

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 880 323**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)
C07F 9/50 (2006.01)
C07F 9/54 (2006.01)
C07C 201/12 (2006.01)
C07C 205/19 (2006.01)
C07D 241/24 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2018 PCT/EP2018/053522**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.08.2018 WO18149813**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2018 E 18703609 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.04.2021 EP 3583093**

54 Título: **Proceso para la preparación de bifenilos sustituidos**

30 Prioridad:

14.02.2017 EP 17156124

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

24.11.2021

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**FRASSETTO, TIMO;
MAYER, HORST y
KRAEMER, SIEGFRIED**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 880 323 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

Proceso para la preparación de bifenilos sustituidos

La presente invención se refiere a un proceso para preparar 2-nitrobifenilos sustituidos mediante acoplamiento de Suzuki utilizando un catalizador de paladio con ligandos de fósforo específicos y una mezcla de disolventes que contiene agua y un disolvente orgánico que es al menos parcialmente miscible con agua.

Los compuestos de bifenilo funcionalizados son de gran interés, especialmente como productos farmacéuticos y pesticidas, y como precursores de tales ingredientes activos. Por ejemplo, 2-nitro y 2-aminobifenilos son importantes precursores de aril- y heteroarilcarboxamidas que encuentran uso como fungicidas, y para los cuales boscalid, fluxapiraxad, bixafen o piraziflumid son representantes prominentes. Para su síntesis, se dispone de una serie de métodos organometálicos, que ofrecen un acceso eficaz a multitud de derivados bifenílicos. El que se aplica con más frecuencia es el acoplamiento de Suzuki.

El acoplamiento de Suzuki (también llamado acoplamiento de Suzuki-Miyaura o reacción de Suzuki o reacción de Suzuki-Miyaura) es una reacción de acoplamiento cruzado en la que un compuesto de organoboro se hace reaccionar con un halogenuro o sulfonato orgánico en presencia de un catalizador de metal de transición, principalmente un catalizador de Pd o Ni, y en general también de una base.

Principalmente, los procesos conocidos para preparar nitro o aminobifenilos mediante acoplamiento de Suzuki funcionan bien, al menos a escala de laboratorio. Sin embargo, todavía hay margen de mejora, especialmente con respecto a una aplicación en procesos industriales a gran escala. Por ejemplo, la cantidad de Pd requerida en el catalizador es todavía bastante alta.

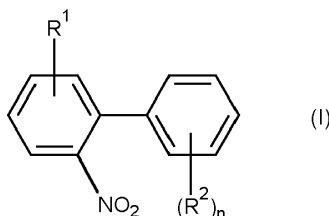
El documento WO 2015/011032 se refiere a un proceso para preparar bifenilaminas o anilidas cloradas mediante acoplamiento de Suzuki usando un catalizador de paladio que contiene una di-tert-butilfenilfosfina opcionalmente sustituida o una sal de la misma como ligando. Se dice que este catalizador evita la formación no deseada de compuestos de trifenilo. En el compuesto de partida haluro II, el grupo saliente Hal es Br o I. En los ejemplos, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en una mezcla de agua y 1-butanol como disolvente en presencia de carbonato potásico como base. El catalizador de Pd se utiliza en una cantidad de 0,12 % en moles, calculado sobre la base del contenido de Pd y con respecto a 1 mol del haluro.

F.-C. Guo et al. mencionan en *Catalysis Communications* 2015, 66, 87-90 una transformación similar.

Aunque en este proceso la cantidad de Pd ya se ha reducido en comparación con los procesos más antiguos, todavía hay margen de mejora. Además, el uso de yoduros o bromuros aromáticos no es deseable, no solo por su coste, especialmente en el caso del yoduro, sino también por motivos medioambientales relacionados con las aguas residuales que contienen bromuro o yoduro.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para producir bifenilos nitro-sustituidos mediante acoplamiento de Suzuki que evita algunos de los inconvenientes de los procesos de la técnica anterior, especialmente cuando estos se aplican a gran escala. Especialmente, el objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para producir bifenilos nitro-sustituidos a través de un acoplamiento de Suzuki que requiere cantidades claramente menores de paladio, suprime el homoacoplamiento, evita las aguas residuales que contienen bromuro y yoduro y es muy adecuado para aplicaciones a gran escala.

El objetivo se logra mediante un procedimiento para la preparación de bifenilos sustituidos de la fórmula I

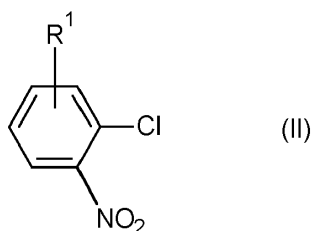


en la que los sustituyentes se definen cada uno de la siguiente manera:

R¹ es hidrógeno, ciano, F, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;

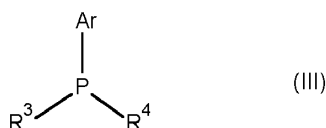
R² es ciano, nitro, F, Cl, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀ que puede llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes alquilo C₁-C₄; halocicloalquilo C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆ o haloalcoxycarbonilo C₁-C₆; y

n es 0, 1, 2 o 3, donde, en el caso de que n sea 2 o 3, los radicales R² pueden tener definiciones idénticas o diferentes; que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que R¹ es como se definió anteriormente, en presencia de una base y de un catalizador de paladio, donde el catalizador de paladio se introduce en la reacción en forma de

una fuente de paladio y un ligando de fósforo de fórmula III o una sal del mismo



5

en la cual

Ar es un radical arilo C₆-C₁₀ o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N y O como miembros del anillo, donde el radical arilo y el anillo heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste

10

en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo y fenilo;

R³ es alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₁₀; y

R⁴ es alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₁₀;

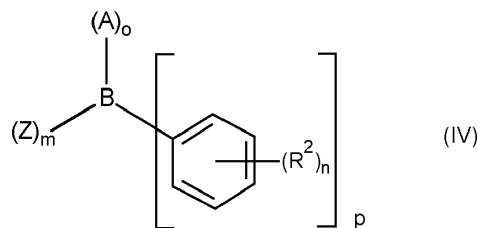
o

un complejo de paladio que contiene al menos un ligando de fósforo de fórmula III como se definió anteriormente o una sal del mismo;

15

en una mezcla de disolventes de agua y un disolvente orgánico que sea al menos parcialmente miscible con agua,

con un compuesto de organoboro de fórmula IV



en la que R² y n son como se definieron anteriormente y el compuesto de fórmula IV se selecciona del grupo que consiste en

20

(i) ácidos borónicos con o = 0, m = 2; p = 1 y Z = grupos hidroxilo o sus trímeros;

(ii) derivados del ácido borónico con o = 0, m = 2; p = 1 y Z = halógeno; alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆ o ariloxi C₆-C₁₀;

(iii) ácidos borónicos o derivados del ácido borónico con o = 0, m = 1; p = 2 y Z = hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆ o ariloxi C₆-C₁₀;

25 (iv) ácidos borónicos mixtos o derivados del ácido borónico con o = 1, m = 1; p = 1, A = alquilo C₁-C₄ y Z = hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆ o ariloxi C₆-C₁₀;

(v) ésteres borónicos cíclicos con o = 0, m = 2 y p = 1, donde los dos grupos Z forman juntos un grupo puente -O-(CH₂)_q-O-, donde q es 2 o 3, de tal manera que los dos grupos Z, junto con el átomo de boro al que están unidos, forman un anillo de 5 o 6 miembros, donde los grupos CH₂ están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄;

30

(vi) boronatos con o = 0, m = 3, p = 1 y Z = hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆ o ariloxi C₆-C₁₀, y acompañados de un catión que compensa la carga negativa del anión boronato;

(vii) triarilboranos con $o = 0$, $m = 0$ y $p = 3$;

(viii) tetraarilboratos con $o = 0$, $m = 0$ y $p = 4$, y acompañados de un catión que compensa la carga negativa del anión borato;

donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 80 a 140 °C.

- 5 Las unidades estructurales orgánicas mencionadas en las definiciones anteriores de las variables son - como el término halógeno - términos colectivos para listados individuales de los miembros de grupo individuales. El prefijo C_n - C_m indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

El término halógeno indica en cada caso flúor, bromo, cloro o yodo, en particular flúor, cloro o bromo.

10 El término "alquilo" como se usa en este documento y en las unidades estructurales alquilo de alcoxi, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo y similares se refiere a radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 2 ("alquilo C_1 - C_2 "), 1 a 3 ("alquilo C_1 - C_3 "), 1 a 4 ("alquilo C_1 - C_4 "), 1 a 6 ("alquilo C_1 - C_6 ") o 1 a 8 ("alquilo C_1 - C_8 ") átomos de carbono. Alquilo C_1 - C_2 es metilo o etilo. Alquilo C_1 - C_3 es además propilo e isopropilo. Alquilo C_1 - C_4 es adicionalmente n-butilo, 1-metilpropilo (sec-butilo), 2-metilpropilo (isobutilo) o 1,1-dimetiletilo (tert-butilo). Alquilo C_1 - C_6 es adicionalmente también, por ejemplo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-
15 etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, or 1-etil-2-metilpropilo. Alquilo C_1 - C_8 es adicionalmente también, por ejemplo, heptilo, octilo y los isómeros de los mismos.

20 El término "haloalquilo" como se usa en este documento, que también se expresa como "alquilo que está parcial o totalmente halogenado", se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 2 ("haloalquilo C_1 - C_2 "), 1 a 3 ("Haloalquilo C_1 - C_3 "), 1 a 4 ("haloalquilo C_1 - C_4 ") o 1 a 6 ("haloalquilo C_1 - C_6 ") átomos de carbono (como se mencionó anteriormente), donde parte o la totalidad de los átomos de hidrógeno de estos grupos se reemplazan por átomos de halógeno como se mencionó anteriormente: en particular haloalquilo C_1 - C_2 , tal como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-
25 trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetil or pentafluoroetil. Haloalquilo C_1 - C_3 es adicionalmente, por ejemplo, 1-fluoropropilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 1,1-difluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 1,2-difluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, heptafluoropropilo, 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo, 3-cloropropilo y similares. Ejemplos para haloalquilo C_1 - C_4 son, aparte de los mencionados para haloalquilo C_1 - C_3 , 4-clorobutilo y similares.

"Metilo que está sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor" es fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

35 "Hidroxi-alquilo C_1 - C_6 " es alquilo C_1 - C_6 , como se definió anteriormente, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo hidroxilo. Ejemplos son hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidrox-1-metiletilo, 2-hidrox-1-metiletilo, 1-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 1-hidroxipentilo, 2-hidroxipentilo, 3-hidroxipentilo, 4-hidroxipentilo, 5-hidroxipentilo, 1-hidroxihexilo, 2-hidroxihexilo, 3-hidroxihexilo, 4-hidroxihexilo, 5-hidroxihexilo, 6-hidroxihexilo, y similares.

40 El término "cicloalquilo" como se usa en este documento se refiere a radicales hidrocarburo saturados mono o bicíclicos que tienen de 3 a 10 ("cicloalquilo C_3 - C_{10} "), 3 a 8 ("cicloalquilo C_3 - C_8 "), en particular 3 a 6 ("cicloalquilo C_3 - C_6 ") o 3 a 5 ("cicloalquilo C_3 - C_5 ") o 3 a 4 ("cicloalquilo C_3 - C_4 ") átomos de carbono. Ejemplos de radicales monocíclicos que tienen de 3 a 4 átomos de carbono son ciclopropilo y ciclobutilo. Ejemplos de radicales monocíclicos que tienen de 3 a 5 átomos de carbono son ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. Ejemplos de radicales monocíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Ejemplos de radicales monocíclicos que tienen de 3 a 8 átomos de carbono son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Ejemplos de radicales monocíclicos que tienen de 3 a 10 átomos de carbono son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo. Los radicales bicíclicos pueden ser anillos condensados o puenteados. Ejemplos de radicales condensados bicíclicos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono comprenden biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[3.2.0]heptilo, biciclo[3.3.0]octilo (1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropentalenilo), biciclo[4.2.0]octilo, biciclo[4.3.0]nonilo (2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-1H-indeno), biciclo[4.4.0]decilo (decalinilo) y similares. Ejemplos de radicales condensados bicíclicos con puente que tienen de 7 a 10 átomos de carbono comprenden biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo y similares. Preferiblemente, el término cicloalquilo denota un radical hidrocarburo saturado monocíclico.

55 El término "halocicloalquilo" como se usa en este documento, que también se expresa como "cicloalquilo que está parcial o totalmente halogenado", se refiere a grupos hidrocarburo saturados mono o bicíclicos que tienen de 3 a 10 ("halocicloalquilo C_3 - C_{10} -") o 3 a 8 ("halocicloalquilo C_3 - C_8 ") o preferiblemente 3 a 6 ("halocicloalquilo C_3 - C_6 ") o 3 a 5 ("halocicloalquilo C_3 - C_5 ") o 3 a 4 ("halocicloalquilo C_3 - C_4 ") miembros del anillo de carbono (como se mencionó anteriormente) en los que algunos o todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno como se mencionó anteriormente, en particular flúor, cloro y bromo.

"Alcoxi" es un grupo alquilo unido a través de un átomo de oxígeno. El término "alcoxi C₁-C₂" es un grupo alquilo C₁-C₂, como se definió anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno. El término "alcoxi C₁-C₃" es un grupo alquilo C₁-C₃, como se definió anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno. El término "alcoxi C₁-C₄" es un grupo alquilo C₁-C₄, como se definió anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno. El término "alcoxi C₁-C₆" es un grupo alquilo C₁-C₆, como se definió anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno. Alcoxi C₁-C₂ es metoxi o etoxi. Alcoxi C₁-C₃ es adicionalmente, por ejemplo, n-propoxi y 1-metiletoxi (isopropoxi). Alcoxi C₁-C₄ es adicionalmente, por ejemplo, butoxi, 1-metilpropoxi (sec-butoxi), 2-metilpropoxi (isobutoxi) or 1,1-dimetiletoxi (tert-butoxi). Alcoxi C₁-C₆ es adicionalmente, por ejemplo, pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi or 1-etil-2-metilpropoxi.

"Haloalcoxi" es un grupo haloalquilo unido a través de un átomo de oxígeno. El término "haloalcoxi C₁-C₂" es un grupo haloalquilo C₁-C₂, como se definió anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno. El término "haloalcoxi C₁-C₃" es un grupo haloalquilo C₁-C₃, como se definió anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno. El término "haloalcoxi C₁-C₄" es un grupo haloalquilo C₁-C₄, como se definió anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno. El término "haloalcoxi C₁-C₆" es un grupo haloalquilo C₁-C₆, como se definió anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno. Haloalcoxi C₁-C₂ es, por ejemplo, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, OCH₂Cl, OCHCl₂, OCCl₃, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 2-yodoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi or OC₂F₅. Haloalcoxi C₁-C₃ es adicionalmente, por ejemplo, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 2,3-difluoropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 2-bromopropoxi, 3-bromopropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 3,3,3-tricloropropoxi, OCH₂-C₂F₅, OCF₂-C₂F₅, 1-(CH₂F)-2-fluoroetoxi, 1-(CH₂Cl)-2-cloroetoxi or 1-(CH₂Br)-2-bromoetoxi. Haloalcoxi C₁-C₄ es adicionalmente, por ejemplo, 4-fluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi o nonafluorobutoxi. Haloalcoxi C₁-C₆ es adicionalmente, por ejemplo, 5-fluoropentoxi, 5-cloropentoxi, 5-bromopentoxi, 5-yodopentoxi, undecafluoropentoxi, 6-fluorohexoxi, 6-clorohexoxi, 6-bromohexoxi, 6-yodohexoxi o dodecafluorohexoxi.

El término "alquilcarbonilo" es un grupo alquilo C₁-C₆ ("alquilcarbonilo C₁-C₆"), preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄ ("alquilcarbonilo C₁-C₄"), como se definió anteriormente, unido a través de un grupo carbonilo [C(=O)]. Ejemplos son acetilo (metilcarbonilo), propionilo (etilcarbonilo), propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo y similares.

El término "haloalquilcarbonilo" es un grupo haloalquilo C₁-C₆ ("haloalquilcarbonilo C₁-C₆"), preferiblemente un grupo haloalquilo C₁-C₄ ("haloalquilcarbonilo C₁-C₄"), como se definió anteriormente, unido mediante un grupo carbonilo [C(=O)]. Ejemplos son trifluorometilcarbonilo, 2,2,2-trifluoroetilcarbonilo y similares.

El término "alcoxycarbonilo" es un alcoxi C₁-C₆ ("alcoxycarbonilo C₁-C₆"), preferiblemente un grupo alcoxi C₁-C₄ ("alcoxycarbonilo C₁-C₄"), como se definió anteriormente, unido a través de un grupo carbonilo [C(=O)]. Ejemplos son metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo y similares.

El término "haloalcoxycarbonilo" es un grupo haloalcoxi C₁-C₆ ("haloalcoxycarbonilo C₁-C₆"), preferiblemente un grupo haloalcoxi C₁-C₄ ("haloalcoxycarbonilo C₁-C₄"), como se definió anteriormente, unido mediante un grupo carbonilo [C(=O)]. Ejemplos son trifluorometoxycarbonilo, 2,2,2-trifluoroetoxycarbonilo y similares.

Si el término "arilo" como se usa en el presente documento y en las unidades estructurales arilo de ariloxi se usa sin el prefijo (C_n-C_m), indica un grupo arilo con 6 a 30, en particular 6 a 14, específicamente 6 a 10 carbonos. átomos como miembros del anillo. Arilo es un radical aromático carbocíclico mono-, bi- o policíclico (es decir, sin heteroátomos como miembros del anillo). Un ejemplo de radical aromático monocíclico es fenilo. En los anillos de arilo bicíclicos se condensan dos anillos aromáticos, es decir, comparten dos átomos de C vecinos como miembros del anillo. Un ejemplo de radical aromático bicíclico es el naftilo. En los anillos de arilo policíclicos, se condensan tres o más anillos. Ejemplos de radicales arilo policíclicos son fenantrenilo, antraceno, tetraceno, 1H-benzo[a]fenalenilo, pirenilo y similares.

"Arilo C₆-C₁₀" es fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo.

"Ariloxi" es arilo, como se definió anteriormente, unido mediante un átomo de oxígeno al resto de la molécula.

"Ariloxi C₆-C₁₀" es fenoxi, 1-naftiloxi o 2-naftiloxi.

Los anillos heteroarilo de 5 o 6 miembros que contienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N y O como miembros del anillo son anillos heteroaromáticos monocíclicos. En los anillos heteroarilo de 6 miembros, los miembros del anillo heteroátomo solo pueden ser átomos de nitrógeno. Ejemplos de anillos heteroaromáticos de 5 o 6 miembros que contienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N y O como miembros del anillo son 2-furilo, 3-furilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 1,3,4-triazol-1-ilo, 1,3,4-triazol-2-ilo, 1,3,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo, tetrazol-5-ilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 1-oxopiridin-2-ilo, 1-oxopiridin-3-ilo, 1-oxopiridin-4-ilo, 3-

piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrazin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrazin-5-ilo y similares.

5 Las observaciones que se hacen a continuación con respecto a las realizaciones preferidas del proceso de acuerdo con la invención, especialmente con respecto a las realizaciones preferidas de los radicales de los diferentes reactivos y productos (para ser más precisos, realizaciones preferidas de las variables de los compuestos de fórmulas I, II, III, IV, V y VI, especialmente con respecto a sus sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Ar y n) y de las condiciones de reacción de los procedimientos de acuerdo con la invención, se aplican bien sea tomados solos o, más particularmente, en cualquier combinación imaginable entre sí.

10 Las observaciones sobre las realizaciones preferidas de R^1 se aplican tanto a la fórmula I como a la fórmula II, V y VI, a menos que se especifique explícitamente otra cosa. Las observaciones sobre las realizaciones preferidas de R^2 y n se aplican tanto a la fórmula I como a la fórmula IV, V y VI, a menos que se especifique explícitamente otra cosa.

En una realización particular, R^1 es hidrógeno o flúor. Específicamente, R^1 es hidrógeno.

15 En una realización específica, R^1 está en posición para con respecto al grupo nitro (esta definición de la posición de R^1 , por supuesto, solo es relevante si R^1 no es hidrógeno). En el caso de los compuestos de bifenilo I, el grupo nitro se refiere en este caso, por supuesto, al grupo nitro en el mismo anillo de fenilo que R^1 (y no a un posible grupo nitro R^2).

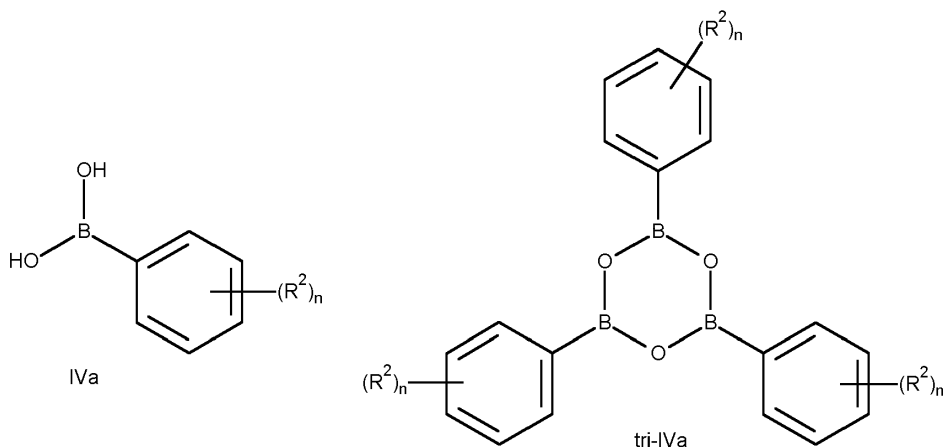
En particular, R^2 es F o Cl.

Preferiblemente, n es 1, 2 o 3; específicamente 1 o 3.

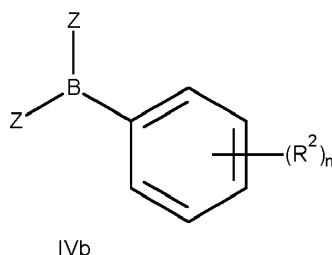
Más particularmente, R^2 es F o Cl y n es 1, 2 o 3. Específicamente, R^2 es F o Cl y n es 1 o 3.

20 En una realización particular, el compuesto de bifenilo I es 4-cloro-2'-nitro-bifenilo, 3,4-dicloro-2'-nitro-bifenilo, 3,4-difluoro-2'-nitro-bifenilo, 3,4,5-trifluoro-2'-nitro-bifenilo, 3-cloro-4,5-difluoro-2'-nitro-bifenilo, 3,4-dicloro-5'-fluoro-2'-nitro-bifenilo or 3,5-dicloro-4-fluoro-2'-nitro-bifenilo. Específicamente, el compuesto bifenilo I es 4-cloro-2'-nitro-bifenilo, 3,4-dicloro-2'-nitro-bifenilo, 3,4,5-trifluoro-2'-nitro-bifenilo o 3,4-dicloro-5'-fluoro-2'-nitro-bifenilo; muy específicamente 4-cloro-2'-nitro-bifenilo o 3,4,5-trifluoro-2'-nitro-bifenilo.

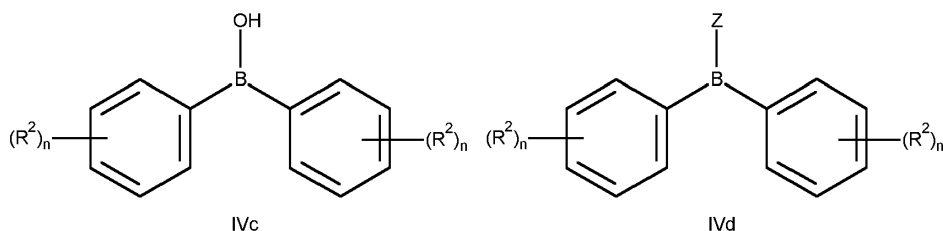
25 El compuesto de organoboro IV como se define en (i) en el que o = 0, m = 2; p = 1 y Z = OH es un ácido borónico de fórmula IVa. Su trímero es una boroxina y tiene la fórmula tri-IVa:



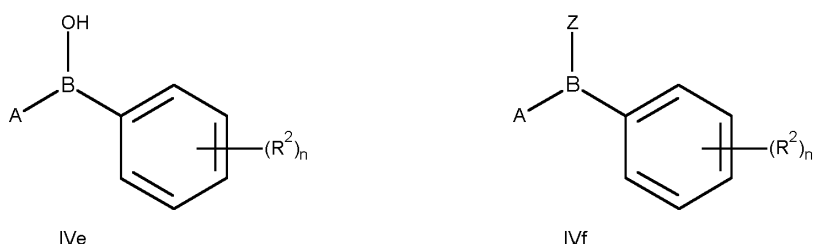
30 Los derivados del ácido borónico como se definen en (ii) con o = 0, m = 2; p = 1 y Z = halógeno; alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆ o ariloxi C₆-C₁₀ son compuestos de fórmula IVb, en la que Z = halógeno; alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆ o ariloxi C₆-C₁₀:



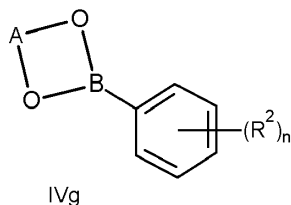
Los ácidos borínicos o derivados del ácido borínico como se definen en (iii) con $o = 0$, $m = 1$; $p = 2$ y $Z =$ hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 o ariloxi C_6-C_{10} son compuestos de fórmula IVc (ácidos borínicos) o compuestos de fórmula IVd (derivados del ácido borínico), en los que $Z =$ halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 o ariloxi C_6-C_{10} :



- 5 Los ácidos borínicos mixtos o derivados del ácido borínico como se definen en (iv) con $o = 1$, $m = 1$; $p = 1$, $A =$ alquilo C_1-C_4 y $Z =$ hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 o ariloxi C_6-C_{10} son compuestos de fórmula IVe (ácidos borínicos mixtos) o compuestos de fórmula IVf (derivados mixtos de ácido borínico), en los que $Z =$ halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 o ariloxi C_6-C_{10} :



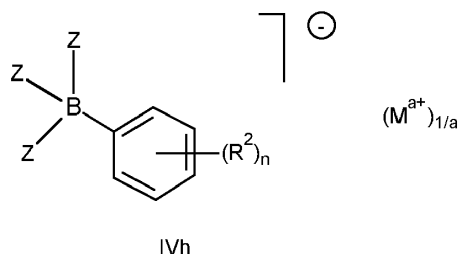
- 10 Los ésteres borínicos cíclicos como se definen en (v) con $o = 0$, $m = 2$ y $p = 1$, donde los dos grupos Z forman juntos un grupo puente $-O-(CH_2)_q-O-$, en donde q es 2 o 3, de tal manera que los dos grupos Z , junto con el átomo de boro al que están unidos, forman un anillo de 5 o 6 miembros, donde los grupos CH_2 están opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 son compuestos de fórmula IVg:



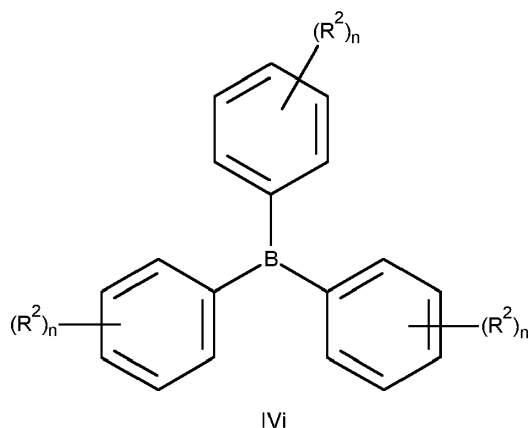
- 15 en la que A es $-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A3})(R^{A4})-$ o $-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A3})(R^{A4})-C(R^{A5})(R^{A6})-$, donde R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} , R^{A4} , R^{A5} y R^{A6} , independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

Los boronatos como se definen en (vi) con $o = 0$, $m = 3$, $p = 1$ y $Z =$ hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 o ariloxi C_6-C_{10} , y acompañados por un catión que compensa la carga negativa del anión boronato son compuestos de fórmula IVh, en la que cada Z es independientemente hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 o ariloxi C_6-C_{10} y $(M^{a+})_{1/a}$ es un catión equivalente:

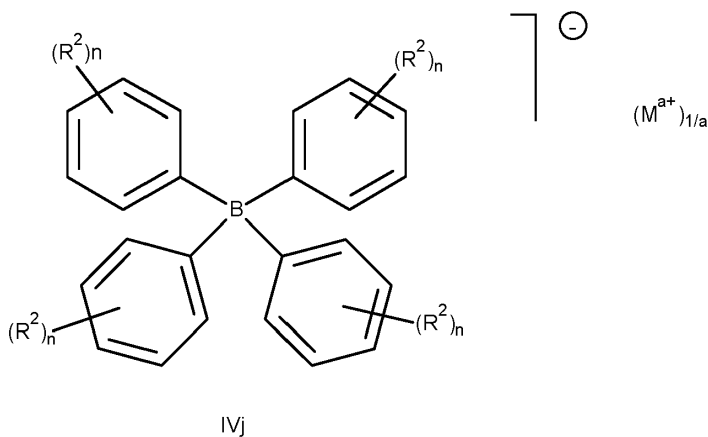
- 20



Los triarilboranos como se definen en (vii) con $o = 0$, $m = 0$ y $p = 3$ son compuestos de fórmula IVi:



Los tetraarilboratos definidos en (viii) con $o = 0$, $m = 0$ y $p = 4$, y acompañados de un catión que compensa la carga negativa del anión borato, son compuestos de fórmula IVj, en la que $(M^{a+})_{1/a}$ es un catión equivalente:

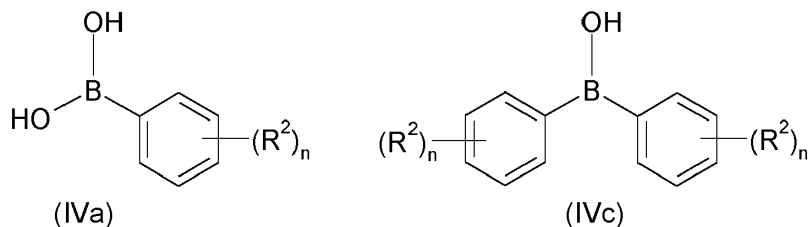


5 M en los compuestos IVh y IVj es preferiblemente un catión de metal alcalino o alcalinotérreo o un catión de amonio $(NR^aR^bR^cR^d)^+$, en el que R^a , R^b , R^c and R^d , independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o hidroxialquilo C_1-C_6 . Si M es un catión de metal alcalino o un catión de amonio, a es 1. Si M es un catión de metal alcalinotérreo, a es 2. Más preferiblemente, M es un catión de metal alcalino.

10 En los compuestos de organoboro anteriores, R^2 y n tienen uno de los significados generales anteriores o, en particular, uno de los significados preferidos anteriores. En una realización particular, $(R_2)_n$ es 4-cloro, 3,4-dicloro, 3,4-difluoro, 3,4,5-trifluoro, 3-cloro-4,5-difluoro o 3,5-dicloro-4-fluor. Específicamente, $(R_2)_n$ es 4-cloro, 3,4-dicloro o 3,4,5-trifluoro. Muy específicamente, $(R_2)_n$ es 4-cloro o 3,4,5-trifluoro. Las posiciones se refieren a la posición 1 de la unión del anillo de fenilo al átomo de boro.

A en los ácidos borínicos mixtos o derivados del ácido borínico tal como se definen en (iv) es en particular metilo.

15 Preferiblemente, el compuesto de organoboro IV es un ácido fenilborónico IVa o un ácido difenilborínico IVc.



o una mezcla de IVa y IVc, en la que R^2 y n tienen uno de los significados generales anteriores o, en particular, uno de los significados preferidos anteriores. En particular, el compuesto de organoboro IV es un ácido fenilborónico IVa.

20 En una realización particular, $(R_2)_n$ en IVa y IVc es 4-cloro, 3,4-dicloro, 3,4-difluoro, 3,4,5-trifluoro, 3-cloro-4,5-difluoro o 3,5-dicloro-4-fluoro, más particularmente 4-cloro, 3,4-dicloro o 3,4,5-trifluoro, y específicamente 4-cloro o 3,4,5-trifluoro. Las posiciones se refieren a la posición 1 del punto de unión del anillo de fenilo al átomo de boro.

Los compuestos de organoboro como se definen en (i) a (viii) y los métodos para prepararlos son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en el documento WO 2015/011032 y la literatura allí citada.

5 Los compuestos de fórmulas II y IV se utilizan en una relación molar de preferiblemente de 5:1 a 1:5, más preferiblemente de 2:1 a 1:2, incluso más preferiblemente de 1,5:1 a 1:1,5, en particular de 1,1:1 a 1:1,1, específicamente de 1,05:1 a 1:1,05, y muy específicamente de aproximadamente 1:1. "Aproximadamente" pretende incluir desviaciones de la estequiometría ideal causadas, por ejemplo, por errores de peso. En general, tales errores están por debajo del 10 %, en su mayoría por debajo del 5 %.

Las proporciones molares de los compuestos IV como se indica anteriormente se refieren al número de anillos de fenilo contenidos en la molécula de organoboro IV que pueden reaccionar en la reacción de Suzuki.

10 Así, en consecuencia, la relación molar de los compuestos II y IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg o IVh (que tienen un anillo de fenilo por molécula de organoboro que puede reaccionar en la reacción de Suzuki), los compuestos IV aquí contados como tales es preferiblemente de 5:1 a 1:5, más preferiblemente de 2:1 a 1:2, incluso más preferiblemente de 1,5:1 a 1:1,5, en particular de 1,1:1 a 1:1,1, específicamente de 1,05:1 a 1:1,05, y muy específicamente de aproximadamente 1:1;

15 la relación molar de los compuestos II y IVc o IVd (que tienen dos anillos de fenilo por molécula de organoboro que pueden reaccionar en la reacción de Suzuki), los compuestos IV aquí contados como tales, es preferiblemente de 10:1 a 1:2,5, más preferiblemente 4:1 a 1:1, aún más preferiblemente de 3:1 a 1:0,75, en particular de 2,2:1 a 1:0,55, específicamente de 2,1:1 a 1:0,53 y muy específicamente de aproximadamente 2:1;

20 la relación molar de los compuestos II y tri-IVa o IVi (que tienen tres anillos de fenilo por molécula de organoboro que pueden reaccionar en la reacción de Suzuki), los compuestos IV aquí contados como tales, es preferiblemente de 15:1 a 1:1,7, más preferiblemente de 6:1 a 1:0,7, incluso más preferiblemente de 4,5:1 a 1:0,5, en particular de 3,3:1 a 1:0,37, específicamente de 3,14:1 a 1:0,35, y muy específicamente de aproximadamente 3:1; y la relación molar de los compuestos II y IVj (que tienen cuatro anillos de fenilo por molécula de organoboro que pueden reaccionar en la reacción de Suzuki), el compuesto IVj en el presente documento contado como tal, es preferiblemente de 20:1 a 1:1,25, más preferiblemente de 8:1 a 1:0,5, incluso más preferiblemente de 6:1 a 1:0,38, en particular de 4,4:1 a 1:0,28, específicamente de 4,2:1 a 1:0,26 y muy específicamente de aproximadamente 4:1.

30 Sin embargo, como la eliminación del compuesto de halógeno II de la mezcla de reacción después de la finalización de la reacción es a veces más difícil que la eliminación del compuesto de organoboro IV, puede ser ventajoso utilizar el compuesto de organoboro IV en cantidades al menos equimolares, mejor en un ligero exceso, de tal manera que el compuesto de halógeno II reaccione más o menos completamente. En este caso, los compuestos de fórmulas II y IV (este último contado como el número de anillos de fenilo contenidos en la molécula de organoboro IV que puede reaccionar en la reacción de Suzuki) se utilizan en una relación molar de preferiblemente 1:1 a 1:1,5, más preferiblemente de 1:1 a 1:1,1, en particular de 1:1 a 1:1,05 y específicamente de 1:1,01 a 1:1,05. Sin embargo, también es posible la estequiometría inversa; es decir, el compuesto II también se puede usar en un ligero exceso; lo que significa que los compuestos de fórmulas II y IV (este último contado como el número de anillos de fenilo contenidos en la molécula de organoboro IV que puede reaccionar en la reacción de Suzuki) se utilizan en una relación molar de preferiblemente 1:1 a 1,5:1, más preferiblemente de 1:1 a 1,1:1, en particular de 1:1 a 1,05:1 y específicamente de 1,01:1 a 1,05:1.

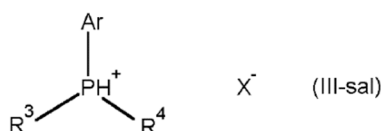
40 Los anillos de fenilo contenidos en el compuesto IV que pueden reaccionar en la reacción de Suzuki son aquellos anillos de fenilo que están unidos directamente al átomo de boro. Por lo tanto, los anillos de fenilo contenidos en Z, si es ariloxi, no se cuentan.

En el caso de los compuestos IV, las "cantidades equimolares" y las cantidades "en exceso" están relacionadas, por supuesto, con el número de anillos de fenilo contenidos en los compuestos IV que pueden reaccionar en la reacción de Suzuki.

45 En los ligandos de fósforo III, Ar es preferiblemente un radical arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo y fenilo. Más preferiblemente, Ar es fenilo que puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y trifluorometilo, y es en particular fenilo no sustituido.

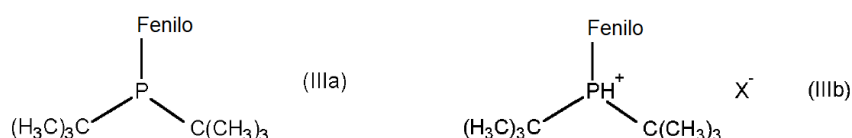
50 R³ y R⁴ son preferiblemente, independientemente entre sí, alquilo C₁-C₈, más preferiblemente alquilo C₃-C₈ ramificado, y son en particular ambos tert-butilo.

Las sales de los ligandos de fósforo son sales de adición de ácido, por lo que tienen la fórmula:



donde X⁻ es un anión. Principalmente es adecuado cualquier anión derivado de un ácido fuerte, pero viendo el deseo de evitar ciertos aniones en el agua residual, los aniones preferidos se seleccionan del grupo que consiste en cloruro, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, perclorato, tetrafluoroborato, hexafluorofosfato., hidrogenohexafluorocirconato e hidrogenohexafluorotitanato. Específicamente, X⁻ es tetrafluoroborato (BF₄⁻).

En particular, el ligando de fósforo III es un compuesto de fórmula IIIa o IIIb en la que Ar es fenilo y R³ y R⁴ son ambos tert-butilo.



donde X⁻ es un anión, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en cloruro, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, perclorato, tetrafluoroborato, hexafluorofosfato, hidrogenohexafluorozirconato e hidrogenohexafluorotitanato. Específicamente, X⁻ es tetrafluoroborato (BF₄⁻).

Como se dijo anteriormente, el catalizador de paladio se introduce en la reacción en forma de una fuente de paladio y un ligando de fósforo de fórmula III o una sal del mismo, o en forma de un complejo de paladio que contiene al menos un ligando de fósforo de fórmula III como se definió anteriormente o una sal de la misma.

Si el catalizador de paladio se introduce en la reacción en forma de una fuente de paladio y un ligando de fósforo de fórmula III o una sal del mismo, el complejo con el ligando (III) se forma bien sea antes de que comience la reacción de Suzuki o, en particular, se forma in situ.

La fuente de paladio es preferiblemente una sal de paladio (II), un complejo de paladio con ligandos diferentes del ligando de fórmula III o su sal, o es paladio metálico que está opcionalmente unido a un portador.

Las sales de Pd(II) adecuadas son, por ejemplo, acetato de Pd(II), PdCl₂ o Na₂PdCl₄. Se da preferencia al acetato de Pd(II) y al PdCl₂. En particular, se usa acetato de Pd(II).

Los complejos de Pd(II) adecuados con ligandos diferentes del ligando de fórmula III o su sal son, por ejemplo, acetilacetato de Pd(II) o cloruro de bisacetoneitrilo Pd(II).

Un vehículo adecuado para el paladio metálico es el carbón vegetal.

El complejo de paladio que contiene al menos un ligando de fósforo de fórmula III como se definió anteriormente o una sal del mismo puede ser un complejo preformado de paladio (0) y el ligando III o una sal del mismo, o puede ser un complejo de paladio(II) preformado y el ligando III o una sal del mismo.

Un ejemplo de un complejo de paladio que contiene al menos un ligando de fósforo de fórmula III como se definió anteriormente o una sal del mismo en el que el paladio está contenido como Pd(II) es Pd(ligando III)₂Cl₂; por ejemplo diclorobis(di-(tert-butil)-fenilfosfina)paladio (II) (Pd(II)[P(C₆H₅)(C(CH₃)₃)₂]₂Cl₂). Este complejo está disponible comercialmente.

Un ejemplo de un complejo de paladio que contiene al menos un ligando de fósforo de fórmula III como se definió anteriormente o una sal del mismo en el que el paladio está contenido como Pd(0) es Pd(ligando III)₂; por ejemplo bis(di-(tert-butil)-fenilfosfina)paladio (0) (Pd(0)[P(C₆H₅)(C(CH₃)₃)₂]₂). Este complejo está disponible comercialmente.

En caso de que se use una sal de Pd(II) o un complejo de Pd(II), el Pd(II) se reduce a Pd(0) antes de que comience la reacción de Suzuki. La reducción generalmente se realiza in situ.

En una realización preferida, el catalizador de paladio se introduce en la reacción en forma de una sal de paladio (II), específicamente acetato de Pd(II) o PdCl₂, y el ligando III o una sal del mismo.

En otra realización preferida, el catalizador de paladio se introduce en la reacción en forma de un complejo preformado de paladio (0) o (II) y el ligando III o una sal del mismo, donde el catalizador se selecciona específicamente de la grupo que consiste en bis(di-(tert-butil)-fenilfosfina)paladio (0) y diclorobis(di-(tert-butil)-fenilfosfina)paladio (II).

Si el catalizador de paladio no se introduce en la reacción en forma del complejo preformado de paladio y el ligando III, sino en forma de una fuente de Pd (por ejemplo, una sal de paladio (II), un complejo de paladio con ligandos diferentes de III (o su sal) o una fuente de paladio (0)), y un ligando de fósforo de fórmula III o una sal del mismo, la fuente de Pd (calculada sobre la base del contenido de Pd) y el ligando de fórmula III o su las sales se utilizan en una relación molar de preferiblemente de 5:1 a 1:5, más preferiblemente de 2:1 a 1:3, incluso más preferiblemente de 1,5:1 a 1:2,5, en particular de 1,1:1 a 1:2,5, específicamente de 1,05:1 a 1:2,2, muy específicamente de 1:1 a 1:2.

El catalizador de Pd, para ser más precisos, la fuente de Pd o el complejo de Pd preformado que contiene al menos un ligando de fósforo de fórmula III como se define anteriormente o una sal del mismo (en ambos casos calculado sobre la base del contenido de Pd) puede ser utilizado principalmente en una cantidad de hasta el 5 % en moles, por ejemplo de 0,0001 % en moles a 5 % en moles, con respecto a 1 mol de compuesto II o de compuesto IV (1 mol de compuesto II o de compuesto IV corresponde a 100 % en moles). Si los compuestos II y IV no se usan en cantidades equimolares, el % en moles anterior se refiere a 1 mol del compuesto II o IV que no se usa en exceso. Sin embargo, el ligando III o su sal y las otras condiciones de reacción permiten el uso de Pd en cantidades significativamente menores. Así, preferiblemente, el catalizador de Pd (calculado sobre la base del contenido de Pd) se usa en una cantidad de 0,0001 % en moles a 0,5 % en moles, más preferiblemente de 0,0001 % en moles a 0,1 % en moles, en particular de 0,0001 % en moles a 0,01 % en moles, y específicamente de 0,001 % en moles a 0,007 % en moles, muy específicamente de 0,002 a 0,006 % en moles, con respecto a 1 mol de compuesto II o de compuesto IV (1 mol de compuesto II o de compuesto IV corresponde a 100 % en moles). Si los compuestos II y IV no se usan en cantidades equimolares, el % en moles anterior se refiere a 1 mol del compuesto II o IV que no se usa en exceso. Cuando la cantidad de catalizador de Pd está relacionada con el compuesto IV, este último se cuenta, por supuesto, como el número de anillos de fenilo contenidos en el mismo que pueden reaccionar en la reacción de Suzuki. En otras palabras, cuando la cantidad de catalizador de Pd está relacionada con el compuesto IV, la cantidad de catalizador de Pd, por supuesto, se relaciona realmente con 1 mol de anillos de fenilo contenidos en el compuesto IV que pueden reaccionar en la reacción de Suzuki. Así, por ejemplo, en el caso de ácidos borínicos IVc, que tienen dos anillos de fenilo, x % molar de Pd, con respecto a 1 mol de compuesto IVc, significa en este caso x % molar de Pd con respecto a 1 mol de anillos de fenilo contenidos en IVc, y Por lo tanto a 0,5 moles del compuesto IVc tomado como tal. Los anillos de fenilo contenidos en el compuesto IV que pueden reaccionar en la reacción de Suzuki son aquellos anillos de fenilo que están unidos directamente al átomo de boro.

En el caso de los compuestos IV, las "cantidades equimolares" y las cantidades "en exceso" están relacionadas, por supuesto, con el número de anillos de fenilo contenidos en los compuestos IV que pueden reaccionar en la reacción de Suzuki.

La reacción se lleva a cabo en una mezcla disolvente de agua y un disolvente orgánico que es al menos parcialmente miscible con agua. "Miscible" significa que se forma una solución homogénea. En términos de la presente invención, los disolventes orgánicos que son al menos parcialmente miscibles con agua son disolventes que tienen una miscibilidad con agua de al menos 50 g/100 g de agua, preferiblemente de al menos 100 g/100 g de agua, a 20 °C.

Los disolventes son preferiblemente apróticos polares.

Los disolventes apróticos polares son disolventes sin un grupo funcional del que se puede disociar un protón. Ejemplos de disolventes apróticos polares adecuados son amidas, tales como N,N-dimetilformamida (DMF) y N,N-dimetilacetamida; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); lactamas, tales como N-metilpirrolidona (NMP); éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano, 1,3-dioxano y 1,4-dioxano; cetonas, tales como acetona y metiletilcetona; nitrilos, tales como acetonitrilo; lactonas, tales como γ -butirolactona; compuestos nitro, tales como nitrometano; ureas, tales como tetrametilurea o dimetilpropilenurea (DMPU); sulfonas, tales como sulfolan; y ésteres de ácido carbónico, tales como dimetilcarbonato o etilencarbonato. Entre los disolventes anteriores, se da preferencia a los éteres cíclicos tetrahidrofurano, 1,3-dioxano y 1,4-dioxano. En particular, se usa tetrahidrofurano.

En particular, la mezcla de disolventes en la que se lleva a cabo la reacción de Suzuki no contiene ningún otro disolvente que no sea agua y el disolvente orgánico que sea al menos parcialmente miscible con agua.

Preferiblemente, en la mezcla de disolventes, el agua y el disolvente orgánico que es al menos parcialmente miscible con agua están contenidos en las siguientes cantidades:

agua: 0,1 a 80 % en peso, con base en la cantidad total de la mezcla de disolventes; y

disolvente orgánico al menos parcialmente miscible con agua: 20 a 99,9 % en peso, con base en la cantidad total de la mezcla de disolventes;

donde las cantidades de agua y disolvente orgánico al menos parcialmente miscible con agua ascienden al 100 % en peso.

Más preferiblemente, en la mezcla de disolventes, el agua y el disolvente orgánico que es al menos parcialmente miscible con agua están contenidos en las siguientes cantidades:

agua: 0,1 a 70 % en peso, con base en la cantidad total de mezcla de disolventes; y

disolvente orgánico que es al menos parcialmente miscible con agua: 30 a 99,9 % en peso, con base en la cantidad total de la mezcla de disolventes;

donde las cantidades de agua y disolvente orgánico al menos parcialmente miscible con agua ascienden al 100 % en peso.

Incluso más preferiblemente, en la mezcla de disolventes, el agua y el disolvente orgánico están contenidos en las siguientes cantidades:

agua: 5 a 70 % en peso, con base en la cantidad total de mezcla de disolventes; y

5 disolvente orgánico al menos parcialmente miscible con agua: 30 a 95 % en peso, con base en la cantidad total de la mezcla de disolventes;

donde las cantidades de agua y disolvente orgánico ascienden al 100 % en peso.

De manera particularmente preferida, en la mezcla de disolventes, el agua y el disolvente orgánico están contenidos en las siguientes cantidades:

agua: 10 a 70 % en peso, con base en la cantidad total de mezcla de disolventes; y

10 disolvente orgánico al menos parcialmente miscible con agua: 30 a 90 % en peso, con base en la cantidad total de la mezcla de disolventes;

donde las cantidades de agua y disolvente orgánico ascienden al 100 % en peso.

En particular, en la mezcla de disolventes, el agua y el disolvente orgánico están contenidos en las siguientes cantidades:

15 agua: 25 a 70 % en peso, con base en la cantidad total de la mezcla de disolventes; y

disolvente orgánico al menos parcialmente miscible con agua: 30 a 75 % en peso, con base en la cantidad total de la mezcla de disolventes;

donde las cantidades de agua y disolvente orgánico ascienden al 100 % en peso.

20 Específicamente, en la mezcla de disolventes, el agua y el disolvente orgánico están contenidos en las siguientes cantidades:

agua: 35 a 70 % en peso, con base en la cantidad total de mezcla de disolventes; y

disolvente orgánico al menos parcialmente miscible con agua: 30 a 65 % en peso, con base en la cantidad total de la mezcla de disolventes;

donde las cantidades de agua y disolvente orgánico ascienden al 100 % en peso.

25 La reacción de Suzuki se lleva a cabo en presencia de una base. Son adecuadas tanto las bases inorgánicas como las orgánicas.

Las bases inorgánicas adecuadas son, por ejemplo, de carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , carbonatos de metales alcalinotérreos, por ejemplo MgCO_3 o CaCO_3 , fosfatos de metales alcalinos, por ejemplo Li_3PO_4 , Na_3PO_4 , K_3PO_4 o Cs_3PO_4 , fosfatos de metales alcalinotérreos, por ejemplo $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ o $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, por ejemplo Li_2HPO_4 , Na_2HPO_4 , K_2HPO_4 o Cs_2HPO_4 , hidrogenofosfatos de metales alcalinotérreos, por ejemplo MgHPO_4 o CaHPO_4 , hidróxidos de metales alcalinos, LiOH , NaOH o KOH e hidróxidos de metales alcalinotérreos, por ejemplo $\text{Mg}(\text{OH})_2$ o $\text{Ca}(\text{OH})_2$.

35 Ejemplos de bases orgánicas adecuadas son aminas de cadena abierta, por ejemplo trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, etilidipropilamina y similares, o N-heterociclos básicos, tales como morfolina, piridina, lutidina, DABCO, DBU o DBN.

40 Sin embargo, se da preferencia a las bases inorgánicas, tales como los carbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinotérreos, fosfatos de metales alcalinos, fosfatos de metales alcalinotérreos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinotérreos, hidróxidos de metales alcalinos e hidróxidos de metales alcalinotérreos. Se da más preferencia a los carbonatos de metales alcalinos, fosfatos de metales alcalinos e hidrogenofosfatos de metales alcalinos. Incluso más preferidos son los carbonatos de metales alcalinos, tales como los Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 o Cs_2CO_3 mencionados anteriormente. En particular, se utilizan Na_2CO_3 o K_2CO_3 . Específicamente, se utiliza K_2CO_3 . Sin embargo, en vista de las propiedades corrosivas de los carbonatos en determinadas condiciones, puede resultar más ventajoso utilizar uno de los fosfatos listados anteriormente. Por lo tanto, en una realización alternativa incluso más preferida, se utilizan fosfatos de metales alcalinos, tales como los Li_3PO_4 , Na_3PO_4 , K_3PO_4 o Cs_3PO_4 , antes mencionados. Específicamente, se utilizan Na_3PO_4 o K_3PO_4 .

45 La base se utiliza preferiblemente en una cantidad de 0,5 a 5 moles por mol de compuesto II o de compuesto IV, más preferiblemente de 1 a 4 moles por mol de compuesto II o de compuesto IV, en particular de 1 a 3 moles por mol de compuesto II o de compuesto IV, específicamente de 1 a 2,2 moles por mol de compuesto II o de compuesto IV, y muy específicamente de 1 a 2 moles por mol de compuesto II o de compuesto IV. Si los compuestos II y IV no se utilizan en cantidades equimolares, la relación anterior es 1 mol de ese compuesto II o IV que no se usa en exceso. Cuando

la cantidad de la base está relacionada con el compuesto IV, este último se cuenta, por supuesto, como el número de anillos de fenilo contenidos en el mismo que pueden reaccionar en la reacción de Suzuki. En otras palabras, cuando la cantidad de base está relacionada con el compuesto IV, la cantidad de la base, por supuesto, se relaciona realmente con 1 mol de anillos de fenilo contenidos en el compuesto IV que pueden reaccionar en la reacción de Suzuki. Así, por ejemplo, en el caso de ácidos borónicos IVc, que tienen dos anillos de fenilo, x % molar de base, con respecto a 1 mol de compuesto IVc, significa en este caso x % molar de base con respecto a 1 mol de anillos de fenilo contenidos en IVc, y Por lo tanto a 0,5 moles del compuesto IVc tomado como tal.

Como se dijo anteriormente, los anillos de fenilo contenidos en el compuesto IV que pueden reaccionar en la reacción de Suzuki son aquellos anillos de fenilo que están unidos directamente al átomo de boro.

En el caso de los compuestos IV, las "cantidades equimolares" y las cantidades "en exceso" están relacionadas, por supuesto, con el número de anillos de fenilo contenidos en los compuestos IV que pueden reaccionar en la reacción de Suzuki.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 80 a 120 °C; más preferiblemente de 90 a 110 °C, en particular de 95 a 110 °C.

La presión de reacción no es fundamentalmente crítica. Sin embargo, dado que se utilizan temperaturas elevadas y en el caso de que los disolventes utilizados tengan un punto de ebullición por debajo de la temperatura deseada, la reacción se lleva a cabo en este caso generalmente en un recipiente cerrado. Esto da como resultado una presión inherente, que generalmente está en el rango de 1,1 a 10 bar (110 a 1000 kPa), en particular de 1,5 a 5 bar (150 a 500 kPa), específicamente de 2 a 4 bar (200 a 400 kPa). El ejercicio de presión adicional, por ejemplo presurizando con un gas inerte, no es necesario.

La reacción se puede llevar a cabo mediante procedimientos estándar para reacciones de Suzuki, por ejemplo mezclando todos los reactivos, incluido el catalizador o precursor de catalizador y ligando, la base y la mezcla de disolvente, y haciéndolos reaccionar a la temperatura deseada. Alternativamente, los reactivos se pueden agregar gradualmente, especialmente en el caso de un proceso continuo o semicontinuo.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera inerte para evitar la presencia de oxígeno, por ejemplo bajo atmósfera de argón o nitrógeno.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un recipiente a presión, por ejemplo un autoclave.

Una vez completada la reacción, se procesa la mezcla de reacción y se aísla el compuesto de fórmula I de la manera habitual. Por ejemplo, los disolventes se eliminan, por ejemplo, bajo presión reducida. Sin embargo, preferiblemente, el tratamiento se efectúa añadiendo agua a la mezcla de reacción, si se desea eliminando el disolvente orgánico que es al menos parcialmente miscible con agua, por ejemplo por destilación, eventualmente bajo presión reducida, añadiendo un disolvente orgánico no polar y separando las dos fases (fase acuosa y fase orgánica).

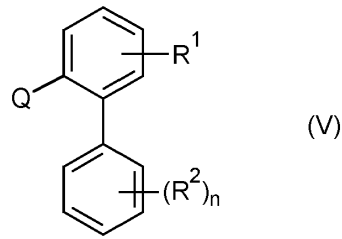
Los disolventes orgánicos no polares en términos de la presente invención son aquellos que tienen una miscibilidad con agua inferior a 20 g/100 g de agua a 20 °C. Ejemplos son hidrocarburos alifáticos, tales como alcanos, por ejemplo pentano, hexano, heptano, octano, mezclas de los mismos y mezclas técnicas, tales como éter de petróleo; hidrocarburos cicloalifáticos, tales como cicloalcanos, por ejemplo ciclohexano, cicloheptano o ciclooctano; hidrocarburos alifáticos clorados, tales como halogenoalcanos, por ejemplo diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano o tetracloroetano, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, los xilenos, etilbenceno, cumeno (isopropilbenceno), clorobenceno, o-diclorobenceno o nitrobenzeno, éteres de cadena abierta, tales como dietiléter, dipropiléter, metil-tert-butiléter o metilisobutiléter, y alcoholes superiores, tales como n-butanol o isobutanol. Específicamente, se usa un alcohol superior.

El producto I se encuentra en la fase orgánica formada principalmente por el disolvente orgánico no polar. Además, la fase orgánica también contiene el catalizador de Pd. Para potenciar el rendimiento, la fase acuosa se puede extraer una o más veces con un disolvente orgánico, tales como los disolventes orgánicos no polares listados anteriormente.

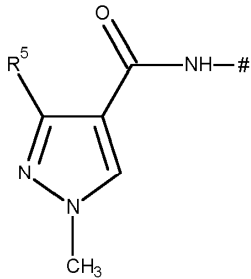
Si se desea, el producto I puede separarse entonces del catalizador y opcionalmente de otros componentes no deseados, tales como los compuestos de partida II y/o IV sin reaccionar, por medios habituales. Por ejemplo, el compuesto I se cristaliza en la fase orgánica. Alternativamente, el disolvente se elimina de la fase orgánica, por ejemplo por destilación, por ejemplo bajo vacío, opcionalmente después de secar la fase orgánica, y la materia sólida se recoge en otro disolvente en el que el compuesto I cristaliza mejor. En aún otra alternativa, la materia sólida se somete a una separación cromatográfica.

Si se desea, puede efectuarse una purificación adicional del producto I; por ejemplo mediante extracción, cristalización, destilación o mediante cromatografía.

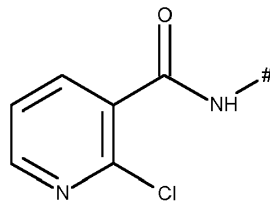
Si se desea, el compuesto I se puede convertir en productos de valor, tales como las carboxamidas de fórmula V descritas a continuación. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención se refiere a un proceso para preparar compuestos de fórmula V



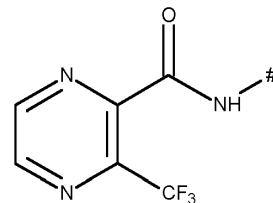
donde R¹, R² y n tienen uno de los significados generales anteriores o, en particular, uno de los significados preferidos anteriores, y Q es Q¹, Q² o Q³



(Q¹)



(Q²)



(Q³)

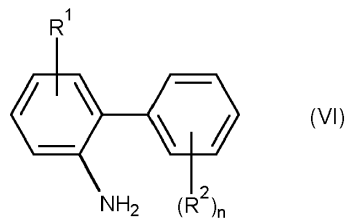
- 5 siendo R⁵ metilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, y siendo # el punto de unión al resto de la molécula;

proceso que comprende

(a) preparar un compuesto de fórmula I como se definió anteriormente con un proceso como se definió anteriormente;

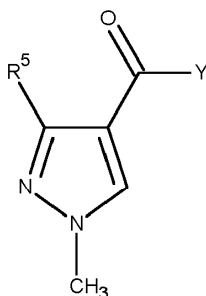
(b) reducir el grupo nitro del compuesto de fórmula I obtenido en la etapa (a) a un grupo amino para obtener un compuesto de fórmula VI

10

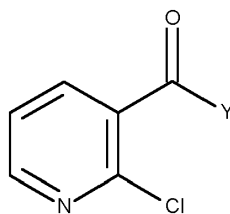


y

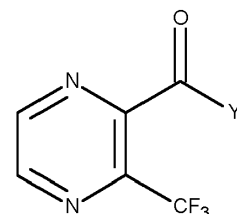
(c) hacer reaccionar el compuesto amino de fórmula VI con un compuesto Q¹¹, Q²¹ o Q³¹



(Q¹¹)



(Q²¹)



(Q³¹)

- 15 donde R⁵ es como se definió anteriormente y Y es un grupo saliente.

La reducción en la etapa (b) se puede llevar a cabo con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como Pt sobre carbón vegetal, o con otros agentes reductores, tales como SnCl₂/HCl, Fe/HCl o Fe/NH₄Cl.

La reducción se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos conocidos de conversión de compuestos nitro aromáticos en los correspondientes compuestos amino aromáticos, tal como se describe, por ejemplo, en R. J. Rahaim, R. E. Maleczka (Jr.), *Org. Lett.*, 2005, 7, 5087-5090, G. S. Vanier, Synlett, 2007, 131-135, S. Chandrasekhar, S. Y. Prakash, C. L. Rao, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 2196-2199, H. Berthold, T. Schotten, H. Hönig, *Synthesis*, 2002, 1607-1610, and C. Yu, B. Liu, L. Hu, *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 919-924.

Para obtener los compuestos V, el compuesto amino VI se somete en la etapa (c) a una N-acilación con un precursor de acilo Q¹¹, Q²¹ o Q³¹.

Los grupos salientes Y adecuados son -OH, un haluro, especialmente cloruro o bromuro, -OR^A, or -O-C(O)-R^B.

Si los compuestos Q¹¹, Q²¹ o Q³¹ son ácidos, es decir, Y = OH, la reacción se puede realizar en presencia de un reactivo de acoplamiento. Los reactivos de acoplamiento (activadores) adecuados son bien conocidos en la técnica.

Si Y = haluro, la reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base. Las bases adecuadas son las listadas anteriormente en el contexto con el acoplamiento de Suzuki.

Si Y = OR^A, los compuestos Q¹¹, Q²¹ o Q³¹ son ésteres. Los ésteres adecuados derivan preferiblemente de alcoholes C₁-C₄ R^AOH en los que R^A es alquilo C₁-C₄, o de polioles C₂-C₆ tales como glicol, glicerol, trimetilolpropano, eritritol, pentaeritritol y sorbitol. Alternativamente, el éster es un éster llamado activo, que se obtiene en un sentido formal por la reacción del ácido Q¹¹, Q²¹ o Q³¹ (Y = OH) con un alcohol formador de éster activo, tal como p-nitrofenol, N-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida u OPfp (pentafluorofenol).

Si los compuestos Q¹¹, Q²¹ o Q³¹ son anhídridos, es decir, Y = OC(O)-R^B, estos son bien sea un anhídrido simétrico o un anhídrido asimétrico en el que -O-OC-R^B es un grupo que puede ser desplazado fácilmente por el 2-aminobifenilo (VI) usado en la reacción. Derivados de ácido adecuados con los que el ácido carboxílico Q¹¹, Q²¹ o Q³¹ con Y = OH pueden formar anhídridos mixtos adecuados son, por ejemplo, los ésteres de ácido clorofórmico, por ejemplo cloroformiato de isopropilo y cloroformiato de isobutilo, o de ácido cloroacético.

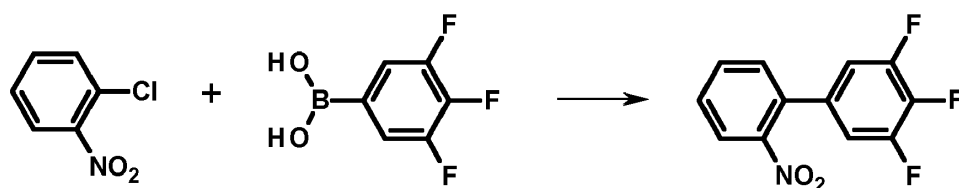
La acilación se puede llevar a cabo bajo condiciones conocidas.

El método de la invención produce compuestos I con altos rendimientos, aunque se usa un cloruro aromático en lugar de los bromuros o yoduros aromáticos generalmente más reactivos, como se usa por ejemplo en el documento WO 2015/011032. Además, el método requiere cantidades claramente inferiores de Pd que la mayoría de los procesos de la técnica anterior. La reacción de Suzuki procede de forma muy selectiva, suprimiendo eficazmente las reacciones de homoacoplamiento. El proceso es muy adecuado para la producción a gran escala y el procesamiento es muy simple. Además, como las cantidades requeridas de Pd son tan bajas, no es necesario reciclar el catalizador, lo que es un procedimiento costoso y que requiere mucho tiempo, pero puede desecharse después de la reacción.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de 3,4,5-trifluoro-2'-nitrobifenilo



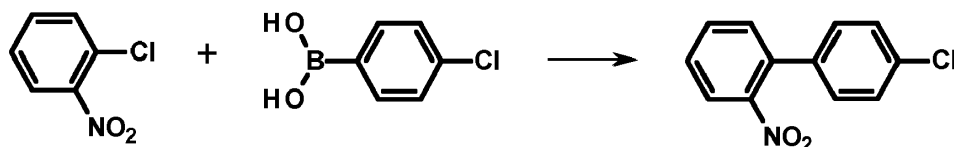
Se disolvieron 3,9 mg de acetato de paladio (0,017 mmol, 0,0024 % en moles) y 5,4 mg de tetrafluoroborato de di-tert-butil(fenil)fosfonio (0,017 mmol) en 2 ml de THF a 25 °C para formar una solución de catalizador.

Se colocaron en un autoclave 387 g de una solución de carbonato de potasio (50 % en agua, 194 g = 1,40 mol de carbonato de potasio). La presión se redujo a 200 mbar (20 kPa) dos veces y el autoclave se llenó de nitrógeno. Se añadieron 784 g de una solución de ácido (3,4,5-trifluorofenil)borónico (0,70 mol del ácido borónico, 15,7 % en THF: agua/3:8; 0,70 mol del ácido borónico) y 212 g de una solución de 1-cloro-2-nitrobenzeno (50 % en THF, 106 g = 0,67 mol de 1-cloro-2-nitrobenzeno) junto con la solución de catalizador. Se utilizaron 262 g de THF adicional para transferir completamente los materiales de partida. El reactor se evacuó a 200 mbar (20 kPa) dos veces y se llenó con nitrógeno. La presión se redujo una tercera vez a 200 mbar (20 kPa), el autoclave se cerró y se calentó hasta 110 °C de temperatura exterior. Se continuó con la agitación posterior durante 5 h. El autoclave se enfrió hasta 25 °C, se liberó la presión y se añadieron 350 g de agua.

El THF se eliminó por destilación, se añadió isobutanol y la fase acuosa se eliminó a 70 °C. El producto se cristalizó enfriando hasta -5 °C. El producto se filtró y se lavó con agua. Se obtuvieron 174 g de 1,2,3-trifluoro-5-(2-nitrofenil)benceno (= 3,4,5-trifluoro-2'-nitrobifenilo) que contenía 6,8 % en peso de agua y 1,1 % en peso de isobutanol (rendimiento calculado: 0,63 mol, 94 %).

5 $^1\text{H-RMN}$:(400 MHz, CDCl_3):7,94 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,96 (t,2H) ppm.

Ejemplo 2: Síntesis de 4-cloro-2'-nitrobifenilo

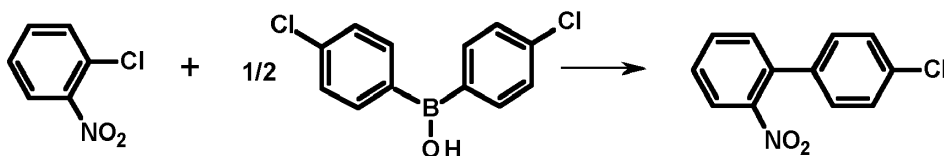


10 Se disolvieron 4,5 mg de acetato de paladio (0,020 mmol) y 12,4 mg de tetrafluoroborato de di-tert-butil(fenil)-fosfonio (0,040 mmol) en 2,0 g de THF a 25 °C para formar una solución de catalizador.

15 Se colocaron en un autoclave 6,92 g de una solución de carbonato de potasio (50 % en agua, 3,46 g = 25 mmol de carbonato de potasio), 2,05 g de ácido (4-clorofenil)borónico (95 % de pureza, 12,5 mmol de ácido borónico) y 2,31 g de una solución de 1-cloro-2-nitrobenceno (85 % en THF, 1,96 g = 12,5 mmol de 1-cloro-2-nitrobenceno). Se añadieron 69 mg de la solución de catalizador preparada anteriormente (0,68 μmol de Pd, 0,0054 % en moles) junto con 4,7 g de THF. La presión se redujo a 200 mbar (20 kPa) dos veces y el autoclave se llenó con nitrógeno. Después de reducir la presión a 200 mbar (20 kPa), la mezcla se calentó hasta 100 °C. Se continuó con la agitación posterior durante 5 h, después de lo cual la mezcla se enfrió hasta 25 °C, se agregaron 6,25 g de agua y las fases se separaron a 50 C. La fase orgánica se analizó por HPLC: 86 % de área del producto deseado 1-(4-clorofenil)-2-nitrobenceno (4 % de área de ácido borónico restante, 4 % de área de 1-cloro-2-nitrobenceno).

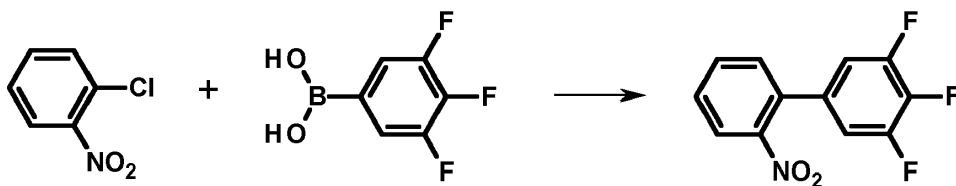
20 Método de HPLC: Agilent 1050; columna: Chromolith RP-18e 100x3 mm; fase móvil: acetonitrilo/ H_2O 1:1 + 0,5 % 0,5 mol/L H_2SO_4 ; flujo 1,0 ml/min; temperatura 30 °C. 1-(4-clorofenil)-2-nitrobenceno (= 4-cloro-2'-nitrobifenilo): tiempo de retención: 3,58 min

Ejemplo 3: Síntesis de 4-cloro-2'-nitrobifenilo



25 Se disolvieron 1,37 mg de cloruro de paladio (0,010 mmol) y 5,27 mg de tetrafluoroborato de di-tert-butil(fenil)-fosfonio (0,020 mmol) en 0,5 g de agua y 0,4 g de THF a 25 °C para formar una solución de catalizador.

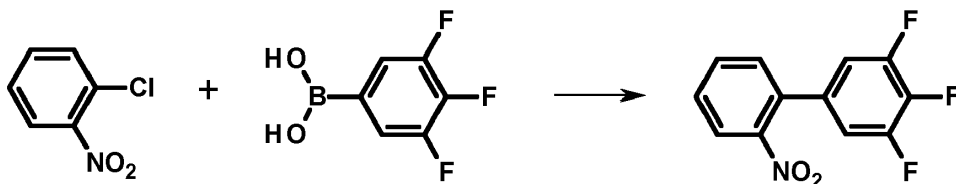
30 Se colocaron en un autoclave 99,8 g de una solución de carbonato de potasio (50 % en agua, 49,9 g = 0,362 mol de carbonato de potasio), 189,2 g de una solución de ácido bis(4-clorofenil)borónico (12 % en THF: agua 95:5, 22,7 g = 0,091 mol del ácido bórico) y 35,6 g de 1-cloro-2-nitrobenceno (utilizado como una solución al 80 % en THF, 28,5 g = 0,181 mol de 1-cloro-2-nitrobenceno). Se añadieron 0,885 g de la solución de catalizador preparada anteriormente (0,010 mmol de Pd, 0,0055 % en moles con base en Cl-fenilo transferido; es decir, en relación con 0,5 moles del ácido borónico) junto con 1,0 g de THF. Después de lavar el autoclave tres veces usando 3,5 bares (350 kPa) de nitrógeno y liberando a 0,5 bares (50 kPa), la mezcla se calentó hasta 105 °C. Se continuó con la agitación posterior durante 4 h, después de lo cual la mezcla se enfrió hasta 30 °C, se añadieron 142 g de solución de HCl al 10 % (0,394 mol) y las fases se separaron a 30 °C. La fase orgánica se analizó por HPLC mostrando una conversión completa en el producto deseado 1-(4-clorofenil)-2-nitrobenceno (= 4-cloro-2'-nitrobifenilo) sin ácido borónico restante.

Ejemplo 4: Síntesis de 3,4,5-trifluoro-2'-nitrobifenilo usando fosfato de sodio como base

Se disolvieron 6,2 mg (0,010 mmol, 0,005 % en moles con respecto a 1 mol del ácido borónico) de diclorobis(di-tert-butilfenilfosfina)paladio (II) preformado en 2 ml de THF a 25 °C para formar una solución de catalizador. Se neutralizaron 34,6 g de ácido fosfórico (85 %, 300 mmol, 1,5 equivalentes con respecto al ácido borónico) con 144,0 g de NaOH (25 % en agua, 900 mmol) para formar una solución de fosfato de sodio en un autoclave. La presión se redujo a 200 mbar (20 kPa) y el autoclave se llenó con nitrógeno. Se añadieron 223,0 g de una solución de ácido (3,4,5-trifluorofenil)borónico (200 mmol, 15,8 % en THF: agua/3:8) y 64,5 g de una solución de 1-cloro-2-nitrobenceno (50 % en THF, 32,3 g = 205 mmol de 1-cloro-2-nitrobenceno) junto con la solución de catalizador. Se utilizaron 45 g de THF adicional para transferir completamente los materiales de partida. El reactor se evacuó a 200 mbar (20 kPa) y se llenó con nitrógeno. La presión se redujo de nuevo a 200 mbar (20 kPa), el autoclave se cerró y se calentó hasta 110 °C de temperatura exterior. Se continuó con la agitación posterior durante 5 h. El autoclave se enfrió hasta 25 °C, se liberó la presión y la fase orgánica se analizó mediante HPLC cuantitativa mostrando la conversión completa al producto deseado 3,4,5-trifluoro-2'-nitrobifenilo sin ácido borónico restante.

Ejemplo 5: Síntesis de 3,4,5-trifluoro-2'-nitrobifenilo usando fosfato de potasio como base

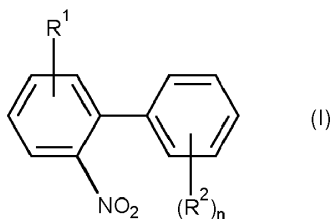
15



Se disolvieron 12,4 mg (0,020 mmol, 0,005 % en moles con respecto a 1 mol del ácido borónico) diclorobis(di-tert-butilfenilfosfina)paladio (II) preformado en 2 ml de THF a 25 °C para formar una solución de catalizador. Se disolvieron 97,0 g de fosfato de potasio monohidrato (95 %, 400 mmol, 1,0 equivalentes con respecto al ácido borónico) en 215 g de agua y se colocaron en un autoclave. La presión se redujo a 200 mbar (20 kPa) y el autoclave se llenó con nitrógeno. Se añadieron 446,0 g de una solución de ácido (3,4,5-trifluorofenil)borónico (400 mmol, 15,8 % en THF: agua/3:8) y 128,6 g de una solución de 1-cloro-2-nitrobenceno (50 % en THF, 64,3 g = 407 mmol de 1-cloro-2-nitrobenceno) junto con la solución de catalizador. Se utilizaron 90 g de THF adicional para transferir completamente los materiales de partida. El reactor se evacuó a 200 mbar (20 kPa) y se llenó con nitrógeno. La presión se redujo de nuevo a 200 mbar (20 kPa), el autoclave se cerró y se calentó hasta 110 °C de temperatura exterior. Se continuó con la agitación posterior durante 5 h. El autoclave se enfrió hasta 25 °C, se liberó la presión y la fase orgánica se analizó mediante HPLC cuantitativa mostrando la conversión completa al producto deseado 3,4,5-trifluoro-2'-nitrobifenilo sin ácido borónico restante.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar compuestos de bifenilo sustituidos de fórmula I



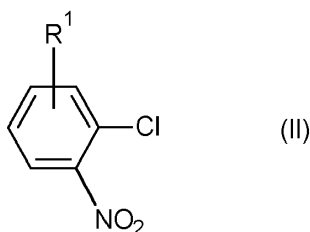
en la que los sustituyentes se definen cada uno de la siguiente manera:

5 R¹ es hidrógeno, ciano, F, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;

R² es ciano, nitro, F, Cl, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀ que puede llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes alquilo C₁-C₄; halocicloalquilo C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo C₁-C₆, alcóxicarbonilo C₁-C₆ o haloalcoxycarbonilo C₁-C₆; y

n es 0, 1, 2 o 3, donde, en el caso de que n sea 2 o 3, los radicales R² pueden tener definiciones idénticas o diferentes;

10 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

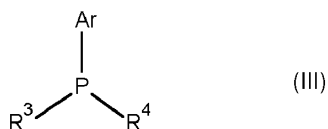


en la cual R¹ es como se define anteriormente,

en presencia de una base y de un catalizador de paladio,

donde el catalizador de paladio se introduce en la reacción en forma de

15 - una fuente de paladio y un ligando de fósforo de fórmula III o una sal del mismo



en la cual

20 Ar es un radical arilo C₆-C₁₀ o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N y O como miembros del anillo, donde el radical arilo y el anillo heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo y fenilo;

R³ es alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₁₀; y

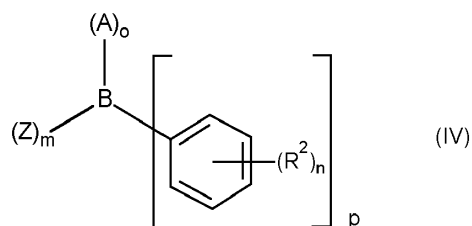
R⁴ es alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₁₀;

o

25 - un complejo de paladio que contiene al menos un ligando de fósforo de fórmula III como se definió anteriormente o una sal del mismo;

en una mezcla de disolventes de agua y un disolvente orgánico que sea al menos parcialmente miscible con agua,

con un compuesto de organoboro de fórmula IV

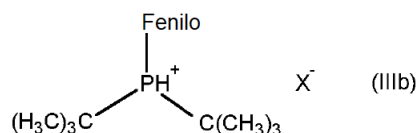
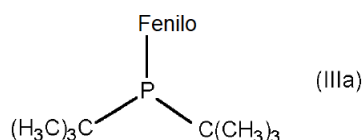


en la que R² y n son como se definieron anteriormente y el compuesto de fórmula IV se selecciona del grupo que consiste en

- (i) ácidos borónicos con o = 0, m = 2; p = 1 y Z = grupos hidroxilo o sus trímeros;
- 5 (ii) derivados del ácido borónico con o = 0, m = 2; p = 1 y Z = halógeno; alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆ o ariloxi C₆-C₁₀;
- (iii) ácidos borínicos o derivados del ácido borínico con o = 0, m = 1; p = 2 y Z = hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆ o ariloxi C₆-C₁₀;
- (iv) ácidos borínicos mixtos o derivados del ácido borínico con o = 1, m = 1; p = 1, A = alquilo C₁-C₄ y Z = hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆ o ariloxi C₆-C₁₀;
- 10 (v) ésteres borónicos cíclicos con o = 0, m = 2 y p = 1, en donde los dos grupos Z forman juntos un grupo puente -O-(CH₂)_q-O-, en donde q es 2 o 3, de tal manera que los dos grupos Z, junto con el átomo de boro al que están unidos, forman un anillo de 5 o 6 miembros, donde los grupos CH₂ están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄;
- (vi) boronatos con o = 0, m = 3, p = 1 y Z = hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆ o ariloxi C₆-C₁₀, y
- 15 acompañados de un catión que compensa la carga negativa del anión boronato;
- (vii) triarilboranos con o = 0, m = 0 y p = 3;
- (viii) tetraarilboratos con o = 0, m = 0 y p = 4, y acompañados de un catión que compensa la carga negativa del anión borato;

donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 80 hasta 140 °C.

- 20 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es hidrógeno o flúor.
- 3. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R² es flúor o cloro, y n es 1, 2 o 3
- 4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto de bifenilo I es 4-cloro-2'-nitro-bifenilo, 3,4-dicloro-2'-nitro-bifenilo, 3,4-difluoro-2'-nitro-bifenilo, 3,4,5-trifluoro-2'-nitro-bifenilo, 3-cloro-4,5-difluoro-2'-nitro-bifenilo, 3,4-dicloro-5'-fluoro-2'-nitro-bifenilo o 3,5-dicloro-4-fluoro-2'-nitro-bifenilo.
- 25 5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el ligando de fósforo de fórmula III es un compuesto de fórmula IIIa o IIIb.



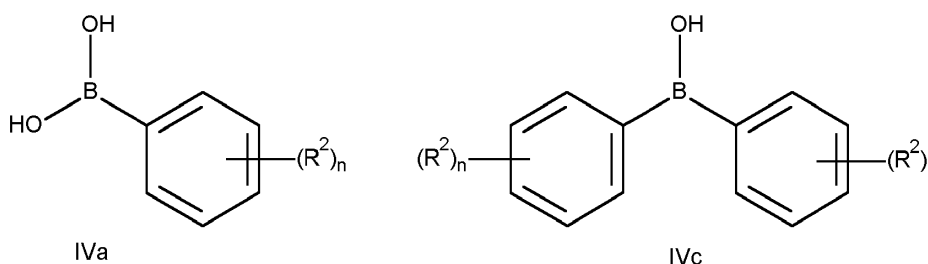
donde X- significa un anión.

- 30 6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el catalizador de paladio se introduce en la reacción en forma de una fuente de paladio y un ligando de fósforo de fórmula III o una sal del mismo, en el que la fuente de paladio es una sal de paladio (II), o es un complejo de paladio con ligandos diferentes del ligando de fórmula III o su sal, o es paladio metálico que está opcionalmente unido a un portador; o en el que el catalizador de paladio se introduce en la reacción en forma de un complejo de paladio seleccionado del grupo que consiste en bis(di-
- 35 (tert-butil)-fenilfosfina)paladio (0) y diclorobis(di-(tert-butil)- fenilfosfina)paladio (II).
- 7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el catalizador de paladio, calculado sobre la base del contenido de Pd, se usa en una cantidad de 0,0001 % en moles a 0,5 % en moles, en particular de 0,0001 % en moles a 0,1 % en moles, con respecto a 1 mol de compuesto II o de compuesto IV (este

último contado como el número de anillos de fenilo contenidos en el mismo que pueden reaccionar en la reacción de Suzuki), si estos se usan en cantidades equimolares, o si los compuestos II y IV no son usado en cantidades equimolares, con respecto a 1 mol de ese compuesto II o IV (este último contado como el número de anillos de fenilo contenidos en el mismo que pueden reaccionar en la reacción de Suzuki) que no se usa en exceso.

5 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el catalizador de paladio, calculado sobre la base del contenido de Pd, se utiliza en una cantidad de 0,0001 % en moles a 0,01 % en moles, preferiblemente de 0,001 % en moles a 0,01 % en moles, en particular de 0,001 % en moles. a 0,007 % en moles, específicamente de 0,002 a 0,006 % en moles, con respecto a 1 mol de compuesto II o de compuesto IV (este último contado como el número de anillos de fenilo contenidos en el mismo que pueden reaccionar en la reacción de Suzuki), si estos se utilizan en cantidades equimolares, o, si los compuestos II y IV no se usan en cantidades equimolares, con respecto a 1 mol de ese compuesto II o IV (este último contado como el número de anillos de fenilo contenidos en el mismo que pueden reaccionar en la reacción de Suzuki) que no se usa en exceso.

9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto organoboro IV es un ácido fenilborónico IVa o un ácido difenilborónico IVc,



15 o una mezcla de IVa y IVc, en la que R^2 y n son cada uno como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3; y es en particular un ácido fenilborónico IVa.

10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la reacción se realiza a una temperatura de 80 hasta 120 °C; más preferiblemente de 90 hasta 110 °C, en particular de 95 hasta 110 °C

20 11. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el disolvente orgánico que es al menos parcialmente miscible con agua es un éter cíclico, en particular tetrahidrofurano.

12. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde en la mezcla de disolventes el agua y el disolvente orgánico que es al menos parcialmente miscible con agua están contenidos en las siguientes cantidades:

25 - agua: 0,1 a 80 % en peso, con base en la cantidad total de mezcla de disolventes; y
 - disolvente orgánico al menos parcialmente miscible con agua: 20 a 99,9 % en peso, con base en la cantidad total de la mezcla de disolventes;

donde las cantidades de agua y disolvente orgánico al menos parcialmente miscible con agua ascienden al 100 % en peso;

30 y donde, en particular, en la mezcla de disolventes, el agua y el disolvente orgánico que es al menos parcialmente miscible con agua están contenidos en las siguientes cantidades:

- agua: 0,1 a 70 % en peso, con base en la cantidad total de mezcla de disolventes; y
 - disolvente orgánico al menos parcialmente miscible con agua: 30 a 99,9 % en peso, con base en la cantidad total de la mezcla de disolventes;

35 donde las cantidades de agua y disolvente orgánico al menos parcialmente miscible con agua ascienden al 100 % en peso.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, donde en la mezcla de disolventes el agua y el disolvente orgánico que es al menos parcialmente miscible con agua están contenidos en las siguientes cantidades:

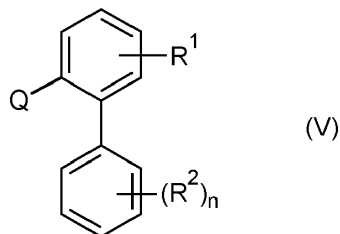
- agua: del 25 al 70 % en peso, con base en la cantidad total de la mezcla de disolventes; y

40 - disolvente orgánico al menos parcialmente miscible con agua: 30 a 75 % en peso, con base en la cantidad total de la mezcla de disolventes;

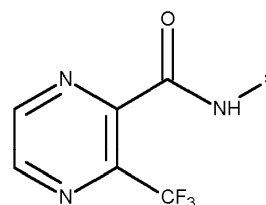
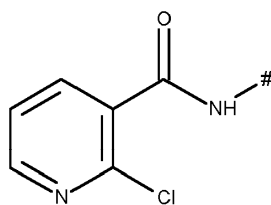
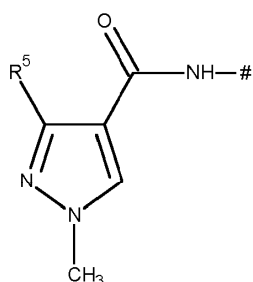
donde las cantidades de agua y disolvente orgánico al menos parcialmente miscible con agua ascienden al 100 % en peso.

14. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la base se selecciona de bases inorgánicas, en particular de carbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinotérreos, fosfatos de metales alcalinos, fosfatos de metales alcalinotérreos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinotérreos, hidróxidos de metales alcalinos e hidróxidos de metales alcalinotérreos.

5 15. Un proceso para preparar compuestos de fórmula V



donde R¹, R² y n son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y Q es Q¹, Q² o Q³



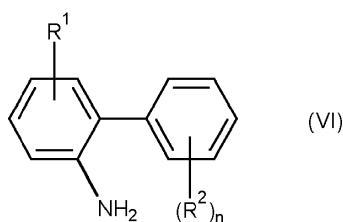
siendo R⁵ metilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, y

10 siendo # el punto de unión al resto de la molécula;

proceso que comprende

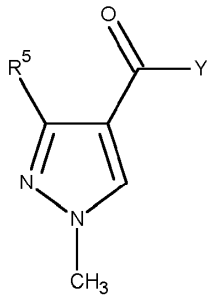
(a) preparar un compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 con un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes;

15 (b) reducir el grupo nitro del compuesto de fórmula I obtenido en la etapa (a) a un grupo amino para obtener un compuesto de fórmula VI

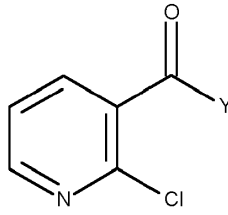


y

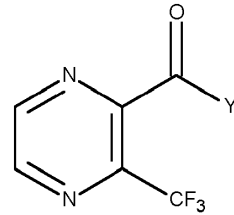
(c) hacer reaccionar el compuesto amino de fórmula VI con un compuesto Q¹¹, Q²¹ o Q³¹



(Q¹¹)



(Q²¹)



(Q³¹)

donde R⁵ es como se definió anteriormente y Y es un grupo saliente.