



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 308 727**

51 Int. Cl.:
C07C 201/12 (2006.01)
C07C 205/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06708604 .1**
96 Fecha de presentación : **02.03.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1856024**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2007**

54 Título: **Método para producir bifenilos sustituidos.**

30 Prioridad: **02.03.2005 DE 10 2005 010 107**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

73 Titular/es: **BASF SE**
67056 Ludwigshafen, DE

72 Inventor/es: **Engel, Stefan y**
Oberding, Tanja

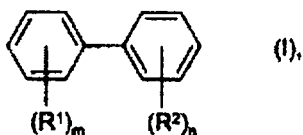
74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

Método para producir bifenilos sustituidos.

La presente invención se relaciona con un proceso para la preparación de bifenilos sustituidos de la fórmula



en la cual los sustituyentes están definidos de la siguiente manera:

R^1 es nitro, amino o NHR_3 ,

R^2 es ciano, nitro, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , (alquilo C_1-C_6)carbonilo o fenilo,

m es 1 ó 2, donde, en el caso de que $m = 2$, los dos radicales R^1 pueden tener diferentes definiciones,

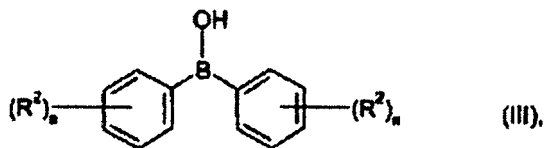
n es 0, 1, 2 ó 3, donde, en el caso de que $n = 2$ ó 3, los dos radicales R^2 pueden tener diferentes definiciones,

que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II



en la cual Hal es halógeno y R^1 y m son cada uno como se definió anteriormente, en presencia de una base y de un catalizador de paladio seleccionado del grupo de:

- a) paladiotriarilfosfina o complejo de triarilfosfina con paladio en el estado de oxidación cero,
- b) una sal de paladio en presencia de triarilfosfina o triarilfosfina como un ligando complejo o
- c) paladio metálico aplicado a un soporte si es apropiado, en presencia de triarilfosfina o triarilfosfina, en un solvente, con un ácido difenilborónico (III)



en el cual R^2 y n son cada uno como se definió anteriormente, donde las triarilfosfinas o las triarilfosfinas utilizadas pueden estar sustituidas.

Tetrahedron Lett. 32, página 2277 (1991) establece que la reacción de acoplamiento entre el ácido fenilborónico y el clorobenceno con el uso del catalizador de dicloruro de [1,4-bis(difenilfosfina)butano] paladio (II) procede con un rendimiento de únicamente el 28%.

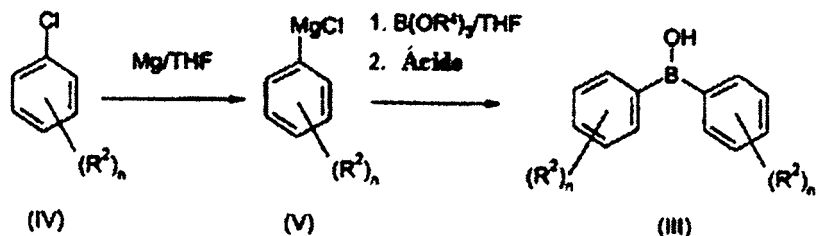
EP-A 0 888 261 describe un proceso para la preparación de nitrobifenilos por medio de la reacción de cloronitro-bencenos con un ácido fenilborónico en la presencia de un catalizador de paladio y de una base. En este proceso, se requiere una concentración muy alta de catalizador.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención para proveer un proceso económicamente viable que puede ser implementado a escala industrial por regioselectividad preparando bifenilos sustituidos, que trabajan con una concentración reducida de catalizador de paladio.

Como consecuencia, el proceso definido al comienzo ha sido encontrado.

El ácido difenilborónico (III) se obtiene por reacción del cloruro de fenilmagnesio opcionalmente sustituido V con trialquil borato, preferiblemente trimetil borato, en tetrahidrofurano como solvente de acuerdo con el esquema 1 siguiente.

Esquema 1



R^4 es alquilo C_1-C_4 , preferiblemente metilo.

Esencial para un rendimiento alto de ácido difenilborónico (III) es el uso de únicamente 0,7 eq. de trialquil borato con base en el clorobenceno (IV) utilizado. El uso de aproximadamente 1,1 eq. de trialquil borato da lugar al ácido fenilborónico como se describe en EP-A 0 888 261.

Esta reducción en el uso de trialquil borato tiene varias ventajas sorprendentes en relación con la preparación de nitrobifenilos (I). Se incrementa la producción en el espacio y en el tiempo. Los costos de la materia prima se disminuyen como resultado de la reducción en la cantidad del costoso trimetil borato. Diferente a los ácidos fenilborónicos utilizados en EP-A 0888261, los ácidos difenilborónicos (III) son solubles en tetrahidrofurano, lo que conduce a una mejora en la remoción del calor durante la reacción, que está acompañado por un menor consumo de la capacidad de enfriamiento. Esto conduce a su vez a una mayor seguridad en el proceso.

La temperatura de reacción en esta etapa del proceso es de 10 hasta $30^\circ C$, preferiblemente de 15 hasta $25^\circ C$.

Los bifenilos sustituidos preparados por medio del presente proceso tienen los siguientes sustituyentes preferidos:

R^1 nitro, amino, metilamino, propilamino, butilamino, alilamino o propargilamino, más preferiblemente nitro, amino o metilamino, lo más preferible nitro o amino;

R^2 ciano, nitro, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, butilo, alilo, propargilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo o fenilo, más preferiblemente flúor, cloro, metilo o metoxi, lo más preferible flúor o cloro;

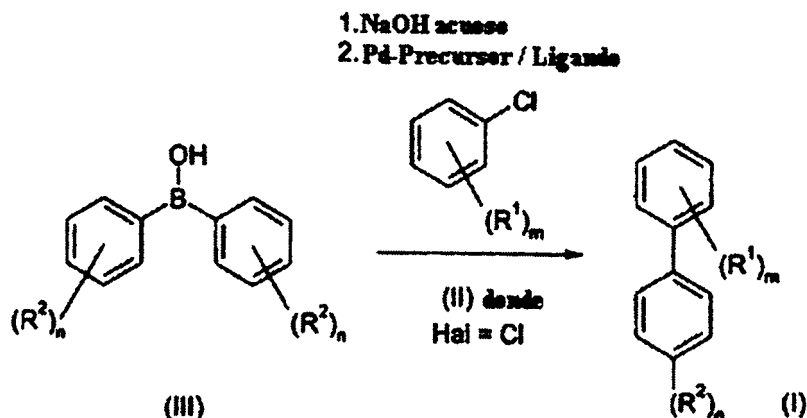
R^3 metilo, etilo, propilo, butilo, alilo o propargilo, más preferiblemente metilo, etilo o alilo, lo más preferible metilo;

m 1;

n 0, 1 ó 2, preferiblemente 0 ó 1, lo más preferible 1.

El posterior acoplamiento cruzado homogéneamente catalizado del biarilo de Suzuki se lleva a cabo de acuerdo con el esquema 2.

Esquema 2



ES 2 308 727 T3

Se da preferencia a partir de ácidos difenilborínicos de la fórmula (III) en los cuales R^2 y n son cada uno como se definió anteriormente.

5 1. Otros materiales de partida preferidos son los ácidos difenilborínicos (III) en los cuales n es 0 ó 1 y es en particular

Se da preferencia muy particular al ácido di(4-metilfenil)borínico, al ácido di(4-fluorofenil)-10 borínico en particular al ácido di(4-clorofenil)borínico como el compuesto de partida (III).

10 Se da preferencia a partir de compuestos (II) que soportan un único grupo nitro o amino ($m = 1$), especialmente 4-nitroclorobenceno o 4-aminoclorobenceno y en particular 2-nitroclorobenceno o 2-aminoclorobenceno.

15 El compuesto (II) se utiliza, con base en los ácidos difenilborínicos (III) (equivalentes al ácido difenilborínico), normalmente en una cantidad equimolar, preferiblemente hasta con un exceso del 20 por ciento, preferiblemente hasta con un exceso del 50 por ciento.

Las bases utilizadas pueden ser bases orgánicas, por ejemplo aminas terciarias. Se da preferencia al uso, por ejemplo, trietilamina o dimetilciclohexilamina.

20 Las bases utilizadas son Preferiblemente hidróxidos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalinotérreo, carbonatos de metal alcalino, carbonatos de metal alcalinotérreo, bicarbonatos de metal alcalino, acetatos de metal alcalino, acetatos de metal alcalinotérreo, alcóxidos de metal alcalino y alcóxidos de metal alcalinotérreo, en una mezcla y en particular en forma individual.

25 Las bases particularmente preferidas son los hidróxidos de metal alcalino, los hidróxidos de metal alcalinotérreo, los carbonatos de metal alcalino, los carbonatos de metal alcalinotérreo y bicarbonatos de metal alcalino.

30 Las bases especialmente preferidas son los hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y también carbonatos de metal alcalino y bicarbonatos de metal alcalino, por ejemplo carbonato de litio, carbonato de sodio y carbonato de potasio.

La base es utilizada en el proceso de acuerdo con la invención preferiblemente con una fracción de 100 hasta 500% en moles, más preferiblemente desde 150 hasta 400% en moles, con base en los ácidos difenilborínicos (III).

35 Los catalizadores adecuados de paladio son complejos de ligando-paladio con paladio en el estado de oxidación cero, sales de paladio en la presencia de ligandos complejos, o paladio metálico aplicado como soporte si es apropiado, preferiblemente en presencia de ligandos complejos.

40 Los ligandos complejos adecuados son ligandos no cargados tales como triarilfosfmas y trialquilfosfmas, que pueden estar opcionalmente sustituidos en los anillos arilo, tales como trifenilfosfma (TPP), di-1-adamantil-n-butilfosfma, tri-tert-butilfosfma (TtBP) o 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo.

45 Además, la literatura ha descrito también ligandos complejos adicionales particularmente reactivos de otras clases estructurales, incluidos el cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-4,5-H₂-imidazolio (consultar, por ejemplo, G. A. Grasa y colaboradores, *Organometallics* 2002, 21, 2866) y tris(2,4-di-terl-butilfenil)fosfito (consultar, A. Zapf y colaboradores, *Chem. Eur. J.* 2000, 6, 1830).

50 La reactividad de los ligandos complejos se puede mejorar por medio de la adición de una sal de amonio cuaternario tal como bromuro de tetra-n-butilamonio (TBAB) (consultar, por ejemplo, D. Zim y colaboradores, *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 8199).

55 Si se requiere, se puede mejorar la solubilidad en agua de los complejos de paladio por medio de diferentes sustituyentes tales como ácido sulfónico o grupos de sales sulfonato, ácido carboxílico o grupos de sales carboxilato, ácido fosfónico, fosfonio o grupos de sales fosfonato, peralquilamonio, hidroxilo y grupos poliéter.

Entre los complejos ligandos - paladio con paladio en el estado de oxidación 0, se da preferencia al uso de tetrakis (trifenilfosfina)paladio y adicionalmente tetrakis[tri(o-tolil)fosfina]paladio.

60 En las sales de paladio que son utilizadas en presencia de ligandos complejos, el paladio está normalmente presente en los dos estados de oxidación positivos. Se da preferencia al uso de cloruro de paladio, acetato de paladio o cloruro de bisacetonitrilpaladio. Se da particular preferencia al uso de cloruro de paladio.

65 En general, se combinan de 6 a 60, preferiblemente de 15 a 25, equivalentes de los ligandos complejos anteriormente mencionados, en particular trifenilfosfma y tri-tert-butilfosfma, con un equivalente de la sal de paladio.

EP-A 0 888261 describe el uso de 2 a 6 equivalentes de trifenilfosfina por equivalente del catalizador de paladio. El uso de un exceso alto de ligando es generalmente visto en la literatura como -desventajoso, ya que se espera que

ES 2 308 727 T3

esto resulte en la irrativación del complejo catalíticamente activo (consultar, por ejemplo, J. Hassan y colaboradores, Chem. Rev. 2002, 102, 1359).

Por lo tanto fue sorprendente que el gran exceso de ligando complejo en combinación con el bajo uso de catalizador condujera a un incremento en el rendimiento total del proceso de la presente invención y por lo tanto a una mejora en la viabilidad económica.

El paladio metálico se utiliza preferiblemente en forma pulverizada o sobre un material de soporte, por ejemplo en la forma de paladio sobre carbón activado, paladio sobre alúmina, paladio sobre carbonato de bario, paladio sobre sulfato de bario, paladio sobre carbonato de calcio, paladio sobre silicatos de aluminio tales como montmorillonita, paladio sobre SiO₂ y paladio sobre carbonato de calcio, en cada caso con un contenido de paladio desde 0,5 hasta 12% en peso. Además de paladio y el material de soporte, estos catalizadores pueden contener dopantes adicionales, por ejemplo plomo.

Cuando se utiliza paladio metálico aplicado a un soporte, si es apropiado, se da preferencia particular a utilizar también los ligandos complejos anteriormente mencionados, en particular al uso de paladio sobre carbón activado en presencia de trifenilfosfina como ligando complejo, donde los grupos fenilo en la trifenilfosfina están preferiblemente sustituidos por un total de uno a tres grupos sulfonato.

En el proceso de acuerdo con la invención, se utiliza el catalizador de paladio con una fracción baja de 0,001 hasta 1,0% en moles, preferiblemente desde 0,005 hasta 0,5% en moles o desde 0,01 hasta 0,5% en moles y en particular desde 0,005 hasta 0,05% en moles, con base en el compuesto (II).

El bajo uso de una sal de paladio en combinación con un alto uso de ligando complejo constituye una significativa ventaja en costos de este proceso sobre el proceso del estado del arte.

El proceso de acuerdo con la invención puede ser llevado a cabo en un sistema bifásico compuesto de una fase acuosa y una fase sólida, esto es, el catalizador. En ese caso, la fase acuosa puede contener también un solvente orgánico soluble en agua además de agua.

Los solventes orgánicos adecuados para el proceso de acuerdo con la invención son éteres tales como dimetoxietano, éter dimetílico de dietilén glicol, tetrahidrofurano, dioxano y *tert*-butil metil éter, hidrocarburos tales como *n*-hexano, *n*-heptano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno, alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, etilén glicol, 1-butanol, 2-butanol y *tert*-butanol, cetonas tales como acetona, etil metil cetona e isobutil metil cetona, amidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida y *N*-metilpirrolidona, en cada caso individualmente o en una mezcla.

Los solventes preferidos son éteres tales como dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, hidrocarburos tales como ciclohexano, tolueno y xileno, alcoholes tales como etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol y *tert*-butanol, en cada caso individualmente o en una mezcla.

En una variante particularmente preferida del proceso de acuerdo con la invención, se utilizan agua, uno o más solventes insolubles en agua y uno o más solubles en agua, por ejemplo mezclas de agua y dioxano, o agua y tetrahidrofurano, o agua, dioxano y etanol, o agua, tetrahidrofurano y metanol, o agua, tolueno y tetrahidrofurano, preferiblemente agua y tetrahidrofurano, o agua, tetrahidrofurano y metanol.

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

Apropiadamente, el proceso se lleva a cabo por medio de la adición del compuesto (II), los ácidos difenilborónicos (III), la base y la cantidad catalítica del catalizador de paladio a una mezcla de agua y uno o más solventes orgánicos inertes, y agitando a una temperatura desde 50°C hasta 120°C, preferiblemente desde 70°C hasta 110°C, más preferiblemente desde 90°C hasta 100°C; durante un periodo de 1 a 50, preferiblemente de 2 a 24 horas.

Dependiendo del solvente y de la temperatura utilizada, se establece una presión de 1 bar hasta 6 bar, preferiblemente de 1 bar hasta 4 bar.

Se da preferencia a llevar a cabo la reacción en agua y tetrahidrofurano.

La reacción se puede llevar a cabo en aparatos habituales adecuados para tales procesos.

Cuando se completa la reacción, se remueve el catalizador de paladio obtenido como un sólido, por ejemplo por medio de filtración, y se extrae el producto crudo del solvente o los solventes.

En el caso de los productos que no son completamente solubles en agua, se remueven completamente los catalizadores de paladio solubles en agua o los ligandos complejos del producto crudo en la separación de la fase acuosa.

ES 2 308 727 T3

Posteriormente, se puede efectuar una purificación adicional por medio de métodos que son conocidos por aquellos capacitados en el arte y que son apropiados para el producto particular, por ejemplo por medio de recrystalización, destilación, sublimación, fusión de zona, cristalización por fusión o cromatografía.

5 Por medio del proceso de acuerdo con la invención, es posible preparar, por ejemplo:

4'-cloro-2-nitrobifenilo,

4'-cloro-2-aminobifenilo,

10

4'-fluoro-2-nitrobifenilo,

4'-fluoro-2-aminobifenilo,

15

4'-metil-2-nitrobifenilo,

4'-metil-2-aminobifenilo,

20

4'-metoxi-2-nitrobifenilo,

4'-metoxi-2-aminobifenilo,

4'-bromo-2-nitrobifenilo,

25

4'-bromo-2-aminobifenilo,

3'-fluoro-2-nitrobifenilo,

3'-fluoro-2-aminobifenilo,

30

3'-cloro-2-nitrobifenilo,

3'-cloro-2-aminobifenilo,

35

3'-bromo-2-nitrobifenilo,

3'-bromo-2-aminobifenilo,

40

3'-metil-2-nitrobifenilo,

3'-metil-2-aminobifenilo,

3'-metoxi-2-nitrobifenilo,

45

3'-metoxi-2-aminobifenilo,

4'-fenil-2-nitrobifenilo,

4'-fenil-2-aminobifenilo,

50

4'-trifluorometil-2-nitrobifenilo,

4'-trifluorometil-2-aminobifenilo,

55

4'-fluoro-4-nitrobifenilo,

4'-fluoro-4-aminobifenilo,

60

4'-cloro-4-nitrobifenilo,

4'-cloro-4-aminobifenilo,

4'-bromo-4-nitrobifenilo,

65

4'-bromo-4-aminobifenilo,

4'-metil-4-nitrobifenilo,

4'-metil-4-aminobifenilo,

4'-ciano-4-nitrobifenilo,

5 4'-ciano-4-aminobifenilo,

2-nitrobifenilo,

10 2-aminobifenilo,

4-nitrobifenilo,

4-aminobifenilo.

15

El proceso de acuerdo con la invención proporciona los compuestos I con rendimientos muy altos, hasta cuantitativos con muy buena pureza.

20 Los bifenilos que pueden ser obtenidos por medio del proceso de acuerdo con la invención son adecuados como precursores para bifenilaminas sustituidas, que a su vez son intermediarias como ingredientes activos para la protección de los cultivos contra los hongos (consultar, por ejemplo, EP-A 545 099).

Síntesis de 4'-cloro-2-nitrobifenilo

25 Ejemplo 1

Ácido Di-(4-Clorofenil)borínico

30 Se enfrió una solución de 120 g de trimetil borato y 590 g de tetrahydrofurano hasta 11°C. A esta se le añadieron 1000 g de una solución al 20% en peso de cloruro de 4-clorofenilmagnesio en tetrahydrofurano en el transcurso de 2 horas. En el transcurso de este proceso, se estableció una temperatura de 20-21°C. Después de la adición completa, se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 1 hora más.

35 Se trató posteriormente la mezcla de reacción con 621 g de ácido clorhídrico acuoso al 10% y se agitó a 40°C durante 30 minutos. Después de la separación de las fases, se obtuvieron 1500 g de una solución de ácido di(4-clorofenil)borínico en tetrahydrofurano (conversión del 87%). La fase orgánica puede ser procesada adicionalmente como un producto crudo, o se puede aislar el ácido di(4-clorofenil)borínico por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando mezclas de acetato de etilo y ciclohexano.

40 Ejemplo 2

Reacción del ácido di(4-clorofenil)borínico y 1-cloro-2-nitrobenceno

45 Se cargó inicialmente un autoclave con 240 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20% en peso a 15-20°C. A esta se le añadieron 539 g de una solución al 9 - 10% en peso del ácido di(4-clorofenil)borínico en dioxano a 18-22°C en el transcurso de 26 minutos. Después de la adición completa, se agitó la solución de la reacción a 18-22°C durante 40 minutos. Se añadieron 2,4 g de una solución al 50% en peso de trifenilfosfina en dioxano a la solución de la reacción. Después de la adición completa, se agitó la solución de la reacción a 18-22°C durante 30 minutos. Finalmente, se añadieron 117 mg de cloruro de (bisacetónitril)paladio (H) y 84 g de 1-cloro-2-nitrobenceno a la solución de la reacción. Se calentó la solución de la reacción hasta 100°C durante 11,5 horas. En el transcurso de este tiempo, se estableció una presión elevada de 3,7 bar.

55 Después de la reacción completa del ácido di(4-clorofenil)borínico, se enfrió la solución de la reacción hasta 40-45°C y se liberó la presión del recipiente hasta una presión estándar. Se extrajo la solución de la reacción con 250 g de ácido clorhídrico acuoso al 10% en peso. Después de la separación de las fases, se obtuvo una solución de 4-cloro-2'-nitrobifenilo en dioxano (conversión del 99%). Se removió el dioxano por medio de destilación a presión reducida y se podría aislar el 4-cloro-2'-nitrobifenilo por medio de cristalización por fusión.

Ejemplo 3

60

Reacción del ácido di(4-clorofenil)borínico y 1-cloro-2-nitrobenceno

65 Se cargó inicialmente un autoclave con 495 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20% en peso a 15-20°C. A esta se le añadieron 1000 g de una solución al 11% en peso del ácido di(4-clorofenil)borínico en tetrahydrofurano a 18-22°C en el transcurso de 30 minutos. Después de la adición completa, se agitó la solución de la reacción a 18-22°C durante 30 minutos. Se añadieron 3,5 g de una solución al 50% en peso de trifenilfosfina en tetrahydrofurano a la solución de la reacción. Después de la adición completa, se agitó la solución de la reacción a 20-21°C durante 30 minutos. Finalmente, se añadieron 0,9 g de cloruro de paladio (II) en 227 g de 1-cloro-2-nitrobenceno fundido a la

ES 2 308 727 T3

solución de la reacción. Se calentó la solución de la reacción hasta 100°C durante 6 - 8 horas. En el transcurso de este tiempo, se estableció una presión elevada de 3,0 bar en el autoclave.

Después de la reacción completa del ácido di(4-clorofenil)borónico, se liberó la presión del autoclave hasta una presión estándar y se enfrió la solución de la reacción hasta 40-50°C. Se extrajo la solución de la reacción con 450 g de ácido clorhídrico acuoso al 10% en peso. Después de la separación de las fases, se obtuvo una solución de 4-cloro-2'-nitrobifenilo en tetrahidrofurano (conversión del 99%).

Ejemplo 4

Reacción del ácido di-(4-clorofenil)borónico y 1-cloro-2-nitrobenceno

Se cargó inicialmente un balón de cuatro bocas de 4 litros con 770 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 22% en peso a 20°C. A esta se le añadieron 2045 g de una solución al 13% en peso del ácido di(4-clorofenil)borónico en tetrahidrofurano a 200°C en el transcurso de 30 minutos. Después de la adición completa, se agitó la solución de la reacción a 200°C durante 30 minutos. Se añadieron 9,8 g de trifenilfosfina, 1,7 g de cloruro de paladio (II) y 273 g de 1-cloro-2-nitrobenceno fundido a la solución de la reacción. Se calentó la solución de la reacción hasta temperatura de reflujo durante 20 horas.

Después de reacción completa del ácido 4-clorofenilborónico, se enfrió la solución de la reacción hasta 40°C y posteriormente se extrajo con 255 g de ácido clorhídrico acuoso al 35% en peso. Después de la separación de las fases, se obtuvo una solución de 4-cloro-2'-nitrobifenilo en tetrahidrofurano (conversión del 99%).

Ejemplo 5

Reacción del ácido 4-clorofenilborónico y 1-cloro-2-nitrobenceno

Se cargo inicialmente un reactor de 4 m³ con 1773 kg de una solución al 13% en peso del ácido 4-clorofenilborónico en tetrahidrofurano a 18-22°C. En el transcurso de 20 minutos, se añadieron 538 kg de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25% en peso y 140 kg de agua con agitación a 22-30°C. Después de la adición completa, se agitó la solución de la reacción a 225°C durante 30 minutos. Se añadieron 2,28 kg de trifenilfosfina, 372 g de cloruro de paladio (II) y 252 kg de 1-cloro-2-nitrobenceno fundido a la solución de la reacción. Se calentó la solución de la reacción hasta 66°C durante 18 h. Después de la reacción completa del ácido 4-clorofenilborónico, se enfrió la solución de la reacción hasta 45°C y se extrajo con 794 kg de ácido clorhídrico acuoso al 10% en peso. Después de la separación de las fases, se obtuvo una solución de 4-cloro-2'-nitrobifenilo en tetrahidrofurano (conversión del 99%).

Ejemplo 6

Reacción del ácido di(4-clorofenil)borónico y 1-cloro-2-nitrobenceno

Se cargo inicialmente un autoclave con 177 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20% en peso a 15°C. Se le añadieron a ésta 415 g de una solución al 9 - 10% en peso del ácido di(4-clorofenil)borónico en tetrahidrofurano a 18-20°C en el transcurso de 30 minutos. Después de la adición completa, se agitó la solución de la reacción a 18-20°C durante 30 minutos. Se añadieron 0,24 g de una solución al 50% en peso de tri-tert-butilfosfina en tetrahidrofurano a la solución de la reacción. Después de la adición completa, se agitó la solución de la reacción a 18-20°C durante 30 minutos. Finalmente, se añadieron 104 mg de una solución al 10% en peso de cloruro de paladio (II) en ácido clorhídrico acuoso al 10% en peso y 91 g de una solución al 85% en peso de 1-cloro-2-nitrobenceno en tetrahidrofurano a la solución de la reacción. Se calentó la solución de la reacción hasta 100°C durante 12 horas. En el transcurso de esta, se estableció una presión elevada de 3,5 bar.

Después de la reacción completa del ácido di(4-clorofenil)borónico, se enfrió la solución de la reacción hasta 40-50°C y se alivió la presión del recipiente hasta una presión estándar. Se extrajo la solución de la reacción con 125 g de ácido clorhídrico acuoso al 10% en peso. Después de la separación de las fases, se obtuvo una solución de 4-cloro-2'-nitrobifenilo en tetrahidrofurano (conversión del 85%).

Ejemplo 7

Reacción del ácido di(4-clorofenil)borónico y 1-bromo-2-anilina

Se cargo inicialmente un autoclave con 240 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20% en peso a 20°C. A ésta se le añadieron 539 g de una solución al 9-10% en peso de di(4-clorofenil)borónico en tetrahidrofurano a 20°C en el transcurso de 30 minutos. Después de la adición completa, se agitó la solución de la reacción a 200°C durante 30 minutos. Se añadieron 1,3 g de una solución al 50% en peso de trifenilfosfina en tetrahidrofurano a la solución de la reacción. Después de la adición completa, se agitó la solución de la reacción a 200°C durante 30 minutos. Finalmente, se añadieron 320 mg de una solución al 10% en peso de cloruro de paladio (II) en ácido clorhídrico al 10% en peso y 108 g de una solución al 85% en peso de 1-bromo-2-anilina en tetrahidrofurano a la solución de la reacción. Se calentó la solución de la reacción hasta 100°C durante 12 horas. En el transcurso de éstas, se estableció una presión elevada de 3,5 bar.

ES 2 308 727 T3

Después de la reacción completa del ácido di(4-clorofenil)borónico, se enfrió la solución de la reacción hasta 40-50°C y se alivió la presión del recipiente hasta una presión estándar. Después de la separación de las fases, se extrajo la fase orgánica con 100 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20% en peso. Se obtuvo una solución de 4-cloro-2'-nitrobifenilo en tetrahidrofurano (conversión del 85%). Se removió el tetrahidrofurano por medio de destilación a presión reducida y se podía aislar 4-cloro-2'-nitrobifenilo por medio de cristalización.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

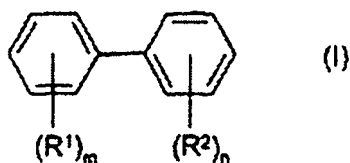
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de bifenilos sustituidos de fórmula I



en la cual los sustituyentes están definidos de la siguiente manera:

R^1 es nitro, amino o NHR_3 ,

R^2 es ciano, nitro, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , (alquilo C_1-C_6)carbonilo o fenilo,

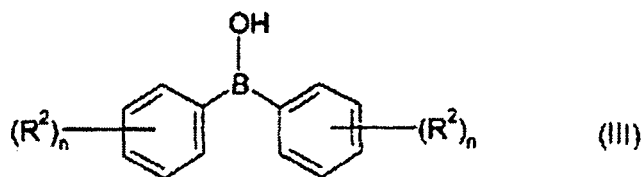
m es 1 o 2, donde, en el caso de que $m = 2$, los dos radicales R^1 pueden tener diferentes definiciones,

n es 0, 1, 2 ó 3, donde, en el caso de que $n = 2$ ó 3, los dos radicales R^2 pueden tener diferentes definiciones, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II



en la cual Hal es halógeno y R^1 y m son cada uno como se definió anteriormente, en presencia de una base y de un catalizador de paladio seleccionado del grupo de:

- a) paladiotriarilfosfina o complejo de trialquilfosfina con paladio en el estado de oxidación cero,
- b) una sal de paladio en presencia de triarilfosfina o trialquilfosfina como un ligando complejo o
- c) paladio metálico aplicado a un soporte si es apropiado, en presencia de triarilfosfina o trialquilfosfina, en un solvente, con un ácido difenilborínico (III)



en el cual R^2 y n son cada uno como se definió anteriormente, donde las triarilfosfmas o las trialquilfosfinas utilizadas pueden estar sustituidas.

2. El proceso de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el compuesto (II) utilizado es 2-nitroclorobenceno.

3. El proceso de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto de partida (III) es un ácido difenilborínico que está sustituido únicamente en la posición 4.

4. El proceso de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2, en donde el ácido difenilborínico (III) utilizado soporta, como único sustituyente en la posición 4, flúor, cloro o un grupo metilo.

5. El proceso de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto de partida (III) es el ácido di(4-clorofenil)borínico.

6. El proceso de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 5, en donde el catalizador de paladio utilizado a) de acuerdo con la reivindicación 1, es tetrakis(trifenilfosfina)paladio o tetrakis(tri-tert-butilfosfina) paladio.

ES 2 308 727 T3

7. El proceso de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 5, en donde se utiliza un catalizador de paladio b) de acuerdo con la reivindicación 1.

5 8. El proceso de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 5, en donde el catalizador de paladio c) utilizado de acuerdo con la reivindicación 1 es paladio metálico sobre carbón activado en presencia de trifenilfosfina cuyos grupos fenilo están sustituidos por un total de 1 a 3 grupos sulfonato.

10 9. El proceso de acuerdo a la reivindicación 7, en donde la sal utilizada del catalizador de paladio b) es cloruro de paladio, acetato de paladio o cloruro de bisacetonitrilpaladio.

10. El proceso de acuerdo a la reivindicación 7, en donde se utiliza un catalizador de paladio b) para el cual se utilizan de 6 a 60 equivalentes de trifenilfosfina por equivalente de la sal de paladio.

15 11. El proceso de acuerdo a la reivindicación 1, en donde se utiliza desde 0,001 hasta 1,0% en moles del catalizador de paladio, con base en el compuesto (II).

12. El proceso de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura desde 50 hasta 120°C.

20 13. El proceso de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la reacción se lleva a cabo en una mezcla de agua y un solvente orgánico.

14. El proceso de acuerdo a la reivindicación 13, en donde el solvente orgánico utilizado es éter.

25 15. El proceso de acuerdo a la reivindicación 1, en donde las reacciones se llevan a cabo en una a presión desde 1 hasta 6 bar.

30

35

40

45

50

55

60

65