(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 301 623**

(51) Int. Cl.:

C07B 37/04 (2006.01) ***C07C 67/343*** (2006.01)
C07C 69/738 (2006.01) ***C07D 213/55*** (2006.01)
C07C 253/30 (2006.01) ***C07C 49/258*** (2006.01)
C07C 255/56 (2006.01) ***C07C 205/45*** (2006.01)
C07C 49/255 (2006.01) ***C07C 49/223*** (2006.01)
C07C 49/217 (2006.01) ***C07C 49/235*** (2006.01)
C07C 225/22 (2006.01) ***C07C 25/24*** (2006.01)
C07C 43/215 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **02710548 .5**
(86) Fecha de presentación : **18.01.2002**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1368287**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **10.12.2003**

(54) Título: **Proceso para una reacción de acoplamiento C-C catalizada homogéneamente.**

(30) Prioridad: **18.01.2001 NL 1017138**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2008

(73) Titular/es: **DSM IP Assets B.V.**
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL

(72) Inventor/es: **Vries de, Andreas, Hendrikus, Maria y**
Vries de, Johannes, Gerardus

(74) Agente: **Lehmann Novo, María 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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Proceso para una reacción de acoplamiento C-C catalizada homogéneamente.

La invención se refiere a un proceso para realizar una reacción de acoplamiento C-C catalizada homogéneamente entre un compuesto bromuro (hetero)aromático opcionalmente sustituido y una segunda sustancia reaccionante, que se selecciona del grupo de olefinas en las cuales al menos uno de los sustituyentes en los átomos de carbono olefínicos sp^2 es un átomo de hidrógeno, y el grupo de compuestos orgánicos de boro con la fórmula Ar-B(OR^1)-OR^2, donde Ar representa un grupo (hetero)arilo opcionalmente sustituido y R^1 y R^2 representan cada uno independientemente H o un grupo alquilo o, junto con los átomos O a los cuales están unidos aquéllos y el átomo B, forman un anillo con 2-5 átomos de carbono, en presencia de un catalizador de paladio, un disolvente polar aprótico y una base.

Las reacciones de acoplamiento C-C catalizadas homogéneamente se conocen por la bibliografía. Ejemplos de tales reacciones son arilaciones de olefinas y acoplamientos arilo-arilo. Por ejemplo en "A Highly Active Phosphine-free Catalyst System for Heck of Aryl Bromides", por M.T. Reetz *et al*., Tetrahedron Letters, 39 (1998) 8449-8452, se describen sistemas de catalizadores reactivos y selectivos constituidos por sales de paladio tales como $Pd(OAc)_2$ o $PdCl_2(PhCN)_2$ en presencia de N,N-dimetil-glicina (DMG) para reacciones de Heck de bromuros de arilo con olefinas, y en "Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions", compiladores F. Diederich y P.J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim, 1998, capítulos 2 y 3, se describen ejemplos de arilaciones de olefinas y acoplamientos arilo-arilo. En la práctica, la relación molar entre la cantidad de paladio y el compuesto bromuro (hetero)aromático opcionalmente sustituido en estas reacciones de acoplamiento C-C está comprendida usualmente entre 1 y 3% molar y están presentes uno o más ligandos, que se utilizan para prevenir la precipitación del paladio metálico. En el marco de la invención se entiende por tanto que ligando es un compuesto que se utiliza a fin de mantener el paladio en solución. Ejemplos de ligandos utilizados en la práctica se dan por ejemplo en "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", compiladores F. Diederich y P.J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim, 1998, capítulos 2 y 3. Ligandos utilizados comúnmente son fosfinas.

En W.A. Herrmann, V.P.W. Bohm y C.-P. Reisinger, J. Organomet. Chem., 576 (1999), p. 23-41, se describe el desarrollo reciente de paladaciclos. Los paladaciclos se utilizan como catalizadores de paladio en reacciones de acoplamiento C-C a relaciones relativamente bajas entre la cantidad de paladio y el compuesto bromuro (hetero) aromático opcionalmente sustituido, a saber entre 0,0001 y 2% molar.

Los paladaciclos se preparan a partir de una sal de paladio y ligandos, por ejemplo o-tolilfosfina, fosfito de tris (2,4-di-terc-butilo) o un tioéter bencílico, y deben por tanto considerarse como una combinación de catalizador y ligando.

Una desventaja de los procesos anteriores es que son costosos. En muchos casos los ligandos utilizados son caros y pueden dificultar el tratamiento de la mezcla de reacción después de la reacción de acoplamiento C-C. Adicionalmente, como regla se utilizan grandes cantidades de catalizador con relación a la cantidad de sustrato, lo cual aumenta los costes de catalizador y puede dificultar el tratamiento de la mezcla de reacción. Para la preparación de paladaciclos en particular, son usualmente necesarios métodos laboriosos.

El objetivo de la invención consiste en proporcionar un proceso barato, simple y comercialmente atractivo para reacciones de acoplamiento C-C catalizada homogéneamente con un compuesto bromuro (hetero)aromático opcionalmente sustituido.

Esto se realiza de acuerdo con la invención mediante la utilización de una sal de paladio sin un ligando como catalizador de paladio y llevando a cabo la reacción a una relación de la cantidad de paladio presente en la sal de paladio al compuesto bromuro (hetero)aromático opcionalmente sustituido comprendida entre 0,01 y 0,1% molar.

En el marco de la invención, debe entenderse que la cantidad de paladio presente en la sal de paladio es la cantidad de iones paladio presentes en la cantidad total de sal de paladio añadida.

Sorprendentemente, se ha encontrado que con ayuda de este proceso simple, en el. cual no se utiliza ligando alguno y solamente una cantidad muy pequeña de sal de paladio, se obtienen resultados tan favorables que puede desarrollarse un proceso barato que es fácil de aumentar a escala en la práctica y por consiguiente es pre-eminentemente adecuado para aplicaciones comerciales. Sorprendentemente, se ha encontrado que, a pesar de la ausencia de un ligando, no tiene lugar o apenas tiene lugar precipitación alguna del catalizador de paladio durante la reacción. Sorprendentemente, la actividad del catalizador de paladio es tan alta que el método de acuerdo con la invención puede aplicarse adecuadamente en reacciones de acoplamiento C-C con compuestos bromuro (hetero)aromáticos opcionalmente sustituidos, que son relativamente baratos. Esto es particularmente sorprendente dado que tales compuestos de bromuro se sabe que son mucho menos reactivos que los correspondientes compuestos de yodo, mucho más caros. En el proceso de acuerdo con la invención, puede alcanzarse por ejemplo una conversión mayor que 80%, preferiblemente mayor que 90% y en particular mayor que 95% en menos de 24 horas, preferiblemente en menos de 15 horas, más preferiblemente en menos de 5 horas y a menudo incluso en menos de 2 horas.

En el proceso de acuerdo con la invención, un compuesto bromuro (hetero)aromático opcionalmente sustituido se acopla con una olefina o un compuesto orgánico de boro.

Ejemplos adecuados de grupos (hetero)aromáticos a partir de los cuales se ha derivado el compuesto bromuro son fenilo, naftilo, piridilo, pirrolilo, quinolilo, isoquinolilo, furilo, tienilo, benzofurilo, indenilo, pirimidinilo, pirazolilo e imidazolilo. El grupo (hetero)aromático puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, en principio todos los sustituyentes que son inertes en las condiciones de reacción dadas. Ejemplos adecuados de tales sustituyentes son un grupo alquilo que tiene por ejemplo 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, isobutilo o trifluorometilo; un grupo alquenilo que tiene por ejemplo 2 a 20 átomos de carbono; un grupo (hetero)arilo que tiene por ejemplo 1 a 50 átomos de carbono; un grupo carboxilo; un grupo alquil- o aril-carboxilato que tiene por ejemplo 2 a 50 átomos de carbono; un grupo formilo, un grupo alcanoílo o aroílo que tiene por ejemplo 2 a 50 átomos de carbono; un grupo carbamoílo; un grupo alquil- o aril-carbamoílo sustituido en N que tiene por ejemplo 2 a 50 átomos de carbono; un grupo amino, un grupo alquil- o aril-amino sustituido en N que tiene por ejemplo 1 a 50 átomos de carbono; un grupo formamido; un grupo alquil- o aril-amido que tiene por ejemplo 2 a 50 átomos de carbono; un grupo hidroxi; un grupo alcoxi o ariloxi que tiene por ejemplo 1 a 50 átomos de carbono; ciano; nitro; halógeno y un grupo alquil- o ariltio que tiene por ejemplo 1 a 50 átomos de carbono; ejemplos preferidos de grupos (hetero)aromáticos son grupos fenilo sustituidos y grupos aromáticos condensados, por ejemplo grupos derivados de naftilo, por ejemplo un grupo bifenilo, 4-fluorofenilo, naftilo o 6-cloronaftilo.

En particular, el proceso de acuerdo con la invención ha resultado también sorprendentemente aplicable a compuestos cuyo compuesto bromuro (hetero)aromático opcionalmente sustituido contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Ejemplos adecuados de tales compuestos son bromoacetofenonas, por ejemplo 4-bromoacetofenona; bromopiridinas, por ejemplo 3-bromopiridina; bromobenzonitrilos, por ejemplo 2-bromobenzonitrilo o 4-bromobenzonitrilo; bromobenzaldehídos, por ejemplo 2-bromobenzaldehído o 4-bromobenzaldehído; bromonitrobencenos, por ejemplo 4-bromonitrobenceno; 2-bromo-6-metoxinaftaleno y bromoanisoles, por ejemplo 4-bromoanisol. Estos compuestos tienen una actividad satisfactoria en el método de acuerdo con la invención. Esto resulta sorprendente, dado que el compuesto bromuro (hetero)aromático opcionalmente sustituido está presente en un exceso muy grande con relación al catalizador de paladio en el método de acuerdo con la invención y era de esperar que este compuesto actuara como veneno del catalizador debido a la presencia de uno o más heteroátomos.

En una realización de la invención se utiliza como segundo reactivo una olefina con la fórmula (1)

$$R^3R^4C = CHR^5 \qquad (1)$$

en la cual R^3, R^4 y R^5 pueden seleccionarse cada uno independientemente unos de otros en función del punto final deseado y puede representar grupos donantes de electrones, sustractores de electrones y electrónicamente neutros. Elecciones adecuadas para R^3, R^4, y R^5 son:

hidrógeno; un grupo alquilo que tiene por ejemplo 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, o trifluorometilo; un grupo alquenilo que tiene por ejemplo 2 a 20 átomos de carbono; un grupo (hetero)arilo que tiene por ejemplo 1 a 50 átomos de carbono; un grupo carboxilo; un grupo alquil- o aril-carboxilato que tiene por ejemplo 2 a 50 átomos de carbono; un grupo formilo; un grupo alcanoílo o aroílo que tiene por ejemplo 2 a 50 átomos de carbono; un grupo carbamoílo, un grupo alquil- o aril-carbamoílo sustituido en N que tiene por ejemplo 2 a 50 átomos de carbono; un grupo amino; un grupo alquil- o aril-amino sustituido en N que tiene por ejemplo 1 a 50 átomos de carbono; un grupo formamido; un grupo alquil- o aril-amido que tiene por ejemplo 2 a 50 átomos de carbono; un grupo alcoxi o ariloxi que tiene por ejemplo 1 a 50 átomos de carbono; ciano; nitro; halógeno y un grupo alquil- o aril-tio que tiene por ejemplo 1 a 50 átomos de carbono.

Preferiblemente, uno de los tres sustituyentes R^3, R^4 o R^5 es hidrógeno, siendo más preferiblemente dos de los tres sustituyentes hidrógeno.

Ejemplos adecuados de olefinas con la fórmula (1) son alquenos alifáticos, por ejemplo etileno, propileno, 1-buteno, 2-buteno, 1,3-butadieno y 1-deceno; ácidos acrílicos, por ejemplo ácido acrílico, y ácido metacrílico; sales de ácidos acrílicos, por ejemplo acrilato de sodio; ésteres acrilato, por ejemplo acrilato de metilo, acrilato de n-butilo, acrilato de t-butilo, acrilato de 2-etil-hexilo, acrilato de bencilo, metacrilato de metilo, y metacrilato de n-butilo; acroleína; acroleína-dimetilacetal; nitrilos olefínicos, por ejemplo acrilonitrilo y metacrilonitrilo; amidas olefínicas, por ejemplo acrilamida y N,N-dimetilacrilamida; maleatos, por ejemplo maleato de di-n-butilo; alquenos aromáticos, por ejemplo estireno, 2-vinil-naftaleno, 4-vinil-anisol, 4-vinil-anilina, 4-vinil-benzaldehído, ácido 4-vinil-benzoico y 4-vinil-piridina; éteres olefínicos, por ejemplo ciclohexil-vinil-éter; ácido 3-butenoico; 1-vinil-acetamida; 1-vinil-formamida; acetato de vinilo; 1-vinil-2-pirrolidona; 1-vinil-2-caprolactama; vinil-trimetilsilano y sal de sodio del ácido vinil-sulfónico. Olefinas cíclicas opcionalmente sustituidas, por ejemplo ciclohexeno, indeno y cicloocteno, donde R^3 y R^4, R^3 y R^5 o R^4 y R^5 de la fórmula (1) junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos los mismos forman una estructura de anillo, son también olefinas que pueden utilizarse adecuadamente en el método de acuerdo con la invención. Preferiblemente se hace uso de olefinas alifáticas opcionalmente sustituidas con 2-5 átomos de carbono u olefinas sustituidas con un grupo carboxilo, un carboxiéster, un nitrilo, un grupo amido opcionalmente sustituido, un grupo nitro o un hidrocarburo halogenado.

En otra realización de la invención, se hace uso de un compuesto orgánico de boro que tiene la fórmula Ar-B(OR^1)-OR^2 como segunda sustancia reaccionante, donde Ar representa un grupo (hetero)arilo opcionalmente sustituido y R^1 y R^2 representan cada uno independientemente H o un grupo alquilo o, junto con los átomos O a los cuales están unidos los mismos y el átomo B, forman un anillo con 2-5 átomos C. Preferiblemente, se utiliza un ácido (hetero)aril-bórico opcionalmente sustituido o, por supuesto, su anhídrido. Ejemplos adecuados de grupos y sustituyentes (hetero)arilo son los mismos que se han dado arriba para el compuesto bromuro (hetero)aromático. Ejemplos de ácidos (hetero)aril-bóricos adecuados son ácido fenilbórico y ácido p-tolil-bórico.

La reacción de acoplamiento C-C en el proceso de acuerdo con la invención se lleva a cabo en presencia de una sal de paladio sin un ligando. Puede utilizarse como catalizador cualquier sal de paladio arbitraria, por ejemplo un carboxilato de paladio, por ejemplo los baratos $Pd(OC(O)CH_3)_2$ o $Pd(OC(O)C_6H_5)_2$, un haluro de paladio, por ejemplo $PdCl_2$, $PdBr_2$ o PdI_2, o un haluro de paladio y sodio, por ejemplo Na_2PdCl_4 o Na_2PdCl_6.

La relación entre paladio, calculado como la cantidad de paladio en la sal de paladio, y el compuesto bromuro (hetero)aromático opcionalmente sustituido está comprendida entre 0,01 y 0,1% molar de paladio, muy preferiblemente entre 0,01 y 0,05% molar.

Disolventes adecuados que pueden utilizarse en el proceso de acuerdo con la invención son disolventes dipolares apróticos, por ejemplo dimetilformamida (DMF), dimetil-acetamida (DMA), 1-metil-pirrolidinona (NMP), dimetil-sulfóxido (DMSO), acetonitrilo o tolueno. En casos específicos pueden servir como disolvente las sustancias reaccionantes y/o los productos.

La reacción de acoplamiento C-C se lleva a cabo en presencia de una base en el método de acuerdo con la invención. Ejemplos de bases adecuadas se mencionan por ejemplo en "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", compiladores F. Diederich y P.J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim, 1998, capítulos 2 y 3. La base se selecciona preferiblemente del grupo de aminas terciarias, piridinas y acetatos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalino, alcóxidos de metal alcalino, fosfatos de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino, e hidrogenocarbonatos de metal alcalino. Más preferiblemente, la base se selecciona de NaOAc, HOAc, K_2CO_3, Na_2CO_3, $CaCO_3$, K_3PO_4, $NaHCO_3$ o trialquilaminas, en las cuales los grupos alquilo contienen cada uno preferiblemente, con independencia unos de otros, 1 a 20, en particular 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo trietilamina, tri(n-butil)amina, metildiisopropilamina o metildiciclohexilamina.

El proceso de acuerdo con la invención puede utilizarse en presencia de uno o más aditivos que son habituales en tales reacciones y que se mencionan por ejemplo en "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", compiladores F. Diederich y P.J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim, 1998, capítulos 2 y 3. Aditivos que pueden utilizarse por ejemplo son catalizadores de transferencia de fase, por ejemplo sales de amonio cuaternario, en particular cloruro o bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de trietilbencilamonio, cloruro de trioctilbencilamonio, bromuro de tetrapropilamonio, o cloruro de tetraetilamonio, y compuestos de carbonilo, por ejemplo (α)-dicetonas, en particular 1,2-ciclohexanodiona, α-hidroxi-cetonas, por ejemplo 2-hidroxiciclohexanona, aldehídos alifáticos y benzoquinona.

La temperatura a la cual se lleva a cabo la reacción de acoplamiento C-C de acuerdo con la invención no es particularmente crítica. Un experto en la técnica puede determinar simplemente la temperatura óptima para su sistema de reacción específico. Preferiblemente, la temperatura de reacción está comprendida entre 25 y 250ºC, más preferiblemente entre 50 y 175ºC.

La invención se ilustrará con los ejemplos siguientes.

Ejemplos

Definiciones

C_{fin} = número de moles de producto formados al final de la reacción.

D_0 = número de moles de compuesto bromuro (hetero)aromático opcionalmente sustituido al comienzo de la reacción.

D_f = número de moles de bromuro (hetero)aromático opcionalmente sustituido al final de la reacción.

Rendimiento = $C_{fin}/D_0*100\%$

Conversión = $(D_0-D_f)D_0*100\%$

Selectividad = (rendimiento/conversión)*100

Ejemplo I

Reacción de acoplamiento C-C de 4-bromoacetofenona y acrilato de n-butilo

Se pesaron NaOAc (OAc representa $OC(O)CH_3$) (2,46 g, 30 mmol) y 4-bromoacetofenona (3,03 g, 15,2 mmol) en un matraz de Schlenk de 50 ml. Después de añadir 27 ml de 1-metilpirrolidinona (NMP) y un agitador magnético, se cerró el matraz de Schlenk con una membrana de caucho. En atmósfera de nitrógeno, se utilizó luego una jeringuilla para añadir, con agitación: $Pd(OAc)_2$ (0,4 mg; 0,0018 mmol, 0,012% molar con relación a 4-bromoacetofenona) disuelto en 3 ml de NMP y dihexil-éter (328 mg, 1,76 mmol) como patrón interno para el análisis GC. La mezcla de reacción se calentó. A 100ºC, se añadió acrilato de n-butilo (3,78 g, 29,5 mmol) con ayuda de una jeringuilla. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reacción (130ºC) y se observó la conversión sometiendo las muestras extraídas a análisis GC. Después de 120 minutos, la conversión era 95% y la selectividad para el producto trans era 96%.

Ejemplo II

Reacción de acoplamiento C-C de 3-bromopiridina y acrilato de n-butilo

Se pesó NaOAc (2,46 g, 30 mmol) en un matraz de Schlenk de 50 ml. Después de añadir 27 ml de NMP y un agitador magnético, se cerró el matraz de Schlenk con una membrana de caucho. En atmósfera de nitrógeno se utilizó luego una jeringuilla para añadir, con agitación: 3-bromopiridina (2,57 g, 16,3 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,4 mg; 0,0018 mmol, 0,011% molar con relación a 3-bromopiridina) disuelto en 3 ml de NMP y dihexil-éter (355,4 mg, 1,91 mmol) como patrón interno para el análisis GC. La mezcla de reacción se calentó y se añadieron a 100ºC acrilato de n-butilo (3,53 g, 26,2 mmol) con ayuda de un jeringuilla. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reacción (130ºC) y la conversión se observó por análisis GC de las muestras extraídas. Después de 21,5 horas, la conversión era 94% y la selectividad 95%.

Después de enfriar la mezcla de reacción, se vertió en 150 ml de agua y se extrajo con 80 ml de tolueno. La capa acuosa se extrajo una vez más con 50 ml de tolueno. La capa orgánica recogida se lavó con agua (tres veces 125 ml), solución acuosa saturada de NaCl (1 vez 150 ml), se secó con ayuda de Na_2SO_4, y se filtró a través de Celita. El material de la fase de Celita se lavó con tolueno (1 vez 150 ml) y el filtrado se espesó con ayuda de un evaporador de tipo película. La ^1H NMR del líquido anaranjado claro (3,6 g) demostró la presencia del producto de acoplamiento y trazas del material de partida y dihexil-éter.

Ejemplo III

Reacción de acoplamiento C-C de 4-bromoacetofenona y acrilato de n-butilo en escala de 2,5 litros

En atmósfera de nitrógeno se introdujeron los materiales siguientes en un reactor de 3 litros con dobles paredes: $Pd(OAc)_2$ (30,4 mg, 0,135 mmol, 0,0099% molar con relación a 4-bromoacetofenona), 2 litros de NMP, 4-bromoacetofenona (272 g, 1,36 moles), y NaOAc (152 g, 1,85 moles). La mezcla de reacción se calentó a 110ºC con agitación y a dicha temperatura se inició un proceso con adición fraccionada de acrilato de N-butilo (300 g, 2,34 moles, en aproximadamente 1 hora). La mezcla se calentó entretanto adicionalmente a 140ºC. En el transcurso de 30 minutos, después que se hubo añadido la totalidad del acrilato de n-butilo, la conversión era >99% (análisis GC). Después de enfriar a aproximadamente 80ºC, la mezcla de reacción se vertió en 1000 g de hielo y se extrajo con 800 ml de tolueno. La capa acuosa se extrajo una vez más con tolueno (tres veces 400 ml). La capa orgánica recogida se lavó con agua (tres veces 250 ml), solución acuosa saturada de NaCl (dos veces 150 ml), se secó con ayuda de Na_2SO_4, y se filtró. El filtrado se espesó hasta 420 g con ayuda de un evaporador de tipo película y se analizó con ayuda de GC. El rendimiento de producto trans acoplado ascendía a 98%.

Ejemplo IV

Reacción de acoplamiento C-C de 3-bromopiridina y acetato de n-butilo en escala de 2,5 litros

En atmósfera de nitrógeno, se introdujeron los materiales siguientes en un reactor de 3 litros con dobles paredes: $Pd/OAc)_2$ (152 mg, 0,68 mmol, 0,049% molar con relación a 3-bromopiridina), dos litros de NMP, 3-bromopiridina (220 g, 1,39 moles) y NaOAc (152 g, 1,85 moles). La mezcla de reacción se calentó a 110º con agitación y a dicha temperatura se inició la adición fraccionada de acrilato de n-butilo (300 g, 2,34 moles, en aproximadamente 1 hora). La mezcla se calentó entretanto adicionalmente hasta 140ºC. Después de 22 horas de reacción, la conversión era >99% (análisis GC). Después de enfriar a aproximadamente 80ºC, la mezcla de reacción se vertió en 1000 g de hielo y se extrajo con 800 ml de tolueno. La capa acuosa se extrajo una vez más con tolueno (3 veces 400 ml). La capa orgánica recogida se lavó con agua (3 veces 250 ml), solución acuosa saturada de NaCl (2 veces 150 ml), se secó con ayuda de Na_2SO_4, y se filtró. El filtrado se espesó hasta 409 g con ayuda de un evaporador de tipo película y se analizó con ayuda de GC. El rendimiento de producto trans acoplado ascendía a 87%.

Ejemplo V

Reacción de acoplamiento C-C de 3-bromopiridina y acrilato de t-butilo

Se pesaron $Pd(OAc)_2$ (3,5 mg; 0,0156 mmol, 0,044% molar con relación a 3-bromopiridina) y NaOAc (3,8 g, 48,3 mmol) en un matraz de Schlenk de 100 ml. Se añadieron 50 ml de NMP y un agitador magnético, y se cerró el matraz de Schlenk con una membrana de caucho. En atmósfera de nitrógeno, y con agitación, se añadió 3-bromopiridina (5,51 g, 34,9 mmol) con ayuda de una jeringuilla. La mezcla de reacción se calentó y, a 100ºC, se añadió acrilato de t-butilo (7,4 g, 57,8 mmol) con ayuda de una jeringuilla. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reacción (130ºC) y la conversión se monitorizó por análisis GC de las muestras extraídas. Después de 18 horas, la conversión era > 95%.

Ejemplo VI

Reacción de acoplamiento C-C de bromobenceno y acrilato de sodio

En un tubo de Schlenk de 50 ml se añadieron: $Pd(OAc)_2$ (1,6 mg, 0,0071 mmol, 0,041% molar con relación a bromobenceno), bromobenceno (2,7 g, 17,2 mol), acrilato de sodio (2,4 g, 25,6 mmol) y 25 ml de NMP. Se añadió un agitador magnético y el tubo de Schlenk se cerró con un tapón de caucho. Se aplicó nitrógeno gaseoso y el tubo se introdujo en un baño de aceite a 135ºC y se agitó durante una noche. El análisis GC demostró una conversión de 86% al cabo de 2 horas (98% después de 21 horas, sin toma de muestra alguna entretanto) con una selectividad del 98% para el producto trans.

Ejemplo VII

Reacción de acoplamiento C-C de 4-bromoacetofenona y estireno

En un vial de 25 ml se añadieron: $Pd(OAc)_2$ (1,12 mg, 0,0050 mmol, 0,050% molar con relación a 4-bromoacetofenona), 4-bromoacetofenona (1,99 g, 10 mmol), estireno (1,3 g, 12,5 mmol), NaOAc (1,0 g, 12 mmol) y NMP (13 ml). Se añadió un agitador magnético y el vial se cerró con un tapón de plástico. El vial se introdujo en un baño de aceite a 135ºC y se agitó magnéticamente. Una muestra tomada al cabo de 1 hora demostró conversión completa. La relación de producto trans, cis y metileno era 94:1:5, respectivamente.

Ejemplos VIII a XXX

Reacción de acoplamiento C-C de varios bromuros de arilo diferentes y varias olefinas diferentes

En un robot de síntesis automático (ASW 2000, de Chemspeed™), 23 recipientes de reacción de dobles paredes se llenaron cada uno con NaOAc (~ 2,7 mmol, ligero exceso con relación al bromuro de arilo). Se cerraron los recipientes y se aplicó nitrógeno gaseoso. Se añadieron subsiguientemente a cada recipiente NMP (1,5 ml), dihexiléter (0,50 mmol), patrón interno para GC), 2,0 ml de una solución de bromuro de arilo (1M en NMP) y 0,25 ml de una solución de $Pd(OAc)_2$ (0,0035M en NMP, 0,00089 mmol de $Pd(OAc)_2$ en cada recipiente = 0,045% molar comparado con el bromuro de arilo), utilizando la jeringuilla totalmente automatizada del robot. Todos los recipientes se agitaron mediante sacudidas y se calentaron a 125ºC. Se añadieron las diferentes olefinas (2,4 mmol) (t = 0) y los recipientes se calentaron ulteriormente a 135ºC. Después de 1, 2, 5, y 15 horas, se tomó una muestra (0,1 ml) de cada recipiente. Se diluyeron las muestras y se analizaron por GC. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

Bromuro de arilo	Olefina	Tiempo (h)	Conversión (%, por GC)	Producto	Rendimiento (%, por GC)
4-Bromoacetofenona	Acrilato de *n*-butilo	1	100	Ácido 3-(4-acetil-fenil)-acrílico, éster butílico	99
4-Bromobenzaldehído	Acrilato de *n*-butilo	1	100	Ácido 3-(4-formil-fenil)-acrílico, éster butílico	100
2-Bromobenzonitrilo	Acrilato de *n*-butilo	1	100	Ácido 3-(2-ciano-fenil)-acrílico, éster butílico	95
4-Bromobenzonitrilo	Acrilato de *n*-butilo	1	100	Ácido 3-(4-ciano-fenil)-acrílico, éster butílico	98
4-Bromonitrobenceno	Acrilato de *n*-butilo	1	100	Ácido 3-(4-nitro-fenil)-acrílico, éster butílico	95
2-Bromo-6-Metoxinaftaleno	Acrilato de n-butilo	1	100	Ácido 3-(6-metoxi-naftalen-2-il)-acrílico, éster butílico	96
4-Bromobifenilo	Acrilato de *n*-butilo	2	95	Ácido 3-bifenil-4-il-acrílico, éster butílico	90
1-Bromonaftaleno	Acrilato de n-butilo	2	100	Ácido 3-naftalen-2-il-acrílico, éster butílico	91
9-Bromofenantreno	Acrilato de *n*-butilo	2	100	Ácido 3-fenantren-9-il-acrílico, éster butílico	93
4-Bromoanisol	Acrilato de *n*-butilo	5	93	Ácido 3-(4-metoxi-fenil)-acrílico, éster butílico	94
Bromobenceno	Acrilato de *n*-butilo	15	95	Ácido 3-fenil-acrílico, éster butílico	90
3-Bromopiridina	Acrilato de *n*-butilo	15	100	Ácido 3-piridin-3-il-acrílico, éster butílico	97
4-Bromoanisol	Acrilato de *t*-butilo	5	91	Ácido 3-(4-metoxi-fenil)-acrílico, éster *terc*-butílico	90
Bromobenceno	Acrilato de *t*-butilo	1	96	Ácido 3-fenil-acrílico, éster *terc*-butílico	94
1-Bromo-2-fluorobenceno	Acrilato de *t*-butilo	1	100	Ácido 3-(2-fluoro-fenil)-acrílico, éster *terc*-butílico	100
1-Bromo-3-fluorobenceno	Acrilato de *t*-butilo	1	100	Ácido 3-(3-fluoro-fenil)-acrílico, éster *terc*-butílico	100

ES 2 301 623 T3

1-Bromo-4-fluorobenceno	Acrilato de *t*-butilo	1	100	Ácido 3-(4-fluoro-fenil)-acrílico, éster *terc*-butílico	100
(4-Bromo-fenil)-dimetil-amina	Acrilato de *t*-butilo	5	88	Ácido 3-(4-dimetilamino-fenil)-acrílico, éster *terc*-butílico	88
1-Cloro-4-bromobenceno	Estireno	15	99	*Trans*-4-cloroestilbeno	92
2-Bromo-6-metoxinaftaleno	Estireno	15	97	2-Metoxi-6-estiril-naftaleno	94
4-Bromoacetofenona	But-3-en-2-ol	15	99	4-(4-acetil-fenil)-butan-2-ona	92
1-Cloro-4-bromobenceno	But-3-en-2-ol	15	93	4-(4-cloro-fenil)-butan-2-ona	88
2-Bromo-6-metoxinaftaleno	But-3-en-2-ol	15	92	4-(6-metoxi-naftalen-2-il)-butan-2-ona	86

REIVINDICACIONES

1. Proceso para realización de una reacción de acoplamiento C-C por catálisis homogénea entre un compuesto (hetero)aromático de bromo opcionalmente sustituido y una segunda sustancia reaccionante, que se selecciona del grupo de olefinas en las cuales al menos uno de los sustituyentes de los átomos de carbono olefínicos sp^2 es un átomo de hidrógeno, y el grupo de compuestos orgánicos de boro que tienen la fórmula $Ar\text{-}B(OR^1)\text{-}OR^2$, donde Ar representa un grupo (hetero)arilo opcionalmente sustituido y R^1 y R^2 representan cada uno independientemente H o un grupo arilo o, junto con los átomos O a los cuales están unidos los mismos y el átomo B, forman un anillo con 2-5 átomos C, en presencia de un catalizador de paladio, un disolvente dipolar aprótico y una base, **caracterizado** porque como catalizador de paladio se utiliza una sal de paladio sin un ligando y porque la reacción se lleva a cabo a una relación entre la cantidad de paladio presente en la sal de paladio y el compuesto bromuro (hetero)aromático opcionalmente sustituido comprendida entre 0,01 y 0,1% molar.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el compuesto bromuro (hetero)aromático opcionalmente sustituido contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S.

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque la segunda sustancia reaccionante es una olefina alifática, opcionalmente sustituida, con 2-5 átomos de carbono.

4. Proceso de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado** porque la segunda sustancia reaccionante es una olefina sustituida con un grupo carboxilo, un carboxiéster, un grupo nitrilo, un grupo amido opcionalmente sustituido, un grupo nitro o un grupo hidrocarburo halogenado.

5. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque la segunda sustancia reaccionante es un ácido (hetero)aril-bórico o su anhídrido.

6. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, **caracterizado** porque la relación entre la cantidad de paladio presente en la sal de paladio y el compuesto (hetero)aromático de bromo opcionalmente sustituido está comprendida entre 0,01 y 0,05% molar.

7. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, **caracterizado** porque el disolvente dipolar aprótico se selecciona de dimetilformamida y N-metilpirrolidinona.

8. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, **caracterizado** porque se utiliza también un catalizador de transferencia de fase.

9. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, **caracterizado** porque se utiliza también un compuesto de carbonilo, por ejemplo una α-dicetona, en particular 1,2-ciclohexanodiona, una α-hidroxicetona, por ejemplo 2-hidroxiciclohexanona, un aldehído alifático o benzoquinona.