio usados se generan generalmente *in situ* a partir de al menos una sal de paladio (II) o un compuesto de paladio (0) y los ligandos de fosfina correspondientes. Sin embargo, también pueden usarse directamente como compuesto de paladio (0) sin que de esta manera se reduzca la actividad catalítica inicial.

El catalizador de paladio heterogéneo puede usarse como polvo humedecido con agua o seco o polvo humedecido con agua o seco prensado en cuerpos moldeados.

- 40 Fuentes de paladio adecuadas se seleccionan, por ejemplo, del grupo constituido por trifluoroacetato de paladio, fluoroacetilacetato de paladio, Pd(OAc)₂, Pd(OCOCH₂CH₃)₂, Pd(OH)₂, PdCl₂, PdBr₂, Pd(acac)₂ (acac = acetilacetato), Pd(NO₃)₂, Pd(dba)₂, Pd₂dba₃ (dba = dibencilideno-acetona), Pd(CH₃CN)₂Cl₂, Pd(PhCN)₂Cl₂, Li[PdCl₄], Pd/C o nanopartículas de paladio.

Una forma de realización preferida prevé el uso de ligandos de metil-di(alquilo C₃₋₈)fosfina o tri(alquilo C₃₋₈)fosfina ramificados en la parte de alquilo o sus sales, con especial preferencia de metil-di(terc-butil)fosfina y tri(terc-butil)fosfina como ligando.

- 45 La trialquifosfina también puede usarse como sal de trialquifosfonio como, por ejemplo, como tetrafluoroborato (Org. Lett. 2001, 3, 4295), perclorato o hidrogenosulfato y liberarse a partir de éstas *in situ* por la base.

La relación molar de paladio con respecto a ligando de fosfina se encontrará entre 4 : 1 y 1 : 100, y se encuentra preferiblemente entre 1 : 1 y 1 : 5, con especial preferencia entre 1 : 1 y 1 : 2.

- 50 Pero según la invención también puede usarse directamente Pd[P(t-but)₃]₂, cuya preparación se describe en (JACS 1976, 98, 5850; JACS 1977, 99, 2134; JACS 2001, 123, 2719).

En la realización de la reacción, el sistema de catalizador (Pd + ligando) puede añadirse junto o separado o bien a temperatura ambiente o bien con calentamiento. El sistema puede prepararse poco antes de la realización por separado mediante adición de una sal de Pd y del ligando (procedimiento *in situ*) o añadirse en forma cristalina.

También puede añadirse directamente a la mezcla primero los ligandos y a continuación la sal de paladio.

5 Según la presente invención, los compuestos aromáticos halogenados de fórmula (II) y los compuestos de boro de fórmulas (A-a) a (A-c) se usan en una relación equimolar. Sin embargo, alternativamente también puede usarse uno de los dos componentes (II o A), preferiblemente los compuestos de boro (A-a) a (A-c), en exceso. También es posible realizar la reacción en forma de dosis controlada, dosificándose lentamente uno de los dos componentes de reacción durante la reacción. Preferiblemente se usa para esto, por ejemplo, una disolución de ácido borónico o de boronato, mientras que se disponen el componente de halógeno, el catalizador y dado el caso la base.

De los compuestos de boro de fórmulas (A-d) y (A-f) se usan 0,5 a 0,7 equivalentes (preferiblemente 0,55 equivalentes) referidos al compuesto de fórmula (II).

10 De los compuestos de boro de fórmula (A-e) se usan 0,3 a 0,5 equivalentes (preferiblemente 0,35 equivalentes) referidos al compuesto de fórmula (II).

De los compuestos de boro de fórmula (A-g) se usan 0,25 a 0,4 equivalentes (preferiblemente 0,3 equivalentes) referidos al compuesto de fórmula (II).

15 La reacción se realiza en general a una temperatura entre 10 y 200 °C, preferiblemente entre 20 y 140 °C, así como a una presión de hasta 100 bar (10 MPa), preferiblemente a una presión entre presión normal y 40 bar (4 MPa).

La reacción se realiza preferiblemente con exclusión de oxígeno del aire bajo atmósfera de gas protector como, por ejemplo, bajo atmósfera de argón o de nitrógeno.

20 Debido a las actividades y estabildades del catalizador, con el procedimiento según la invención es posible usar cantidades extremadamente pequeñas de catalizador, de manera que los costes de catalizador no son limitantes para el proceso correspondiente en comparación con las reacciones de Suzuki conocidas para el proceso correspondiente.

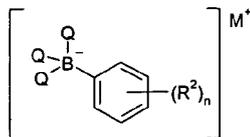
En el caso del procedimiento según la invención se usan contenidos de catalizadores del 0,0001 al 5 % en moles, con especial preferencia < 0,1 % en moles, referido al componente de halógeno.

25 Debido a las bajas cantidades de catalizador, el catalizador puede permanecer en la mayoría de los casos en el producto final. Sin embargo, alternativamente también puede realizarse una purificación de los bariilos obtenidos mediante filtración, por ejemplo, sobre Celite.

Pueden obtenerse ácidos borónicos de fórmula (A-a) en la que
 m representa 2,
 p representa 1,
 30 Q representa un grupo hidroxilo, y
 R² y n tienen los significados anteriormente especificados,
 mediante reacción de halogenuros de arilmagnesio (reactivos de Grignard) con boratos de trialquilo, preferiblemente en un disolvente como, por ejemplo, THF. Para suprimir la formación competitiva de ácidos arilborónicos, la reacción debe realizarse a bajas temperaturas (-60 °C) y evitarse excesos de reactivos como se describe en R.M. Washburn y col. *Organic Syntheses Collective Vol. 4, 68* o en *Boronic acids*, editado por Dennis G. Hall, Wiley-VCH 2005, pág. 35 28 y siguientes.

Pueden prepararse ésteres de ácidos borónicos cíclicos de fórmula (A-b) en la que
 m representa 2,
 p representa 1,
 40 Q representa respectivamente un grupo alcoxi C₁-C₄, formando ambos átomos Q conjuntamente con el átomo de boro al que están unidos por el átomo de oxígeno un anillo de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido con alquilo C₁-C₄ como se describe en *Boronic acids*, editado por Dennis G. Hall, Wiley-VCH 2005, pág. 28 y siguientes.

Pueden obtenerse boronatos de fórmula (A-c) en la que
 m representa 3,
 p representa 1,
 45 Q representa hidroxilo, flúor, alcoxi C₁-C₄ o ariloxi C₆-C₁₀ (preferiblemente Q representa flúor) y
 R² y n tienen los significados anteriormente especificados,
 compensándose la carga negativa del anión boro con un catión, lo que se manifiesta claramente por la siguiente fórmula:



como se describe en J.P. Genet et., *Chem. Rev.* 2008, 108, 288-325.

Los boronatos de fórmula general (A-c) presentan, en relación con la presente invención, un catión (M^+) que se selecciona de metales alcalinos y alcalinotérreos como, por ejemplo, Li, Na, K, Cs, Mg, Ca y Ba o de cationes de tetraalquilamonio como, por ejemplo, NMe_4^+ , NEt_4^+ , NBu_4^+ o de cationes de trialquilamonio como $HNEt_3^+$ o MgX^+ , preferiblemente Na, K, Mg.

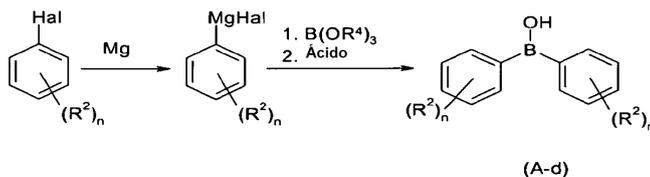
Pueden obtenerse ácidos difenilborínicos de fórmula (A-d) en la que m representa 1, p representa 2,

Q representa hidroxi, alcoxi C_1-C_4 o ariloxi C_6-C_{10} y

R^2 y n tienen los significados anteriormente especificados,

mediante reacción de halogenuro de fenilmagnesio dado el caso sustituido con borato de trialquilo como se describe en el Esquema 1.

Esquema 1



R^2 tiene los significados anteriormente especificados, Hal representa cloro, bromo, yodo.

Se prefiere especialmente ácido bis(4-fluorofenil)borínico como producto de partida.

Esta etapa del procedimiento puede realizarse a temperaturas entre 10 y 70 °C, se prefieren temperaturas entre 15 y 55 °C.

Pueden obtenerse sales de borato de triarilo de fórmula (A-e) en la que m representa 0,

p representa 3 y

R^2 y n tienen los significados anteriormente especificados,

como se describe en H.C. Brown y col. *J. Organomet Chem.* 1988, 73, y en H.C Brown y col. "Borane reagents", Harcourt Brace Jovanovich, Publishers, (1988).

Pueden obtenerse sales de difluoroborato de ácido borínico de fórmula (A-f) en la que m representa 2,

p representa 2,

Q representa flúor,

compensándose la carga negativa del anión boro con un catión que se selecciona de metales alcalinos y alcalinotérreos como, por ejemplo, Li, Na, K, Cs, Mg, Ca y Ba o de cationes de tetraalquilamonio como, por ejemplo, NMe_4^+ , NEt_4^+ , NBu_4^+ o de cationes de trialquilamonio como $HNEt_3^+$ o MgX^+ , preferiblemente Na, K, Mg,

R^2 y n tienen los significados anteriormente especificados, como se describe en T. Ito y col. *Synlett* 2003, nº 10, 1435-1438.

Pueden obtenerse sales de borato de tetraarilo de fórmula (A-g) en la que m representa 0,

p representa 4,

R^2 y n tienen los significados anteriormente especificados,

compensándose la carga negativa del anión boro con un catión que se selecciona de metales alcalinos y alcalinotérreos como, por ejemplo, Li, Na, K, Cs, Mg, Ca y Ba o de cationes de tetraalquilamonio como, por ejemplo, NMe_4^+ , NEt_4^+ , NBu_4^+ o de cationes de trialquilamonio como $HNEt_3^+$ o MgX^+ , preferiblemente Na, K, Mg, como se describe en J. Serwatowski y col. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 7329.

Las definiciones de resto o explicaciones citadas anteriormente indicadas en general o en intervalos preferidos

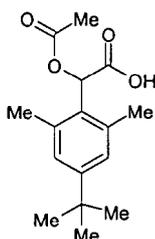
pueden combinarse discrecionalmente entre sí, es decir, también entre los intervalos e intervalos preferidos respectivos.

- 5 Los compuestos de fórmulas (I), (II), (III) y (IV) se conocen por el estado de la técnica, por ejemplo, de los documentos WO 97/36868, WO 2005/016873, WO 2008/067911, Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique, 79, 1960, 1211-1222, Acta Chemica Scandinavica, 17, 5, 1963, 1252-1261, Bulletin de la Societe Chimique de France, 9, 1942, 889-892).

La preparación de los compuestos de bifenilo según el procedimiento según la invención se explicará por los ejemplos de preparación.

Ejemplos de preparación

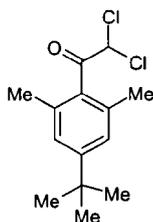
- 10 **Ejemplo 1: acetato de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico**



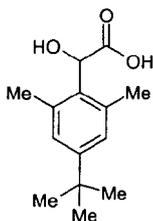
- 15 Se dispone una mezcla de 89 g de una disolución de ácido glioxílico acuosa del 50 % [0,6 moles], 400 ml de ácido acético glacial y 81,1 g [0,5 moles] de 1-terc-butil-3,5-dimetilbenceno. Empezando a temperatura ambiente, en el transcurso de 15 minutos se añaden gota a gota 85,8 g de ácido sulfúrico del 96 % [0,84 moles], elevándose la temperatura de la mezcla de reacción a aproximadamente 35 °C. Se calienta a 60 °C y se agita 9 horas a esta temperatura. La mezcla de reacción enfriada se agita luego en 750 ml de agua con hielo. Se extrae tres veces con 150 ml de cloruro de metileno cada vez, las fases orgánicas reunidas se lavan con 100 ml de disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío. Resultan 136,7 g de un aceite denso amarillento que según EM/CG (sil.) tiene la siguiente composición:

- 20 2,6 % de líquido de 1-terc-butil-3,5-dimetilbenceno (4,4 % del usado)
 23,7 % de líquido de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico (27,4 % del teórico)
 67,2 % de líquido de acetato de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico (66 % del teórico)

Ejemplo comparativo 1: 1-(4-terc-butil-2,6-dimetilfenil)-2,2-dicloroetanon



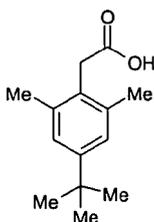
- 25 Se disponen en 25 ml de disulfuro de carbono 4,06 g [25 mmoles] de 5-terc-butil-2,6-dimetilbenceno y 4 g [27 mmoles] de cloruro de dicloroacetilo. Con exclusión de humedad del aire se añaden luego a 10-15 °C en el transcurso de aproximadamente 25 minutos 10 g [75 mmoles] de AlCl₃ en porciones. Después se agita durante 2 horas a 10-15 °C, se deja que alcance la temperatura ambiente y se agita otras 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con aproximadamente 50 ml de cloruro de metileno y se agita en agua con hielo. Se separan las fases, se agita la fase acuosa con 30 ml de cloruro de metileno, se lavan las fases orgánicas reunidas con 25 ml de disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío. Se obtienen 6,4 g de aceite marrón que según EM/CG contiene 7,9 % de líquido de 1-(4-terc-butil-2,6-dimetilfenil)-2,2-dicloroetanon (7,4 % del teórico).
- 30

Ejemplo 2: ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico

127,4 g de una mezcla con 64,2 % de líquido de acetato de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico y 24,8 % de líquido de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico se disponen en 335 ml de agua. Se calienta a 65 °C y luego se añaden gota a gota a 75-80 °C 163,7 g de solución de sosa cáustica del 45 %. Después de 4 horas a 80 °C se deja enfriar a temperatura ambiente, se añaden gota a gota 196 g de ácido sulfúrico del 48 %, la suspensión se extrae con 500 ml de agua, el sólido se filtra con succión y se lava cuatro veces con 100 ml de agua cada vez. Después de secar quedan aproximadamente 100 g de sólido.

RMN ¹H (d₆-DMSO): δ = 1,24 (s, 9H), 2,30 (s, 6H), 5,35 (s, 1H), 6,98 (s, 2H) ppm.

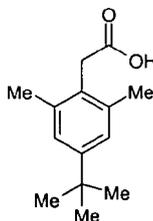
P.f.: 120,5-122 °C

Ejemplo 3: ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético

Una mezcla de 47,2 g de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico [0,2 moles], 21,7 g de ácido clorhídrico del 37 %, 9,3 g de fósforo rojo y 3,3 g de KI en 150 ml de ácido acético glacial se calienta 16 horas a 100 °C. El exceso de fósforo se filtra con succión y se lava tres veces con 70 ml de ácido acético glacial cada vez. El filtrado se evapora en rotavapor en gran parte a 50 °C de temperatura del baño / 60 mbar (6 kPa). El residuo resultante se agita en 180 ml de agua y se disuelve mediante adición de aproximadamente 215 g de solución de sosa cáustica del 10 %. Esta disolución se agita dos veces con 150 ml de éter metil-terc-butilico (MTBE) cada vez y luego se ajusta a pH 1 con ácido sulfúrico del 48 %. El sólido precipitado se filtra con succión, se lava cuatro veces con 50 ml de agua cada vez y se seca. Se obtienen 37,2 g de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético con una pureza del 99,1 % de líquido de CG (rendimiento de aproximadamente el 83,6 % del teórico).

RMN ¹H (d₆-DMSO): δ = 1,29 (s, 9H), 2,33 (s, 6H), 3,68 (s, 2H), 7,05 (s, 2H) ppm.

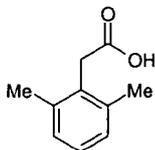
P.f.: 163,5-164,5 °C

Ejemplo 4: ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético

Una mezcla de 2,89 g de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico y 7,75 g de acetato de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilmandélico, 4,5 g de ácido clorhídrico del 37 %, 1,86 g de fósforo rojo y 0,66 g de KI en 30 ml de ácido acético glacial se calienta 16 horas a 100 °C. El exceso de fósforo se filtra con succión y se lava tres veces con 10 ml de ácido acético glacial cada vez. El filtrado se evapora en rotavapor en gran parte a 50 °C de temperatura del baño / 60 mbar (6 kPa). El residuo resultante se diluye con 25 ml de agua y se disuelve mediante adición de solución de sosa cáustica del 10 %. Esta disolución se agita dos veces con 20 ml de MTBE cada vez y luego se ajusta a pH 1 con ácido sulfúrico del 48 %. El sólido pringoso resultante se recoge en cloruro de metileno. Esta disolución se agita con 25 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en rotavapor. Se obtienen 7,66 g de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético con una pureza del 99,0 % de líquido de CG (rendimiento de aproximadamente el 86 %

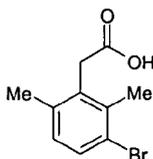
del teórico).

Ejemplo 5: ácido 2,6-dimetilfenilacético



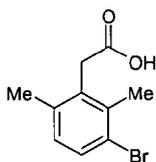
- 5 Se disponen en un autoclave de 250 ml 16,52 g [75 mmoles] de ácido 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilacético y 100 ml de tolueno. Después de enfriarse a 0 °C se añaden 40 ml de HF y el autoclave se cierra. La mezcla de reacción se agita luego 4 horas a 38-40 °C. El tolueno y el HF se separan por destilación a continuación a 20 °C / 100 mbar (10 kPa). El residuo se diluye con 65 ml de agua y se alcaliniza con enfriamiento en hielo con 100 ml de solución de sosa cáustica del 10 %. La disolución se extrae una vez con 65 ml de MTBE y una vez con 35 ml de MTBE, la fase acuosa se ajusta luego a pH 1 con enfriamiento en hielo con ácido clorhídrico del 32 %, el precipitado formado se
- 10 disuelve en 130 ml de cloruro de metileno, la fase orgánica se seca y el disolvente se extrae a vacío. Se obtienen 11,91 g de sólido blanco que según CG (sil.) contiene 95,8 % de ácido 2,6-dimetilfenilacético (92,6 % del teórico).

Ejemplo 6: ácido 3-bromo-2,6-dimetilfenilacético



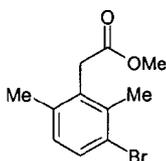
- 15 A una disolución de 47,6 g [290 mmoles] de ácido 2,6-dimetilfenilacético en 300 ml de ácido acético glacial se añaden gota a gota a 45 °C en el transcurso 1 hora una disolución de 62,5 g [391 mmoles] de bromo en 120 ml de ácido acético glacial. Luego se agita otras 16 horas a 45 °C y la mezcla de reacción se concentra en rotavapor. El sólido obtenido se tritura en 180 ml de metilciclohexano a temperatura ambiente 4 horas. Después de la filtración, el residuo se lava otras dos veces con 60 ml de metilciclohexano cada vez y luego se seca. Se obtienen 64,9 g de sólido. Análisis por CG (sil.): del 97,7 % (89,9 % del teórico).

20 **Ejemplo 7: ácido 3-bromo-2,6-dimetilfenilacético**



- 25 A una disolución de 6,86 kg [40,45 moles] de ácido 2,6-dimetilfenilacético en 40 l de ácido acético glacial se añaden gota a gota a 45 °C una disolución de 8,5 kg [53,2 moles] de bromo en 10 l de ácido acético glacial. Luego se agita otras 16 horas a 45 °C y la mezcla de reacción se concentra en rotavapor. El sólido obtenido se tritura en 10 l de ciclohexano a temperatura ambiente. Después de la filtración, el residuo se lava en porciones con 10 l de ciclohexano y luego se seca. Se obtienen 8,43 kg de sólido. Análisis por CG: del 99,3 % (85,3 % del teórico).

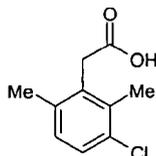
Ejemplo 8: éster metílico de ácido 3-bromo-2,6-dimetilfenilacético



- 30 A una disolución de 3,175 kg [17,82 moles] de éster metílico de ácido 2,6-dimetilfenilacético en 18 l de ácido acético

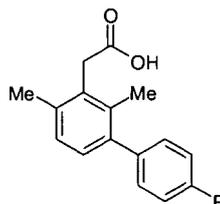
5 glacial se añaden gota a gota a aproximadamente 15 °C una disolución de 3,67 kg [23 moles] de bromo en 9 l de ácido acético glacial. Luego se agita otras 2,5 horas a 15 °C, se deja alcanzar la temperatura ambiente y se agita 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 170 l de agua con hielo y se extrae por agitación dos veces con 60 l de cloruro de metileno cada vez. Después de extraerse el disolvente quedan 4 kg de residuo que según EM/CG contienen 81,2 % de éster metílico de ácido 3-bromo-2,6-dimetilfenilacético (70,9 % del teórico).

Ejemplo comparativo 2: 3-cloro-ácido 2,6-dimetilfenilacético



10 Se introducen lentamente a 10-15 °C en una disolución de 16,4 g [100 mmoles] de ácido 2,6-dimetilfenilacético en 100 ml de ácido acético glacial 9,22 g [130 mmoles] de gas cloro. Después se agita otras 16 horas a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se añade luego en 500 ml de agua. El sólido precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Resultan 18,8 g de sólido blanco que según CG (sil.) tiene la siguiente composición: 86,4 % de ácido 3-cloro-2,6-dimetilfenilacético (correspondientemente a un rendimiento del 81,8 % del teórico), 8,8 % de ácido dicloro-2,6-dimetilfenilacético (isómero 1), 3,8 % de ácido dicloro-2,6-dimetilfenilacético (isómero 2).

Preparación de ácido (4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)acético a partir de ácido 4-fluorofenilborónico



15 Se suspenden 101,6 g [415 mmoles] de ácido (3-bromo-2,6-dimetilfenil)acético, 59,26 g [415 mmoles] de ácido 4-fluorofenilborónico y 2,67 g [8,29 mmoles] de bromuro de n-tetrabutilamonio con exclusión de oxígeno en una mezcla de 74,1 g [833 mmol, del 45 %] de disolución de hidróxido sódico y 210 g de agua bajo argón. La mezcla de reacción se mezcla con 218 mg [0,205 mmoles] de paladio sobre carbón [del 10 %] y se agita 12 horas a 90 °C. Después de terminar la reacción (control por CG), la mezcla de reacción se enfría a aproximadamente 40 °C y se mezcla con 22,8 g de disolución de hidróxido sódico [del 45 %] y 50 g de ciclohexano. La fase orgánica se separa a 40 °C y se concentra a vacío. Se obtienen 312 mg de 4,4'-difluorobifenilo.

25 La fase acuosa se mezcla con 200 g de tolueno y a continuación se lleva a pH 1,25 con ácido clorhídrico del 32 %. La suspensión se calienta a 65 °C y a esta temperatura se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae a 65 °C con 200 g de tolueno y a continuación las fases orgánicas reunidas se filtran sobre Celite, se lavan con 100 g de tolueno y se enfrían a aproximadamente 5 °C. El sólido precipitado se filtra con succión y se lava con tolueno previamente enfriado y se seca. Se obtienen 101,2 g [pureza del 98,6 %, 93 % del teórico] de ácido 4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)acético.

30 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ = 2,11 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 6,97-7,30 (m, 6H), 12,36 (s, 1H) ppm.

Preparación de ácido (4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)acético a partir de sal de potasio de trifluoroborato de 4-fluorofenilo

35 Se suspenden 4,50 g [18,34 mmoles] de ácido (3-bromo-2,6-dimetilfenil)acético, 3,94 g [19,48 mmoles] de sal de potasio de fluoroborato de 4-fluorofenilo y 59,2 mg [0,18 mmoles] de bromuro de n-tetrabutilamonio con exclusión de oxígeno en una mezcla de 3,43 g [38,61 mmol, del 45 %] de disolución de hidróxido sódico, 4 g de n-butanol y 20 g de agua bajo argón. La mezcla de reacción se mezcla con 9,78 mg de paladio sobre carbón [del 10 %] y se agita 12 horas a 84 °C. Después de terminar la reacción (control por CG), la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se mezcla con 5 g de agua y 40 g de éster acético. El valor de pH de la mezcla se ajusta a 2 con ácido clorhídrico del 32 % y a continuación la mezcla se filtra sobre Celite. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan y se concentran. Se obtienen 3,8 g de un sólido blanco que según EM-CG tiene la siguiente composición: 94,1 % de ácido (4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)acético y 3,4 % de ácido (3-bromo-2,6-dimetilfenil)acético.

Preparación de ácido (4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)acético a partir de ácido bis(4-fluorofenil)borínico

5 Se suspenden 6 g [24,5 mmoles] de ácido (3-bromo-2,6-dimetilfenil)acético, 3 g [13,5 mmoles] de ácido bis(4-fluorofenil)borínico y 79 mg [0,24 mmoles] de bromuro de n-tetrabutilamonio bajo exclusión de oxígeno en una
 10 mezcla de 4,58 g [51 mmol, del 45 %] de disolución de hidróxido sódico, 3,24 g de n-butanol y 20 g de agua bajo argón. La mezcla de reacción se mezcla con 13 mg [0,012 mmoles] de paladio sobre carbón [del 10 %] y se agita 12 horas a 85 °C. Después de terminar la reacción (control por CG), la mezcla de reacción se enfría a TA y se mezcla con 10 g de agua y 50 g de acetato de etilo. El valor de pH de la mezcla se lleva a 1,5 con ácido clorhídrico del 32 %. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan y se concentran. Se obtienen 6,81 g de ácido (4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)acético [pureza del 89,8 %, 96,4 % del teórico].

Preparación de ácido (4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)acético a partir de sal de potasio de borato de difluoro[bis(4-fluorofenilo)]

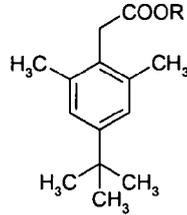
15 Se suspenden 2,9 g [11,85 mmoles] de ácido (3-bromo-2,6-dimetilfenil)acético, 1,98 g [7,1 mmoles] de sal de potasio de borato de difluoro[bis(4-fluorofenilo)] y 38,2 mg [0,12 mmoles] de bromuro de n-tetrabutilamonio con exclusión de oxígeno en una mezcla de 2,21 g [24,88 mmol, del 45 %] de disolución de hidróxido sódico, 2,3 g de n-butanol y 12 g de agua bajo argón. La mezcla de reacción se mezcla con 6,3 mg [0,006 mmoles] de paladio sobre carbón [del 10 %] y se agita 12 horas a 85 °C. Después de terminar la reacción (control por CG), la mezcla de reacción se enfría a
 20 TA y se mezcla con 7 g de agua y 40 g de éster acético. El valor de pH de la mezcla se lleva a 1,5 con ácido clorhídrico del 32 %. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan y se concentran. Se obtienen 3 g de ácido (4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)acético [98 % del teórico].

Preparación de ácido (4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)acético a partir de tetraquis(4-fluorofenil)borato de sodio dihidratado

25 Se suspenden 350 mg [1,44 mmoles] de ácido (3-bromo-2,6-dimetilfenil)acético, 198 mg [0,43 mmoles] de tetraquis(4-fluorofenil)borato de sodio dihidratado y 4,6 mg [0,014 mmoles] de bromuro de n-tetrabutilamonio con exclusión de oxígeno en una mezcla de 268 mg [3,02 mmol, del 45 %] de disolución de hidróxido sódico, 405 mg de n-butanol y 2 g de agua bajo argón. La mezcla de reacción se mezcla con 1,53 mg de paladio sobre carbón [del 10 %] y se agita 12 horas a 90 °C. Después de terminar la reacción (control por CG), la mezcla de reacción se enfría a
 30 TA y se mezcla con 1 g de agua y 20 g de éster acético. El valor de pH de la mezcla se lleva a 1,5 con ácido clorhídrico del 32 % y a continuación se filtra sobre Celite. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan y se concentran. Se obtiene un sólido blanco que según EM-CG tiene la siguiente composición: 1,6 % de 4,4'-difluorobifenilo, 0,78 % de ácido (2,6-dimetilfenil)acético y 96,44 % de ácido (4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)acético [98 % del teórico].

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (IV)

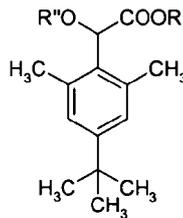


(IV)

5 en la que R representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o fenilo, **caracterizado porque** se hace reaccionar 4-terc-butil-3,5-dimetilbenceno con compuestos de fórmula (VI)



en la que R tienen los significados anteriormente especificados, dado el caso en presencia de R'-COOH, en el que R' representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, dando compuestos de fórmula (V)



(V)

10

en la que R tiene los significados anteriormente especificados y R'' representa hidrógeno o un resto R' CO, y este compuesto se reduce a continuación.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

15 R representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆,
R' representa alquilo C₁-C₆,
R'' representa hidrógeno o un resto R'CO.

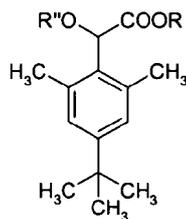
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

20 R representa hidrógeno o metilo,
R' representa alquilo C₁-C₆,
R'' representa hidrógeno o un resto R'CO.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R representa hidrógeno,
R' representa metilo,
R'' representa hidrógeno o un resto R'CO.

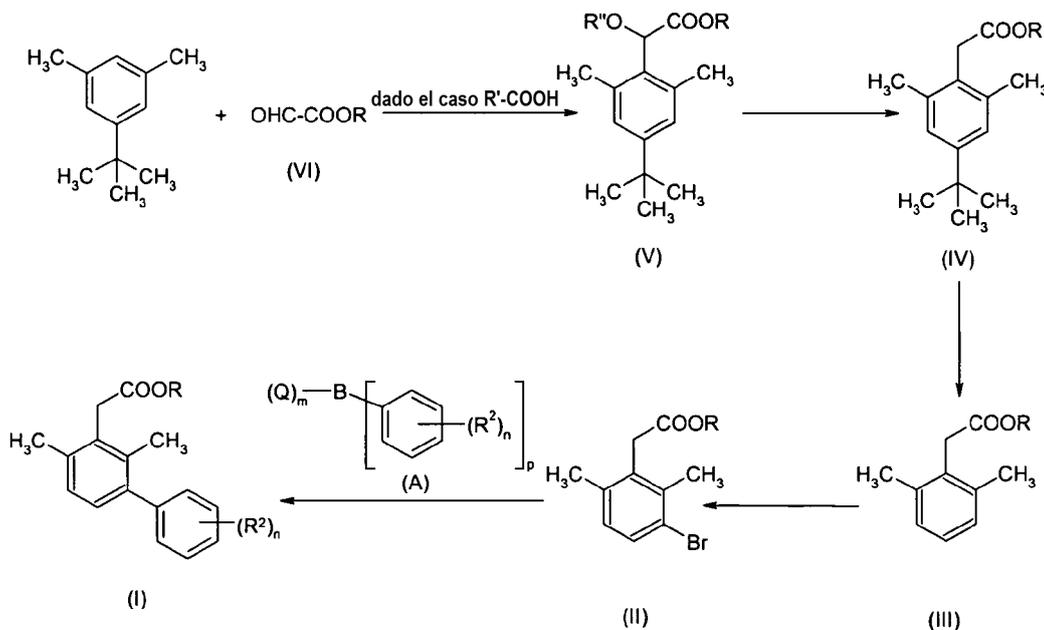
25 5. Compuestos de fórmula (V)



(V)

en la que R y R" tienen los significados anteriormente especificados.

5 6. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), **caracterizado porque**, de acuerdo con la reivindicación 1, se hace reaccionar 1-terc-butil-3,5-dimetilbenceno con compuestos de fórmula (VI) dando compuestos de fórmula (V), y a continuación se reducen a compuestos de fórmula (IV); éstos se hacen reaccionar a su vez mediante disociación del resto terc-butilo dando compuestos de fórmula (III) y mediante bromación se obtienen compuestos de fórmula (II) que usando compuestos de fórmula (A) en presencia de una base y de un catalizador de paladio, dado el caso en un disolvente, se hacen reaccionar dando compuestos de bifenilo de fórmula (I):



10

en la que

R representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o fenilo,

R' y R" tienen los significados anteriormente especificados,

15 R² representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenoilo C₂-C₆, alquinoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, nitro,

n representa 0, 1, 2 o 3

y

A puede seleccionarse de los siguientes grupos:

20 (a) ácido borónico de fórmula (A-a) en la que m representa 2,

p representa 1,

Q representa un grupo hidroxilo, o los anhídridos, dímeros y trímeros preparados a partir del mismo, y R² y n tienen los significados anteriormente especificados,

25 (b) ésteres de ácido borónico cíclico de fórmula (A-b) en la que m representa 2,

p representa 1,

- Q representa un grupo alcoxi C₁-C₄, formando ambos sustituyentes Q conjuntamente con el átomo de boro al que están unidos por el átomo de oxígeno un anillo de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido con alquilo C₁-C₄,
R² y n tienen los significados anteriormente especificados,
5 (c) boronatos de fórmula (A-c) en la que
m representa 3,
p representa 1,
Q representa hidroxilo, flúor, alcoxi C₁-C₄ o ariloxi C₆-C₁₀ y
compensándose la carga negativa del anión boro con un catión;
10 R² y n tienen los significados anteriormente especificados,
(d) un ácido difenilborínico de fórmula (A-d) en la que
m representa 1,
p representa 2,
Q representa hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ o ariloxi C₆-C₁₀ y
15 R² y n tienen los significados anteriormente especificados,
(e) una sal de borato de triarilo de fórmula (A-e) en la que
m representa 0,
p representa 3 y
R² y n tienen los significados anteriormente especificados,
20 (f) una sal de difluoroborato de ácido borínico de fórmula (A-f) en la que
m representa 2,
p representa 2,
Q representa flúor,
compensándose la carga negativa del anión boro con un catión, R² y n tienen los significados anteriormente
25 especificados,
(g) una sal de borato de tetraarilo de fórmula (A-g) en la que m representa 0,
p representa 4,
compensándose la carga negativa del anión boro con un catión;
R² y n tienen los significados anteriormente especificados.