

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 799 722**

51 Int. Cl.:

**C07C 231/12** (2006.01)

**C07C 233/15** (2006.01)

**C07C 233/25** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2015 PCT/EP2015/058636**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.10.2015 WO15162144**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2015 E 15716847 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 3134383**

54 Título: **Procedimiento para preparar bifenilaminas a partir de anilidas por catálisis con rutenio**

30 Prioridad:

**25.04.2014 EP 14166058**

**16.10.2014 EP 14189192**

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

**21.12.2020**

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT  
(100.0%)**

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

72 Inventor/es:

**HIMMLER, THOMAS;  
RODEFELD, LARS;  
HUBRICH, JONATHAN y  
ACKERMANN, LUTZ**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

**ES 2 799 722 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar bifenílaminas a partir de anilidas por catálisis con rutenio

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para preparar bifenílamidas sustituidas, y en otra etapa opcional, bifenílaminas.

- 5 Los compuestos biarilo, especialmente compuestos bifénilo, son de importancia industrial como productos químicos finos, intermedios para fármacos, abrillantadores ópticos y agroquímicos.

Un método posible en teoría para la preparación de compuestos biarilo en un acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición es aquel de activación de doble C-H (véase, por ejemplo, S. L. Buchwald et al, Org. Lett. 2008, 10(11), 2207-10; F. Glorius et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 2247-51; WO 2014/019995). Aunque estos métodos  
10 omiten la síntesis de un ácido borónico, por ejemplo, como un compuesto de partida, tienen serias desventajas. Por ejemplo, normalmente se usan como catalizadores complejos costosos de paladio o de rodio. Además, la baja reactividad en términos generales de los enlaces C-H frecuentemente conduce a problemas de selectividad (funcionalización de un enlace C-H en presencia de otros enlaces C-H). Adicionalmente existe una competencia entre el hetero-acoplamiento y el homo-acoplamiento.

- 15 Por otra parte, ya se conoce que los derivados de bifénilo pueden prepararse a partir de ácidos fenilborónicos y haluros de fenilo mediante un acompañamiento de Suzuki o Stille; es decir, mediante una reacción catalizada con paladio (cf., por ejemplo, WO 01/42223, WO 03/070705, WO 07/138089, WO 09/003650, WO 09/135598).

Adicionalmente se conoce que los derivados de difénilo se obtienen haciendo reaccionar haluros de arilozinc con haluros de arilo (Bull. Korean Chem. Soc. 2000, 21, 165-166).

- 20 Una desventaja de estos procedimientos son los altos costes de producción. Los acoplamientos cruzados catalizados con metal de transición (por ejemplo de acuerdo con Suzuki) requieren cantidades relativamente grandes de costosos catalizadores de paladio o sino (Bull. Korean Chem. Soc. 2000, 21, 165-166) el uso de cantidades virtualmente equivalentes de zinc que tienen que descartarse como residuo. Por otra parte, la activación del zinc requiere dibromometano carcinógeno.

- 25 Adicionalmente, se conoce que los derivados de bifénilo se obtienen haciendo reaccionar acetanilidas con ácidos borónicos aromáticos en presencia de catalizadores de paladio, triflato de cobre (II) ( $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ) y óxido de plata ( $\text{Ag}_2\text{O}$ ) (Z. Shi et al., Angew. Chem. Int. Ed. 46 (2007) 5554-8). Aquí también los altos costes del catalizador de paladio son desventajosos.

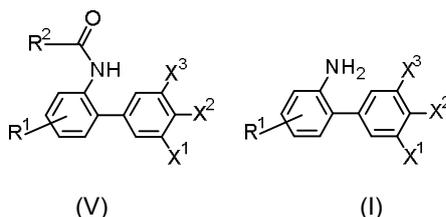
- 30 Se conoce igualmente que los derivados de bifénilo se obtienen haciendo reaccionar compuestos de arilourea con ácidos borónicos aromáticos en presencia de catalizadores de paladio y benzoquinona (B. H. Lipshutz et al., J. Amer. Chem. Soc. 132 (2010) 4978-9). Nuevamente los altos costes del catalizador de paladio son desventajosos.

Adicionalmente se sabe que los derivados de bifénilo se obtienen haciendo reaccionar acetanilidas con ácidos borónicos aromáticos en presencia de complejos de rutenio (II), hexafluoroantimoniato de plata ( $\text{AgSbF}_6$ ),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  and  $\text{Ag}_2\text{O}$  (R. K. Chinnagolla y M. Jeganmohan, Chemical Communication, enero de 2014, aceptada para publicación).

- 35 Sin embargo, los autores declaran que el único disolvente adecuado es tetrahidrofurano mientras que otros disolventes preferidos en la industria que se mencionan, por ejemplo metanol, tolueno o dimetilformamida, se describen como enteramente inefectivos, es decir sin conversión para los propósitos de la divulgación, y de esta manera la reacción no puede llevarse a cabo por la persona versada en la materia y por lo tanto tampoco se divulga.

- 40 De esta manera, el problema planteado por la presente invención fue proporcionar un procedimiento novedoso por medio del cual pudieran obtenerse bifenílaminas con un alto rendimiento total y alta pureza sin el uso de catalizadores costosos de paladio y en condiciones de reacción preferidas industrialmente, especialmente con disolventes preferidos en la industria.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar bifenílamidas de la fórmula general (V) y a continuación, en una segunda etapa opcional, bifenílaminas de la fórmula general (I)



45

en la cual

R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo, flúor, cloro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>2</sup> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o -CH<sub>2</sub>-arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, y

X<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor o cloro,

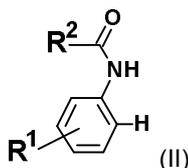
X<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor o cloro,

5 X<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor o cloro,

caracterizado porque

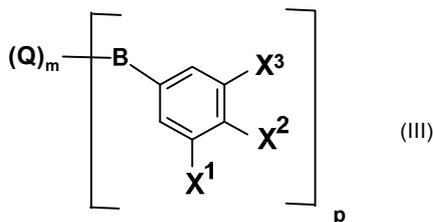
(1) en un primer paso

se hacen reaccionar anilidas de la fórmula (II)



10 en la cual  
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno tal como se definieron antes,

en un disolvente seleccionado del grupo que comprende N,N-dialquilalcanamidas, dimetoxietano (DME), metanol, éster etílico de ácido acético y agua así como mezclas de estos disolventes, con un compuesto orgánico de boro de la fórmula (III)



15 en la cual  
X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son cada uno tal como se definieron antes,  
y que se selecciona de uno de los siguientes grupos que consiste en:

(I) ácidos borónicos de la fórmula (III) en la cual

20 Q es un grupo hidroxilo,  
m es 2,  
p es 1,  
o los anhídridos, dímeros o trímeros de estos ácidos borónicos;

(II) derivados de ácido borónico de la fórmula (III) en la cual

25 Q es F, Cl, Br, I, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ariloxi de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>,  
m es 2,  
p es 1;

(III) ácidos borónicos de la fórmula (III) en la cual

30 Q es OH, F, Cl, Br, I, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ariloxi de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>,  
m es 1,  
p es 2;

(IV) ésteres borónicos cíclicos de la fórmula (III) en la cual

Q es un radical de alquildioxi de C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> el cual, conjuntamente con el átomo de boro al cual se enlaza, forma un anillo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente por uno o más radicales de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

m es 2,

5 p es 1;

(V) boronatos de la fórmula (III) en la cual

Q es OH, F, Cl, Br, I, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ariloxi de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>,

m es 3,

p es 1

10 y la carga negativa del anión boronato es compensada por un catión, preferentemente con cationes de metal y, además, el metal preferentemente se selecciona de metales de los grupos principales 1 y 2 y aluminio, hierro y cobre,

(VI) triarilboranos de la fórmula (III) en la cual

m es 0,

15 p es 3;

(VII) tetraarilboratos de la fórmula (IV) en la cual

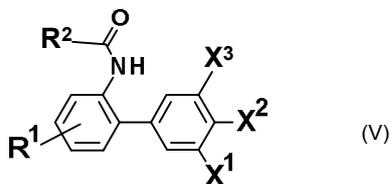
m es 0,

p es 4,

20 y la carga negativa del anión tetraarilborato es compensada por un catión, preferentemente por un catión de metal y, además, el catión se selecciona preferentemente de metales de los grupos principales 1 y 2 y aluminio, hierro y cobre,

25 en presencia de un sistema catalizador que consiste en un catalizador de rutenio, un activador, un agente oxidante y un triflato de metal, en el cual el activador se selecciona del grupo que comprende AgSbF<sub>6</sub>, KPF<sub>6</sub>, NaPF<sub>6</sub>, AgF y AgBF<sub>4</sub>, en el cual el agente oxidante es Ag<sub>2</sub>O, y en el cual el metal se selecciona preferentemente del grupo que comprende Li, Na, K, Mg, Ca, Mn, Fe, Co, Ni, Cu y Zn, más preferentemente del grupo que comprende Fe y Ni, y más preferentemente Fe. Preferentemente, Cu y Fe se encuentran cada uno en sus estados de oxidación más altos, mientras que todos los otros metales, excepto los metales alcalinos, se encuentran preferentemente en el estado de oxidación +II.

En una segunda etapa opcional, las anilidas de la fórmula (V), obtenidas de esta manera,



30 en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son cada uno tal como se definieron antes, se hidrolizan con ácido o base (retiro del grupo protector [-C(=O)R<sup>2</sup>] sobre el nitrógeno) mediante métodos conocidos de la química orgánica.

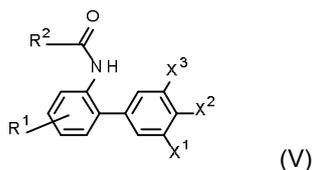
Preferentemente, el grupo protector sobre el nitrógeno se retira en la segunda etapa.

35 En una realización preferida, se usan ácidos borónicos como el componente de la fórmula (III), y más preferentemente Q = OH, m = 2 y p = 1.

Alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> abarca metilo, etilo, propilo e isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo y más preferentemente es metilo.

Alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> abarcan metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi y más preferentemente es metoxi.

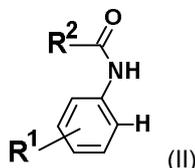
En una realización alternativa, se proporciona un procedimiento para preparar bifenilamidas de la fórmula general (V)



en la cual

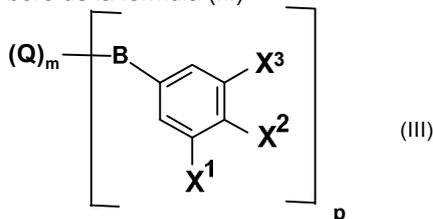
- 5 R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo, flúor, cloro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilitio de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 R<sup>2</sup> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o -CH<sub>2</sub>-arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, y  
 X<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor o cloro,  
 X<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor o cloro,  
 X<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor o cloro,

10 caracterizado porque  
 se hacen reaccionar anilidas de la fórmula (II)



en la cual

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno tal como se definieron antes,  
 con un compuesto orgánico de boro de la fórmula (III)



15

en la cual  
 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son cada uno tal como se definieron antes,

y el cual se selecciona de uno de los siguientes grupos que consisten en

- 20 (i) ácidos borónicos de la fórmula (III) en la cual  
 Q es un grupo hidroxilo,  
 m es 2,  
 p es 1,  
 o los anhídridos, dímeros o trímeros de estos ácidos borónicos;
- 25 (II) derivados de ácido borónico de la fórmula (III) en la cual  
 Q es F, Cl, Br, I, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ariloxi de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>,  
 m es 2,  
 p es 1;
- 30 (III) ácidos borónicos de la fórmula (III) en la cual  
 Q es OH, F, Cl, Br, I, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ariloxi de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>,  
 m es 1,  
 p es 2;
- 35 (IV) ésteres borónicos cíclicos de la fórmula (III) en la cual  
 Q es un radical alquilo-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-dioxi el cual conjuntamente con el átomo de boro al cual está enlazado forma un  
 anillo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más radicales de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 m es 2,  
 p es 1;
- 40 (V) boronatos de la fórmula (III) en la cual  
 Q es OH, F, Cl, Br, I, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ariloxi de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>,  
 m es 3,  
 p es 1  
 y la carga negativa del anión boronato se compensa por un catión,

(VI) triarilboranos de la fórmula (III) en la cual

m es 0,

p es 3;

(VII) tetraarilboratos de la fórmula (IV) en la cual

m es 0,

p es 4

y la carga negativa del anión tetraarilborato se compensa por un catión,

en presencia de un sistema catalítico que consiste en un catalizador de rutenio, un activador, un agente oxidante y un sulfato de metal,

en el cual el metal se selecciona preferentemente del grupo que comprende Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) Mg(II), Ca(II) y Al(III), más preferentemente del grupo que comprende Fe(II) y Cu(II), y de manera especialmente preferible Cu(II), en el cual

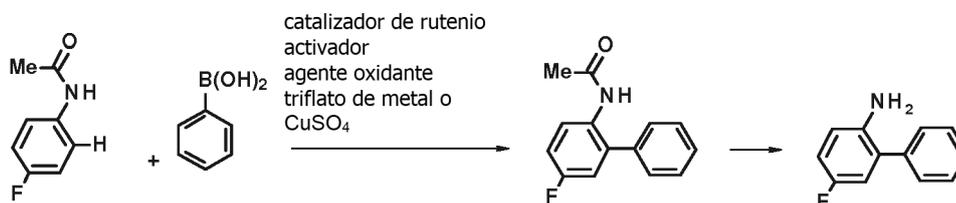
el activador se selecciona del grupo que comprende  $\text{AgSbF}_6$ ,  $\text{KPF}_6$ ,  $\text{NaPF}_6$ ,  $\text{AgF}$  y  $\text{AgBF}_4$ , y en el cual el agente oxidante es  $\text{Ag}_2\text{O}$ .

La ventaja de esta realización es que pueden usarse sulfatos mucho menos caros, los cuales son de esta manera de gran interés económico, solo con un rendimiento ligeramente reducido en comparación con los triflatos.

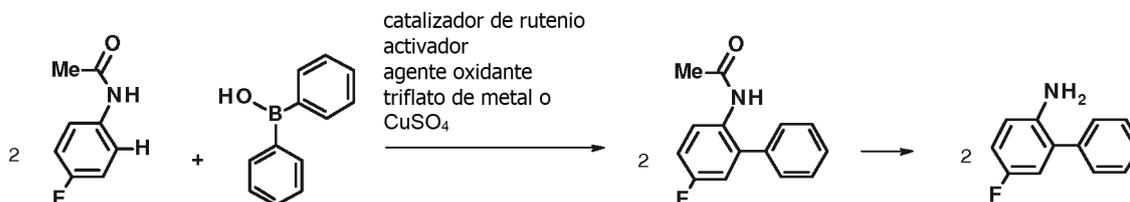
Mientras que las realizaciones alternativas difieren en el tipo de sal de metal mencionado antes, las especificaciones de la presente descripción aplican adicionalmente a los otros parámetros de reacción y co-reactantes. De esto se excluye el hecho de que THF también puede usarse como disolvente con buenos rendimientos en reacciones sin triflato de metal.

Por medio de esta secuencia de reacciones, es posible de manera sorprendente preparar bifenílaminas de la fórmula (I) con buenos rendimientos sin el uso de anilidas halogenadas, sin el uso de catalizadores de paladio costosos y en condiciones de reacción ventajosas en la industria, especialmente en términos de los disolventes utilizados que no tienen una tendencia a formar peróxidos a diferencia de los tetrahidrofuranos.

Si se usan N-(4-fluorofenil)acetamida y ácido fenilborónico como materiales de partida, el procedimiento de acuerdo con la invención puede ilustrarse a manera de ejemplo mediante el siguiente esquema de fórmula:



Si se usan N-(4-fluorofenil)acetamida y ácido fenilborónico, por ejemplo, como materiales de partida, el procedimiento de acuerdo con la invención puede ilustrarse a manera de ejemplo mediante el siguiente esquema de fórmula:



Los compuestos orgánicos de boro de la fórmula (III) son conocidos en teoría y pueden prepararse mediante métodos conocidos.

Se da preferencia a la realización del procedimiento de acuerdo con la invención en el que se usan materiales de partida en los que los radicales especificados se definen, cada uno, tal como sigue. Las definiciones preferidas, particularmente preferidas y muy particularmente preferidas aplican a todos los compuestos en los que se presentan los radicales respectivos:

$\text{R}^1$  es preferentemente hidrógeno, flúor y cloro.

$\text{R}^1$  es más preferentemente flúor o cloro, donde el sustituyente se encuentra preferentemente en la posición 3, 4 o 5, más preferentemente en la posición 4 o 5 y más preferentemente en la posición 5 [cf., por ejemplo, la fórmula (I)].

$\text{R}^1$  es más preferentemente flúor en las posiciones mencionadas antes, del modo más preferible en la posición 4.

En una realización alternativa,

R<sup>1</sup> es preferentemente trifluorometilo, donde trifluorometilo se encuentra preferentemente en la posición 4 o 5, más preferentemente en la posición 5, del compuesto respectivo.

En otra realización alternativa,

5 R<sup>1</sup> es preferentemente metoxi o metilto, preferentemente en la posición 4, 5 o 6, más preferentemente en la posición 5, del compuesto respectivo.

R<sup>2</sup> es preferentemente metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, fenilo o bencilo.

R<sup>2</sup> es más preferentemente metilo, fenilo o bencilo.

R<sup>2</sup> es más preferentemente metilo.

10 X<sup>1</sup> es preferentemente hidrógeno, metilo, flúor o cloro.

X<sup>1</sup> es más preferentemente flúor o cloro.

X<sup>1</sup> es más preferentemente cloro.

X<sup>2</sup> es preferentemente hidrógeno, metilo, flúor o cloro.

X<sup>2</sup> es más preferentemente flúor o cloro.

15 X<sup>2</sup> es más preferentemente cloro.

X<sup>3</sup> es preferentemente hidrógeno, metilo, flúor o cloro.

X<sup>3</sup> es más preferentemente flúor o cloro.

X<sup>3</sup> es más preferentemente cloro.

20 En una realización particularmente preferida, uno de los sustituyentes X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> es hidrógeno, pero de manera particularmente preferible los sustituyentes adyacentes no son ambos hidrógeno.

Realizaciones preferidas de compuestos de la fórmula (V) en el contexto de la presente invención son (los números para R<sup>1</sup> indican cada uno la posición):

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>
V1	H	Me	Cl	Cl	H
V2	H	Me	H	Cl	H
V3	F (4)	Me	Cl	Cl	H
V4	F (3)	Me	Cl	Cl	H
V5	F (5)	Me	Cl	Cl	H
V6	Cl (4)	Me	Cl	Cl	H
V7	Cl (3)	Me	Cl	Cl	H
V8	Cl (5)	Me	Cl	Cl	H
V9	Me (4)	Me	Cl	Cl	H
V10	Me (5)	Me	Cl	Cl	H
V11	F(4)	Me	Cl	Cl	Cl
V12	H	Me	H	H	H
V13	H	Me	F	F	F
V14	OH (5)	Me	H	H	H
V15	Et (5)	Me	H	H	H
V16	OMe (4)	Me	H	H	H
V17	H	Me	H	OMe	H
V18	H	Me	H	Me	H
V19	H	iPr	H	H	H
V20	H	tBu	H	H	H

Las anilidas de la fórmula (II) para uso como materiales de partida en la primera etapa en la realización del procedimiento de acuerdo con la invención son conocidas o pueden obtenerse mediante métodos conocidos.

25 La primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se realiza en presencia de un catalizador de rutenio. Los catalizadores de rutenio usados son, por ejemplo, complejos de rutenio tales como  $[\{RuCl_2(p\text{-cimeno})\}_2]$ ,

$[\{\text{RuCl}_2(\text{cumeno})\}_2]$ ,  $[\{\text{RuCl}_2(\text{benceno})\}_2]$ ,  $[\{\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{Me}_6)\}_2]$ ,  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}]$  ( $\text{Cp}^*$  = pentametilciclopentadienilo). Se prefiere usar  $[\{\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})\}_2]$ .

5 La cantidad de catalizador de rutenio puede variar dentro de límites amplios. Normalmente se usan cantidades de 0,1 a 20 por ciento molar del complejo correspondiente. Preferentemente se usa 1 a 10 por ciento molar del complejo correspondiente.

La primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se realiza en presencia de un activador que genera el catalizador realmente activo del complejo de rutenio usado. Tales activadores usados son  $\text{AgSbF}_6$ ,  $\text{KPF}_6$ ,  $\text{NaPF}_6$ ,  $\text{AgF}$ ,  $\text{AgBF}_4$ . Se prefiere usar  $\text{AgSbF}_6$ ,  $\text{AgBF}_4$  y  $\text{KPF}_6$ , particularmente se prefiere usar  $\text{AgSbF}_6$ .

10 El activador se usa en cantidades de 1 a 4 equivalentes molares con base en el complejo de rutenio. Se prefiere usar 1,5 a 3 equivalentes.

La primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se realiza en presencia de al menos un agente oxidante y el agente oxidante usado es preferentemente  $\text{Ag}_2\text{O}$ .

El agente oxidante se usa en cantidades de 0,5 a 2 equivalentes molares con base en la anilida de la fórmula (II). Se prefiere usar 1 a 2 equivalentes.

15 La primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se realiza en presencia de un triflato de metal o en presencia de sulfato de cobre(II). Los triflatos de metal usados son compuestos tales como triflato de cobre(II), triflato de manganeso(II), triflato de cobalto(II), triflato de níquel(II), triflato de zinc(II), triflato de hierro(II), triflato de hierro(III), triflato de litio, triflato de sodio, triflato de potasio, triflato de magnesio o triflato de calcio, por ejemplo. Se prefiere usar los compuestos mencionados antes, especialmente triflato de sodio, triflato de potasio, triflato de manganeso, triflato de zinc, triflato de níquel (II), triflato de hierro (II) y triflato de hierro (III). Muy particularmente se prefiere usar triflatos de hierro y triflato de níquel (II).

20 El triflato de metal (o sulfato de metal) se usa en cantidades de 1 a 4 equivalentes molares con base en el complejo de rutenio. Se prefiere usar 1,5 a 3 equivalentes.

25 La primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se realiza en disolventes o mezclas de disolventes seleccionados del grupo que comprende N,N-dialquilalcanamidas, por ejemplo N-metilpirrolidona (NMP), dimetilformamida (DMF) y dimetilacetamida (DMA), dimetoxietano (DME), metanol, acetato de etilo y agua, y mezclas de estos disolventes.

30 Los disolventes preferidos o mezclas de disolventes preferidos son aquellos seleccionados del grupo que comprende N,N-dialquilalcanamidas, y más preferentemente entre estas N-metilpirrolidona (NMP), dimetilformamida (DMF) y dimetilacetamida (DMA), y más preferentemente DMF, del modo más preferible DMF secado (almacenamiento sobre un tamiz molecular de 4 angstrom).

Desde un punto de vista ambiental, agua es un disolvente preferido que ha dado sorprendentemente el producto con un rendimiento relativamente bueno.

35 Para reacciones no activadas con triflato, en realizaciones alternativas igualmente es posible usar THF como disolvente con buenos rendimientos.

La primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención generalmente se realiza a temperaturas en el intervalo de 20°C a 200°C, preferentemente en el intervalo de 50°C a 150°C.

En la realización de la primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, generalmente se usa un exceso de compuesto orgánico de boro de la fórmula (III) por 1 mol de anilida de la fórmula (II).

40 La segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, es decir la eliminación del grupo protector  $[-\text{C}(=\text{O})\text{R}^2]$  sobre el nitrógeno, puede efectuarse en condiciones básicas o ácidas mediante métodos conocidos (cf., por ejemplo, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis Ed. 3, Nueva York, Wiley & Sons, 1999).

A menos que se indique algo diferente, ambas etapas del procedimiento de acuerdo con la invención se efectúan en términos generales bajo presión estándar. Sin embargo, también es posible operar a presión elevada o reducida.

45 En una realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, el disolvente es una N,N-dialquilalcanamida y el triflato se selecciona del grupo que comprende triflato de hierro (III) y triflato de níquel (II), más preferentemente triflato de hierro (III). Adicionalmente es preferible en esta combinación que el catalizador sea  $[\{\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})\}_2]$ . Aún más preferentemente, el activador es  $\text{AgSbF}_6$  y el agente oxidante es  $\text{Ag}_2\text{O}$ .

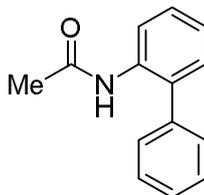
50 Las bifenilaminas de la fórmula (I) son productos intermedios valiosos para la preparación de ingredientes fungicidas activos (cf. WO 03/070705).

El procedimiento de acuerdo con la invención ha de ilustrarse mediante los ejemplos que siguen, sin limitarse a los mismos.

### Ejemplos de preparación

#### Ejemplo 1:

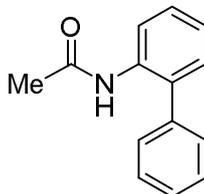
#### 5 N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida



10 En un recipiente de reacción cerrable, con los vapores atrapados, una suspensión que consiste en acetanilida (135 mg, 1,0 mmol),  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})_2]$  (30,6 mg, 5,0 mol%),  $\text{AgSbF}_6$  (68,7 mg, 0,2 mmol),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (232 mg, 1,0 mmol),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (72,3 mg, 0,2 mmol) y ácido fenilborónico (183 mg, 1,5 mmol) en DMF seco (3,0 ml) fue agitada en una atmósfera de nitrógeno a 110°C por 20 h. La mezcla de reacción se diluyó luego a temperatura ambiente con EtOAc (75 ml) y se filtró a través de Celite y gel de sílice, y se concentró el filtrado. El producto crudo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc: 7/3). 162 mg de N-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamida se obtuvieron como un sólido incoloro (77% de la teoría). P.f. = 113-115°C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51–7,30 (m, 6H), 7,24–7,13 (m, 3H), 1,98 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 168,2 ( $\text{C}_q$ ), 138,1 ( $\text{C}_q$ ), 134,6 ( $\text{C}_q$ ), 132,2 ( $\text{C}_q$ ), 130,0 (CH), 129,1 (CH), 129,0 (CH), 128,2 (CH), 127,9 (CH), 124,3 (CH), 121,7 (CH), 24,4 ( $\text{CH}_3$ ). IR (puro): 3284, 3230, 3054, 3027, 1658, 1531, 1433, 1301, 755, 741, 703, 662, 520  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI) m/z (intensidad relativa): 211 ( $[\text{M}^+]$  34), 169 (100), 139 (7), 115 (5), 43 (15). HR-MS (ESI) m/z calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$   $[\text{M}^+]$  211,0997, encontrado 211,0996.

#### Ejemplo 2: (comp.)

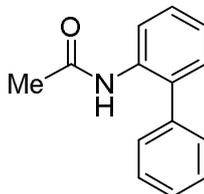
#### 20 N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida



El procedimiento fue tal como se describió en el ejemplo 1, excepto que la reacción fue llevada cabo en THF en lugar de en DMF. 116 mg de N-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamida se obtuvieron como un sólido incoloro (55% de la teoría).

#### Ejemplo 2a:

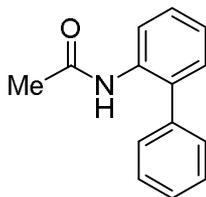
#### 25 N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida



El procedimiento fue tal como se describió en el ejemplo 1, excepto que la reacción fue llevada cabo en acetato de etilo en lugar de en DMF. N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida fue obtenida como un sólido incoloro (55% de la teoría).

#### Ejemplo 2b:

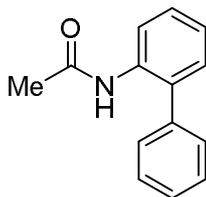
#### 30 N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida



El procedimiento fue tal como se describió en el ejemplo 1, excepto que la reacción fue llevada cabo en metanol en lugar de en DMF. N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida fue obtenida como un sólido incoloro (70% de la teoría).

**Ejemplo 2c:**

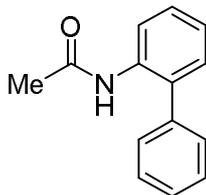
5 **N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida**



El procedimiento fue tal como se describió en el ejemplo 1, excepto que la reacción fue llevada cabo en dicloroetano en lugar de en DMF. N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida fue obtenida como un sólido incoloro (57% de la teoría).

**Ejemplo 2d:**

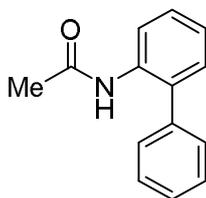
10 **N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida**



El procedimiento fue tal como se describió en el ejemplo 1, excepto que la reacción fue llevada cabo en agua en lugar de en DMF. N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida fue obtenida como un sólido incoloro (43% de la teoría).

**Ejemplo 2e:**

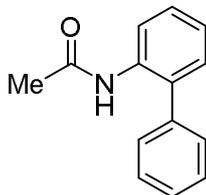
15 **N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida**



El procedimiento fue tal como se describió en el ejemplo 1, excepto que la reacción fue llevada cabo en DMA en lugar de en DMF. N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida fue obtenida como un sólido incoloro (46% de la teoría).

**Ejemplo 2f:**

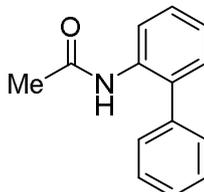
20 **N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida**



El procedimiento fue tal como se describió en el ejemplo 1, excepto que la reacción fue llevada cabo en DME en lugar de en DMF. N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida fue obtenida como un sólido incoloro (50% de la teoría).

**Ejemplo 2g:**

**N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida**

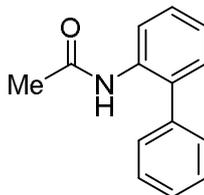


5

El procedimiento fue tal como se describió en el ejemplo 1, excepto que la reacción fue llevada cabo en una mezcla 1:1 de DMF y THF en lugar de en DMF. N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida fue obtenida como un sólido incoloro (65% de la teoría).

**Ejemplo 3a:**

10 **N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida**

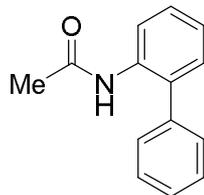


En un recipiente de reacción cerrable, con los vapores atrapados, una suspensión que consiste en

15 acetanilida (135 mg, 1,0 mmol),  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})_2]$  (30,6 mg, 5,0 mol%),  $\text{AgSbF}_6$  (68,7 mg, 0,2 mmol),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (232 mg, 1,0 mmol),  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  (101 mg, 0,2 mmol) y ácido fenilborónico (183 mg, 1,5 mmol) en DMF seco (3,0 ml) fue agitada en una atmósfera de nitrógeno a  $110^\circ\text{C}$  por 20 h. La mezcla de reacción se diluyó luego a temperatura ambiente con EtOAc (75 ml) y se filtró a través de Celite y gel de sílice, y se concentró el filtrado. El producto crudo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc: 7/3). 171 mg de N-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamida se obtuvieron como un sólido incoloro (81% de la teoría).

**Ejemplo 3b:**

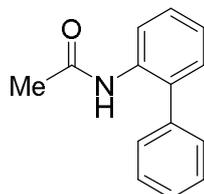
20 **N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida**



El procedimiento fue tal como se describió en el ejemplo 3a, excepto que la reacción fue llevada cabo en THF en lugar de en DMF. N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida fue obtenida con un rendimiento de 56% de la teoría.

**Ejemplo 4:**

25 **N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida**

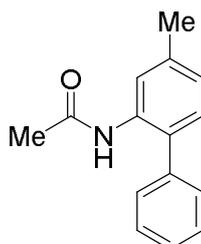


En un recipiente de reacción cerrable, con los vapores atrapados, una suspensión que consiste en

5 acetanilida (135 mg, 1,0 mmol),  $[\{\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})\}_2]$  (30,6 mg, 5,0 mol%),  $\text{AgSbF}_6$  (68,7 mg, 0,2 mmol),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (232 mg, 1,0 mmol),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (72,3 mg, 0,2 mmol) y ácido difenilborónico (137 mg, 0,75 mmol) en DMF seco (3,0 ml) fue agitada en una atmósfera de nitrógeno a 110°C por 20 h. La mezcla de reacción se diluyó luego a temperatura ambiente con EtOAc (75 ml) y se filtró a través de Celite y gel de sílice, y se concentró el filtrado. El producto crudo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc: 7/3). 84,4 mg de N-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamida se obtuvieron como un sólido incoloro (40% de la teoría).

#### Ejemplo 5:

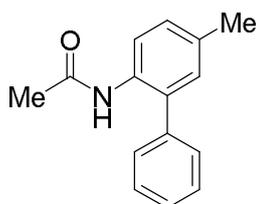
##### N-(4-Metil-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida



10 En un recipiente de reacción cerrable, con los vapores atrapados, una suspensión que consiste en N-(m-tolil)acetamida (149 mg, 1,0 mmol),  $[\{\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})\}_2]$  (30,6 mg, 5,0 mol%),  $\text{AgSbF}_6$  (68,7 mg, 0,2 mmol),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (232 mg, 1,0 mmol),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (72,3 mg, 0,2 mmol) y ácido fenilborónico (183 mg, 1,5 mmol) en DMF seco (3,0 ml) fue agitada en una atmósfera de nitrógeno a 110°C por 20 h. La mezcla de reacción se diluyó luego a temperatura ambiente con EtOAc (75 ml) y se filtró a través de Celite y gel de sílice, y se concentró el filtrado. El producto crudo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc: 7/3). 175 mg de N-(4-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida se obtuvieron como un sólido incoloro (78% de la teoría). P.f. = 139-141°C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 8,04 (s, 1H), 7,50–7,28 (m, 5H), 7,21–7,08 (m, 2H), 6,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  = 168,0 ( $\text{C}_q$ ), 138,3 ( $\text{C}_q$ ), 138,1 ( $\text{C}_q$ ), 134,3 ( $\text{C}_q$ ), 129,7 (CH), 129,4 ( $\text{C}_q$ ), 129,2 (CH), 128,9 (CH), 127,6 (CH), 125,1 (CH), 122,2 (CH), 24,6 ( $\text{CH}_3$ ), 21,5 ( $\text{CH}_3$ ). IR (puro): 3224, 3029, 2916, 1652, 1539, 1476, 1412, 1297, 820, 763, 724, 700, 611, 524  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI) m/z (intensidad relativa): 225 ( $[\text{M}^+]$  54), 183 (100), 167 (30), 43 (20). HR-MS (ESI) m/z calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$  [ $\text{M}^+$ ] 225,1154, encontrado 225,1159.

#### Ejemplo 6:

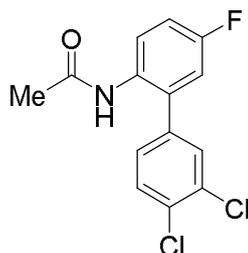
##### N-(5-Metil-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida



25 En un recipiente de reacción cerrable, con los vapores atrapados, una suspensión que consiste en N-(p-tolil)acetamida (149 mg, 1,0 mmol),  $[\{\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})\}_2]$  (30,6 mg, 5,0 mol%),  $\text{AgSbF}_6$  (68,7 mg, 0,2 mmol),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (232 mg, 1,0 mmol),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (72,3 mg, 0,2 mmol) y ácido fenilborónico (183 mg, 1,5 mmol) en DMF seco (3,0 ml) fue agitada en una atmósfera de nitrógeno a 110°C por 20 h. La mezcla de reacción se diluyó luego a temperatura ambiente con EtOAc (75 ml) y se filtró a través de Celite y gel de sílice, y se concentró el filtrado. El producto crudo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc: 7/3). 178 mg de N-(5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida se obtuvieron como un sólido incoloro (79% de la teoría). P.f. = 107-109°C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50–7,31 (m, 5H), 7,16 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,04 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta$  = 168,0 ( $\text{C}_q$ ), 138,3 ( $\text{C}_q$ ), 134,0 ( $\text{C}_q$ ), 132,3 ( $\text{C}_q$ ), 132,0 ( $\text{C}_q$ ), 131,0 (CH), 129,1 (CH), 128,9 (CH), 128,8 (CH), 127,7 (CH), 121,9 (CH), 24,5 ( $\text{CH}_3$ ), 20,9 ( $\text{CH}_3$ ). IR (puro): 3235, 3057, 3029, 2922, 1655, 1524, 1505, 1488, 1366, 761, 734, 691, 603, 580  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI) m/z (intensidad relativa): 225 ( $[\text{M}^+]$  54), 183 (100), 167 (18), 43 (22). HR-MS (ESI) m/z calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$  [ $\text{M}^+$ ] 225,1154, encontrado 225,1154.

#### Ejemplo 7:

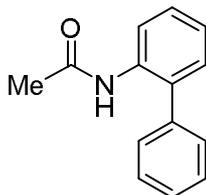
##### N-(3',4'-Dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida



5 En un recipiente de reacción cerrable, con los vapores atrapados, una suspensión que consiste en N-(4-fluorofenil)acetamida (153 mg, 1,0 mmol),  $[\{\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})\}_2]$  (30,6 mg, 5,0 mol%),  $\text{AgSbF}_6$  (68,7 mg, 0,2 mmol),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (232 mg, 1,0 mmol),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (72,3 mg, 0,2 mmol) y ácido 3,4-diclorofenilborónico (286 mg, 1,5 mmol) en DMF seco (3,0 ml) fue agitada en una atmósfera de nitrógeno a 110°C por 20 h. La mezcla de reacción se diluyó luego a temperatura ambiente con EtOAc (75 ml) y se filtró a través de Celite y gel de sílice, y se concentró el filtrado. El producto crudo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc: 7/3). 188 mg de N-(3',4'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida se obtuvieron como un sólido incoloro (63% de la teoría). P.f. = 146-148°C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 8,02–7,94 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,12–7,01 (m, 1H), 6,96–6,93 (m, 2H), 2,02 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 168,5 (Cq), 159,5 (Cq,  $J_{\text{C-F}}$  = 246,4 Hz), 137,2 (Cq,  $J_{\text{C-F}}$  = 1,6 Hz), 133,3 (Cq), 133,0 (Cq,  $J_{\text{C-F}}$  = 7,6 Hz), 132,8 (Cq), 131,0 (CH), 130,9 (CH), 130,4 (Cq,  $J_{\text{C-F}}$  = 2,7 Hz), 128,2 (CH), 125,4 (CH,  $J_{\text{C-F}}$  = 8,0 Hz), 116,5 (CH,  $J_{\text{C-F}}$  = 23,2 Hz), 115,7 (CH,  $J_{\text{C-F}}$  = 21,9 Hz), 24,2 (CH3). RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 116,6 (s). IR (puro): 3242, 3190, 1652, 1529, 1472, 1371, 1183, 863, 823, 702, 685, 607, 501  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI) m/z (intensidad relativa): 297 ( $[\text{M}^+]$  48), 255 (100), 219 (40), 185 (52), 157 (17), 43 (60). HR-MS (ESI) m/z calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{FNO}$   $[\text{M}^+]$  297,0123, encontrado 297,0128.

#### Ejemplo 8:

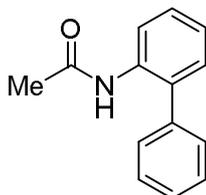
##### N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida



20 En un recipiente de reacción cerrable, con los vapores atrapados, una suspensión que consiste en acetanilida (135 mg, 1,0 mmol),  $[\{\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})\}_2]$  (30,6 mg, 5,0 mol%),  $\text{AgSbF}_6$  (68,7 mg, 0,2 mmol),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (232 mg, 1,0 mmol),  $\text{Na}(\text{OTf})$  (34,4 mg, 0,2 mmol) y ácido fenilborónico (183 mg, 1,5 mmol) en DMF seco (3,0 ml) fue agitada en una atmósfera de nitrógeno a 110°C por 20 h. La mezcla de reacción se diluyó luego a temperatura ambiente con EtOAc (75 ml) y se filtró a través de Celite y gel de sílice, y se concentró el filtrado. De acuerdo con análisis de RMN, el producto crudo obtenido de esta manera contenía 65% de la teoría de N-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamida.

#### Ejemplo 9:

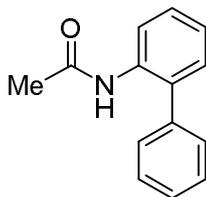
##### N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida



30 El procedimiento fue tal como se describió en el ejemplo 8, excepto que la reacción fue llevada cabo en presencia de 0,2 mmol de  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  en lugar de  $\text{Na}(\text{OTf})$ . N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida fue obtenida con un rendimiento de 74% de la teoría.

#### Ejemplo 10:

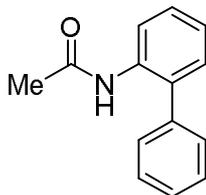
##### N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida



El procedimiento fue tal como se describió en el ejemplo 8, excepto que la reacción fue llevada cabo en presencia de 0,2 mmol de  $Mn(OTf)_2$  en lugar de  $NaOTf$ . N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida fue obtenida con un rendimiento de 76% de la teoría.

5 **Ejemplo 11:**

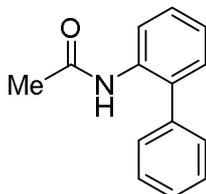
**N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida**



10 El procedimiento fue tal como se describió en el ejemplo 8, excepto que la reacción fue llevada cabo en presencia de 0,2 mmol de  $Ni(OTf)_2$  en lugar de  $NaOTf$ . N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida fue obtenida con un rendimiento de 82% de la teoría.

**Ejemplo 12:**

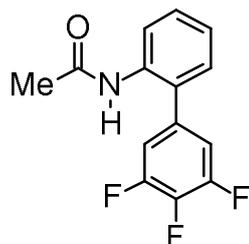
**N-([1,1'-Bifenil]-2-il)acetamida**



15 En un recipiente de reacción cerrable, con los vapores atrapados, una suspensión que consiste en acetanilida (135 mg, 1,0 mmol),  $[RuCl_2(p\text{-cimeno})_2]$  (30,6 mg, 5,0 mol%),  $AgSbF_6$  (68,7 mg, 0,2 mmol),  $Ag_2O$  (232 mg, 1,0 mmol),  $CuSO_4$  (31,9 mg, 0,2 mmol) y ácido fenilborónico (183 mg, 1,5 mmol) en DMF seco (3,0 ml) fue agitada en una atmósfera de nitrógeno a 110°C por 20 h. La mezcla de reacción se diluyó luego a temperatura ambiente con EtOAc (75 ml) y se filtró a través de Celite y gel de sílice, y se concentró el filtrado. El producto crudo obtenido de esta  
20 manera se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc: 7/3). 91 mg de N-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamida se obtuvieron como un sólido incoloro (43% de la teoría).

**Ejemplo 13:**

**N-(3',4',5'-Trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida**

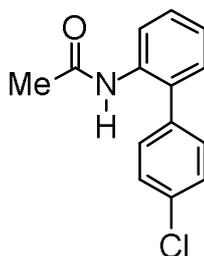


25 En un recipiente de reacción cerrable, con los vapores atrapados, una suspensión que consiste en acetanilida (135 mg, 1,0 mmol),  $[RuCl_2(p\text{-cimeno})_2]$  (30,6 mg, 5,0 mol%),  $AgSbF_6$  (68,7 mg, 0,2 mmol),  $Ag_2O$  (232 mg, 1,0 mmol),  $Cu(OTf)_2$  (72,3 mg, 0,2 mmol) y ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico (264 mg, 1,5 mmol) en DMF seco (3,0 ml) fue agitada en una atmósfera de nitrógeno a 110°C por 20 h. La mezcla de reacción se diluyó luego a temperatura

ambiente con EtOAc (75 ml) y se filtró a través de Celite y gel de sílice, y se concentró el filtrado. El producto crudo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc: 7/3). 180 mg de N-(3',4',5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida se obtuvieron como un sólido incoloro (68% de la teoría). P.f. = 140-141°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 8,5, 5,9, 3,1 Hz, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,06-6,97 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 2,07 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ = 168,1 (C<sub>q</sub>), 151,39 (ddd, J<sub>C-F</sub> = 251,6, 10,0, 4,2 Hz) (C<sub>q</sub>), 139,5 (dt, J<sub>C-F</sub> = 253,1, 15,0 Hz) (C<sub>q</sub>), 134,5 (C<sub>q</sub>), 134,5 (C<sub>q</sub>), 130,5 (C<sub>q</sub>), 129,8 (CH), 129,5 (CH), 125,1 (CH), 123,3 (CH), 113,5 (dd, J<sub>C-F</sub> = 16,1, 5,4 Hz) (CH), 24,3 (CH<sub>3</sub>). RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -132,8-133,0 (m), -161,0 (tt, J<sub>C-F</sub> = 20,6, 6,5 Hz). IR (puro): 3263, 3040, 2934, 2864, 1660, 1526, 1483, 1417, 1359, 1278, 1241, 1036, 872, 857, 762, 695, 669, 634, 606, 547, 465 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) m/z (intensidad relativa): 265 ([M<sup>+</sup>] 29), 223 (100), 203 (16), 175 (5), 169 (5), 84 (6), 43 (41). HR-MS (ESI) m/z calculada para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO [M<sup>+</sup>] 265,0714, encontrado 265,0718.

#### Ejemplo 14:

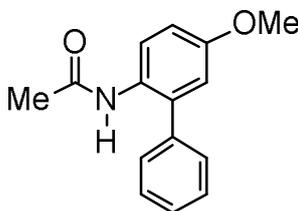
##### N-(4'-Cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida



En un recipiente de reacción cerrable, con los vapores atrapados, una suspensión que consiste en acetanilida (135 mg, 1,0 mmol), [{RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)}<sub>2</sub>] (30,6 mg, 5,0 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (68,7 mg, 0,2 mmol), Ag<sub>2</sub>O (232 mg, 1,0 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (72,3 mg, 0,2 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (234 mg, 1,5 mmol) en DMF seco (3,0 ml) fue agitada en una atmósfera de nitrógeno a 110°C por 20 h. La mezcla de reacción se diluyó luego a temperatura ambiente con EtOAc (75 ml) y se filtró a través de Celite y gel de sílice, y se concentró el filtrado. El producto crudo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc: 7/3). 172 mg de N-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida se obtuvieron como un sólido incoloro (70% de la teoría). P.f. = 114-116°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 2,01 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ = 168,1 (C<sub>q</sub>), 136,5 (C<sub>q</sub>), 134,4 (C<sub>q</sub>), 134,0 (C<sub>q</sub>), 131,3 (C<sub>q</sub>), 130,5 (CH), 129,9 (CH), 129,1 (CH), 128,6 (CH), 124,6 (CH), 122,2 (CH), 24,6 (CH<sub>3</sub>). IR (puro): 3247, 3031, 2924, 2854, 1635, 1527, 1369, 1283, 1086, 828, 756, 607, 530, 489 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) m/z (intensidad relativa): 245 ([M<sup>+</sup>] 35), 203 (100), 167 (43), 139 (12), 84 (17), 43 (36). HR-MS (ESI) m/z calculada para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClNO [M<sup>+</sup>] 245,0607, encontrado 245,0599.

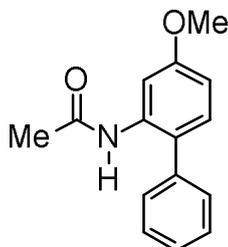
#### Ejemplo 15:

##### N-(5-Metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida

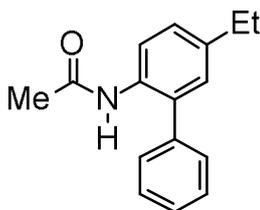


En un recipiente de reacción cerrable, con los vapores atrapados, una suspensión que consiste en 4-metoxiacetanilida (165 mg, 1,0 mmol), [{RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)}<sub>2</sub>] (30,6 mg, 5,0 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (68,7 mg, 0,2 mmol), Ag<sub>2</sub>O (232 mg, 1,0 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (72,3 mg, 0,2 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (234 mg, 1,5 mmol) en DMF seco (3,0 ml) fue agitada en una atmósfera de nitrógeno a 110°C por 20 h. La mezcla de reacción se diluyó luego a temperatura ambiente con EtOAc (75 ml) y se filtró a través de Celite y gel de sílice, y se concentró el filtrado. El producto crudo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc: 7/3). 183 mg de N-(5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida se obtuvieron como un sólido incoloro (76% de la teoría). P.f. = 112-114°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,50-7,28 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ = 168,2 (C<sub>q</sub>), 156,3 (C<sub>q</sub>), 138,1 (C<sub>q</sub>), 134,7 (C<sub>q</sub>), 128,9 (CH), 128,8 (CH), 127,8 (CH), 127,6 (C<sub>q</sub>), 124,3 (CH), 115,3 (CH), 113,3 (CH), 55,5 (CH<sub>3</sub>), 24,2 (CH<sub>3</sub>).

IR (puro): 3263, 3058, 2969, 2939, 2838, 1664, 1480, 1270, 1207, 1178, 1033, 701, 599, 512  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI) m/z (intensidad relativa): 241 ( $[\text{M}^+]$  71), 199 (76), 184 (100), 154 (21), 128 (11), 43 (34). HR-MS (ESI) m/z calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$   $[\text{M}^+]$  241,1103, encontrado 241,1106.

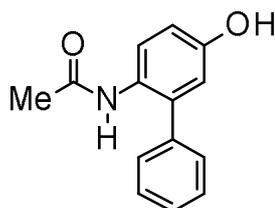
**Ejemplo 16:**5 **N-(4-Metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida**

10 En un recipiente de reacción cerrable, con los vapores atrapados, una suspensión que consiste en 3-metoxiacetanilida (165 mg, 1,0 mmol),  $[\{\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})\}_2]$  (30,6 mg, 5,0 mol%),  $\text{AgSbF}_6$  (68,7 mg, 0,2 mmol),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (232 mg, 1,0 mmol),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (72,3 mg, 0,2 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (234 mg, 1,5 mmol) en DMF seco (3,0 ml) fue agitada en una atmósfera de nitrógeno a  $110^\circ\text{C}$  por 20 h. La mezcla de reacción se diluyó luego a temperatura ambiente con EtOAc (75 ml) y se filtró a través de Celite y gel de sílice, y se concentró el filtrado. El producto crudo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc: 7/3). 174 mg de N-(4-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida se obtuvieron como un sólido incoloro (72% de la teoría). P.f. =  $91\text{--}93^\circ\text{C}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,49–7,42 (m, 2H), 7,40–7,36 (m, 1H), 7,35–7,32 (m, 1H), 7,32–7,29 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta$  = 168,1 ( $\text{C}_q$ ), 159,4 ( $\text{C}_q$ ), 137,9 ( $\text{C}_q$ ), 135,6 ( $\text{C}_q$ ), 130,6 (CH), 129,3 (CH), 129,0 (CH), 127,6 (CH), 124,2 ( $\text{C}_q$ ), 110,5 (CH), 106,2 (CH), 55,5 ( $\text{CH}_3$ ), 24,8 ( $\text{CH}_3$ ). IR (puro): 3415, 3241, 3033, 2953, 2831, 1652, 1309, 1233, 762, 724, 698, 621, 525  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI) m/z (intensidad relativa): 241 ( $[\text{M}^+]$  74), 199 (100), 170 (16), 156 (19), 84 (9), 43 (34). HR-MS (ESI) m/z calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$   $[\text{M}^+]$  241,1103, encontrado 241,1107.

20 **Ejemplo 17:****N-(5-Etil-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida**

25 En un recipiente de reacción cerrable, con los vapores atrapados, una suspensión que consiste en 4-etilacetanilida (163 mg, 1,0 mmol),  $[\{\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})\}_2]$  (30,6 mg, 5,0 mol%),  $\text{AgSbF}_6$  (68,7 mg, 0,2 mmol),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (232 mg, 1,0 mmol),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (72,3 mg, 0,2 mmol) y ácido fenilborónico (183 mg, 1,5 mmol) en DMF seco (3,0 ml) fue agitada en una atmósfera de nitrógeno a  $110^\circ\text{C}$  por 20 h. La mezcla de reacción se diluyó luego a temperatura ambiente con EtOAc (75 ml) y se filtró a través de Celite y gel de sílice, y se concentró el filtrado. El producto crudo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc: 7/3). 151 mg de N-(5-etil-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida se obtuvieron como un sólido incoloro (63% de la teoría). P.f. =  $64\text{--}65^\circ\text{C}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54–7,31 (m, 5H), 7,20 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 2,65 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta$  = 168,0 ( $\text{C}_q$ ), 140,3 ( $\text{C}_q$ ), 138,3 ( $\text{C}_q$ ), 132,5 ( $\text{C}_q$ ), 132,1 ( $\text{C}_q$ ), 129,3 (CH), 129,0 (CH), 128,8 (CH), 127,6 (CH), 127,5 (CH), 122,2 (CH), 28,3 ( $\text{CH}_2$ ), 24,4 ( $\text{CH}_3$ ), 15,6 ( $\text{CH}_3$ ). IR (puro): 3424, 3267, 3027, 2964, 2930, 2871, 1659, 1513, 1487, 1410, 1368, 1297, 767, 699, 509  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI) m/z (intensidad relativa): 239 ( $[\text{M}^+]$  58), 197 (58), 182 (100), 180 (19), 167 (16), 43 (37). HR-MS (ESI) m/z calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$   $[\text{M}^+]$  239,1310, encontrado 239,1306.

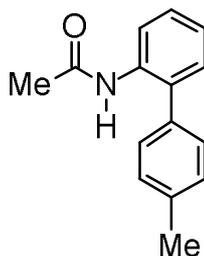
**Ejemplo 18:****N-(5-Hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida**



En un recipiente de reacción cerrable, con los vapores atrapados, una suspensión que consiste en 4-hidroxiacetanilida (151 mg, 1,0 mmol),  $[\{\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})\}_2]$  (30,6 mg, 5,0 mol%),  $\text{AgSbF}_6$  (68,7 mg, 0,2 mmol),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (232 mg, 1,0 mmol),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (72,3 mg, 0,2 mmol) y ácido fenilborónico (183 mg, 1,5 mmol) en DMF seco (3,0 ml) fue agitada en una atmósfera de nitrógeno a 110°C por 20 h. La mezcla de reacción se diluyó luego a temperatura ambiente con EtOAc (75 ml) y se filtró a través de Celite y gel de sílice, y se concentró el filtrado. El producto crudo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc: 7/3). 157 mg de N-(5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida se obtuvieron como un sólido incoloro (69% de la teoría). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7,59 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43–7,32 (m, 3H), 7,30–7,24 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,73–6,67 (m, 2H), 1,99 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta$  = 169,7 ( $\text{C}_q$ ), 154,1 ( $\text{C}_q$ ), 138,1 ( $\text{C}_q$ ), 136,1 ( $\text{C}_q$ ), 128,8 (CH), 128,6 (CH), 127,6 (CH), 126,0 ( $\text{C}_q$ ), 125,7 (CH), 117,1 (CH), 115,3 (CH), 23,9 ( $\text{CH}_3$ ). IR (puro): 3268, 3057, 2959, 2926, 2795, 1524, 1488, 1433, 1299, 1199, 726, 699, 646, 506  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI) m/z (intensidad relativa): 227 ( $[\text{M}^+]$  44), 185 (100), 154 (11), 43 (14). HR-MS (ESI) m/z calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$   $[\text{M}^+]$  227,0946, encontrado 227,0945.

#### Ejemplo 19:

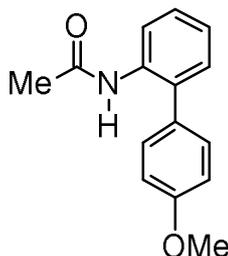
#### 15 N-(4'-Metil-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida



En un recipiente de reacción cerrable, con los vapores atrapados, una suspensión que consiste en acetanilida (135 mg, 1,0 mmol),  $[\{\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})\}_2]$  (30,6 mg, 5,0 % molar),  $\text{AgSbF}_6$  (68,7 mg, 0,2 mmol),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (232 mg, 1,0 mmol),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (72,3 mg, 0,2 mmol) y ácido 4-metilfenilborónico (204 mg, 1,5 mmol) en DMF seco (3,0 ml) fue agitada en una atmósfera de nitrógeno a 110°C por 20 h. La mezcla de reacción se diluyó luego a temperatura ambiente con EtOAc (75 ml) y se filtró a través de Celite y gel de sílice, y se concentró el filtrado. El producto crudo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc: 7/3). 185 mg de N-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida se obtuvieron como un sólido incoloro (82% de la teoría). P.f. = 106-108°C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44–7,06 (m, 8H), 2,41 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta$  = 168,0 ( $\text{C}_q$ ), 137,6 ( $\text{C}_q$ ), 135,0 ( $\text{C}_q$ ), 134,6 ( $\text{C}_q$ ), 132,0 ( $\text{C}_q$ ), 130,0 (CH), 129,7 (CH), 128,9 (CH), 128,1 (CH), 124,1 (CH), 121,4 (CH), 24,6 ( $\text{CH}_3$ ), 21,2 ( $\text{CH}_3$ ). IR (puro): 3340, 2956, 2921, 2853, 1515, 1442, 1282, 817, 756, 680, 598, 522, 488  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI) m/z (intensidad relativa): 225 ( $[\text{M}^+]$  55), 183 (100), 167 (37), 43 (26). HR-MS (ESI) m/z calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$   $[\text{M}^+]$  225,1154, encontrado 225,1149.

#### Ejemplo 20

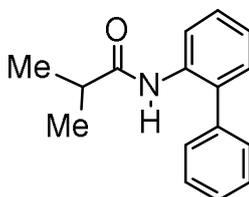
#### 30 N-(4'-Metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida



En un recipiente de reacción cerrable, con los vapores atrapados, una suspensión que consiste en acetanilida (135 mg, 1,0 mmol),  $[\{\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})\}_2]$  (30,6 mg, 5,0 % molar),  $\text{AgSbF}_6$  (68,7 mg, 0,2 mmol),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (232 mg, 1,0 mmol),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (72,3 mg, 0,2 mmol) y ácido 4-metoxifenilborónico (228 mg, 1,5 mmol) en DMF seco (3,0 ml) fue agitada en una atmósfera de nitrógeno a 110°C por 20 h. La mezcla de reacción se diluyó luego a temperatura ambiente con EtOAc (75 ml) y se filtró a través de Celite y gel de sílice, y se concentró el filtrado. El producto crudo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc: 7/3). 200 mg de N-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida se obtuvieron como un sólido incoloro (83% de la teoría). P.f. = 135-137°C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34–7,24 (m, 3H), 7,23–7,09 (m, 3H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta$  = 168,3 ( $\text{C}_q$ ), 159,3 ( $\text{C}_q$ ), 134,8 ( $\text{C}_q$ ), 132,0 ( $\text{C}_q$ ), 130,3 (CH), 130,2 ( $\text{C}_q$ ), 130,1 (CH), 128,0 (CH), 124,3 (CH), 121,6 (CH), 114,4 (CH), 55,2 ( $\text{CH}_3$ ), 24,4 ( $\text{CH}_3$ ). IR (puro): 3351, 3012, 2921, 2842, 1690, 1602, 1512, 1439, 1362, 1294, 1239, 1175, 1031, 832, 800, 770, 663, 581, 560, 534  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI) m/z (intensidad relativa): 241 ( $[\text{M}^+]$  54), 199 (100), 184 (37), 154 (24), 128 (12), 43 (30). HR-MS (ESI) m/z calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$   $[\text{M}^+]$  241,1103, encontrado 241,1110.

### Ejemplo 21

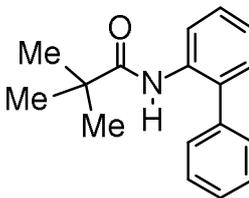
#### 15 N-(Bifenil-2-il)-2-metilpropanamida



En un recipiente de reacción cerrable, con los vapores atrapados, una suspensión que consiste en 2-metil-N-fenilpropanamida (163 mg, 1,0 mmol),  $[\{\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})\}_2]$  (30,6 mg, 5,0 % molar),  $\text{AgSbF}_6$  (68,7 mg, 0,2 mmol),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (232 mg, 1,0 mmol),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (72,3 mg, 0,2 mmol) y ácido fenilborónico (183 mg, 1,5 mmol) en DMF seco (3,0 ml) fue agitada en una atmósfera de nitrógeno a 110°C por 20 h. La mezcla de reacción se diluyó luego a temperatura ambiente con EtOAc (75 ml) y se filtró a través de Celite y gel de sílice, y se concentró el filtrado. El producto crudo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc: 7/3). 131 mg de N-(bifenil-2-il)-2-metilpropanamida se obtuvieron como un sólido incoloro (55% de la teoría). P.f. = 126-128°C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 8,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,54–7,33 (m, 6H), 7,28–7,13 (m, 3H), 2,4 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,2 (d, J = 6,8 Hz, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta$  = 174,8 ( $\text{C}_q$ ), 138,1 ( $\text{C}_q$ ), 134,9 ( $\text{C}_q$ ), 132,1 ( $\text{C}_q$ ), 129,9 (CH), 129,3 (CH), 129,0 (CH), 128,4 (CH), 128,0 (CH), 124,0 (CH), 121,3 (CH), 36,7 (CH), 19,3 ( $\text{CH}_3$ ). IR (puro): 3218, 2964, 1649, 1520, 1480, 1239, 1203, 1099, 776, 748, 726, 702, 542  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI) m/z (intensidad relativa): 239 ( $[\text{M}^+]$  29), 169 (100), 71 (6), 43 (30). HR-MS (ESI) m/z calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$   $[\text{M}^+]$  239,1310, encontrado 239,1314.

### Ejemplo 22

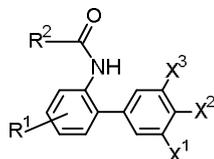
#### 30 N-(Bifenil-2-il)-2,2-dimetilpropanamida



En un recipiente de reacción cerrable, con los vapores atrapados, una suspensión que consiste en 2,2-dimetil-N-fenilpropanamida (177 mg, 1,0 mmol),  $[\{\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})\}_2]$  (30,6 mg, 5,0 % molar),  $\text{AgSbF}_6$  (68,7 mg, 0,2 mmol),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (232 mg, 1,0 mmol),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (72,3 mg, 0,2 mmol) y ácido fenilborónico (183 mg, 1,5 mmol) en DMF seco (3,0 ml) fue agitada en una atmósfera de nitrógeno a 110°C por 20 h. La mezcla de reacción se diluyó luego a temperatura ambiente con EtOAc (75 ml) y se filtró a través de Celite y gel de sílice, y se concentró el filtrado. El producto crudo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc: 7/3). 114 mg de N-(bifenil-2-il)-2,2-dimetilpropanamida se obtuvieron como un sólido incoloro (45% de la teoría). P.f. = 68-69°C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 8,37 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,54–7,33 (m, 7H), 7,24 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 1,09 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta$  = 176,1 ( $\text{C}_q$ ), 138,0 ( $\text{C}_q$ ), 135,0 ( $\text{C}_q$ ), 132,0 ( $\text{C}_q$ ), 129,6 (CH), 129,2 (CH), 128,9 (CH), 128,4 (CH), 127,9 (CH), 123,8 (CH), 120,8 (CH), 39,8 ( $\text{C}_q$ ), 27,4 ( $\text{CH}_3$ ). IR (puro): 3259, 3056, 2970, 2904, 2868, 1646, 1503, 1477, 771, 743, 700, 647  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI) m/z (intensidad relativa): 253 ( $[\text{M}^+]$  53), 169 (60), 57 (100), 41 (17). HR-MS (ESI) m/z calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$   $[\text{M}^+]$  253,1467, encontrado 253,1472.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar bifenilamidas de la fórmula general (V)



(V)

5 en la cual

R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo, flúor, cloro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>2</sup> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o -CH<sub>2</sub>-arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, y

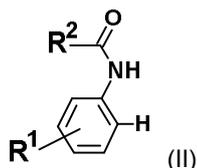
X<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor o cloro,

10 X<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor o cloro,

X<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor o cloro,

**caracterizado porque**

se hacen reaccionar anilidas de la fórmula (II)



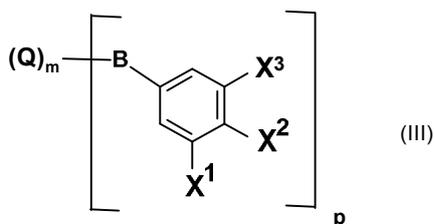
(II)

15 en la cual

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno tal como se definieron antes,

en un disolvente seleccionado del grupo que comprende N,N-dialquilalcanamidas, dimetoxietano (DME), metanol, éster etílico de ácido acético y agua así como mezclas de estos disolventes,

con un compuesto orgánico de boro de la fórmula (III)



(III)

20 en la cual

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son cada uno tal como se definieron antes,

y el cual se selecciona de uno de los siguientes grupos que consisten en

25 (I) ácidos borónicos de la fórmula (III) en la cual

Q es un grupo hidroxilo,

m es 2,

p es 1,

o los anhídridos, dímeros o trímeros de estos ácidos borónicos;

30 (II) derivados de ácido borónico de la fórmula (III) en la cual

Q es F, Cl, Br, I, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ariloxi de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>,

m es 2,

p es 1;

35 (III) ácidos borónicos de la fórmula (III) en la cual

Q es OH, F, Cl, Br, I, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ariloxi de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>,

m es 1,

p es 2;

(IV) ésteres borónicos cíclicos de la fórmula (III) en la cual

Q es un radical alquil-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-dioxi el cual conjuntamente con el átomo de boro al cual está enlazado forma un anillo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más radicales de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

40 m es 2,

p es 1;

(V) boronatos de la fórmula (III) en la cual

Q es OH, F, Cl, Br, I, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ariloxi de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>,

m es 3,

p es 1

y la carga negativa del anión boronato se compensa por un catión,

(VI) triarilboranos de la fórmula (III) en la cual

m es 0,

p es 3;

(VII) tetraarilboratos de la fórmula (IV) en la cual

m es 0,

p es 4

y la carga negativa del anión tetraarilborato se compensa por un catión,

en presencia de un sistema catalizador que consiste en un catalizador de rutenio, un activador, un agente oxidante y un triflato de metal, en el cual

el activador se selecciona del grupo que comprende AgSbF<sub>6</sub>, KPF<sub>6</sub>, NaPF<sub>6</sub>, AgF y AgBF<sub>4</sub>,

y en el cual

el agente oxidante es Ag<sub>2</sub>O.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la amida de la fórmula (V) se desprotege en una segunda etapa para dar lugar a la amina libre de la fórmula general (I).

3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el disolvente se selecciona del grupo que comprende N,N-dialquilalcanamidas y mezclas de estos disolventes.

4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el catalizador es [{RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)}<sub>2</sub>].

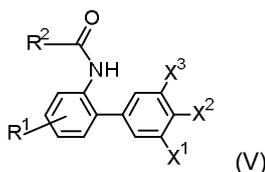
5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el metal del triflato de metal se selecciona del grupo que comprende Li, Na, K, Mg, Ca, Mn, Fe, Co, Ni, Cu y Zn.

6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el metal del triflato de metal se selecciona del grupo que comprende sodio, potasio, manganeso, zinc y hierro y níquel.

7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el ácido borónico es un ácido borónico de la fórmula (III) con Q = OH, m = 2 y p = 1.

8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el ácido borónico es un ácido borónico de la fórmula (III) con Q = OH, m = 2 y p = 1, el disolvente es DMF, el catalizador es [{RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)}<sub>2</sub>], el triflato de metal es triflato de hierro (III), el agente oxidante es Ag<sub>2</sub>O y el activador es AgSbF<sub>6</sub>.

9. Procedimiento para preparar bifenilamidas de la fórmula general (V)



en la cual

R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo, flúor, cloro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>2</sup> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o -CH<sub>2</sub>-arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, y

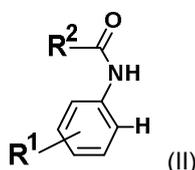
X<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor o cloro,

X<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor o cloro,

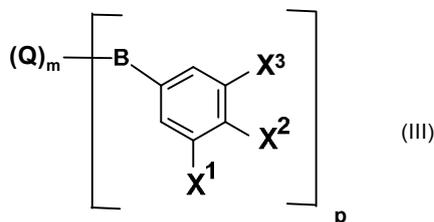
X<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor o cloro,

**caracterizado porque**

se hacen reaccionar anilidas de la fórmula (II)



en la cual  
 $R^1$  y  $R^2$  son cada uno tal como se definieron antes,  
 con un compuesto orgánico de boro de la fórmula (III)



5 en la cual  
 $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son cada uno tal como se definieron antes,  
 y el cual se selecciona de uno de los siguientes grupos que consisten en:

- (i) ácidos borónicos de la fórmula (III) en la cual  
 Q es un grupo hidroxilo,  
 m es 2,  
 p es 1,  
 o los anhídridos, dímeros o trímeros de estos ácidos borónicos;
- (II) derivados de ácido borónico de la fórmula (III) en la cual  
 Q es F, Cl, Br, I, alquilo de  $C_1-C_4$ , arilo de  $C_6-C_{10}$ , alcoxi de  $C_1-C_4$  o ariloxi de  $C_6-C_{10}$ ,  
 m es 2,  
 p es 1;
- (III) ácidos borónicos de la fórmula (III) en la cual  
 Q es OH, F, Cl, Br, I, alquilo de  $C_1-C_4$ , arilo de  $C_6-C_{10}$ , alcoxi de  $C_1-C_4$  o ariloxi de  $C_6-C_{10}$ ,  
 m es 1,  
 p es 2;
- (IV) ésteres borónicos cíclicos de la fórmula (III) en la cual  
 Q es un radical alquilo- $C_2-C_3$ -dioxi el cual conjuntamente con el átomo de boro al cual está enlazado forma un  
 anillo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más radicales de alquilo de  $C_1-C_4$ ,  
 m es 2,  
 p es 1;
- (V) boronatos de la fórmula (III) en la cual  
 Q es OH, F, Cl, Br, I, alquilo de  $C_1-C_4$ , arilo de  $C_6-C_{10}$ , alcoxi de  $C_1-C_4$  o ariloxi de  $C_6-C_{10}$ ,  
 m es 3,  
 p es 1  
 y la carga negativa del anión boronato se compensa por un catión,
- (VI) triarilboranos de la fórmula (III) en la cual  
 m es 0,  
 p es 3;
- (VII) tetraarilboratos de la fórmula (IV) en la cual  
 m es 0,  
 p es 4  
 y la carga negativa del anión tetraarilborato se compensa por un catión,  
 en presencia de un sistema catalítico que consiste en un catalizador de rutenio, un activador, un agente oxidante  
 y un sulfato de metal, en el cual el activador se selecciona del grupo que comprende  $AgSbF_6$ ,  $KPF_6$ ,  $NaPF_6$ ,  $AgF$   
 y  $AgBF_4$ , y en el cual  
 el agente oxidante es  $Ag_2O$ .