



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 300 356**

51 Int. Cl.:

<b>B01J 31/00</b> (2006.01)	<b>C07F 17/02</b> (2006.01)
<b>C07C 2/02</b> (2006.01)	<b>C07C 43/02</b> (2006.01)
<b>C07C 43/20</b> (2006.01)	<b>C07C 209/00</b> (2006.01)
<b>C07C 211/00</b> (2006.01)	<b>C07D 307/02</b> (2006.01)
<b>C07D 307/87</b> (2006.01)	<b>C07D 311/00</b> (2006.01)
<b>B01J 31/22</b> (2006.01)	<b>B01J 31/24</b> (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01965857 .4**

86 Fecha de presentación : **06.08.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1313560**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2003**

54

Título: **Catalizadores para la formación de enlace aromático C-O, C-N y C-C.**

30

Prioridad: **07.08.2000 US 223507 P**  
**03.08.2001 US 922525**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.06.2008**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.06.2008**

73

Titular/es: **Yale University**  
**451 College Street**  
**New Haven, Connecticut 06511, US**

72

Inventor/es: **Hartwig, John, F.;**  
**Shelby, Quinetta y**  
**Kataoka, Noriyasu**

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 300 356 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

Catalizadores para la formación de enlace aromático C-O, C-N y C-C.

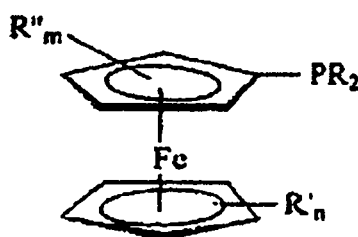
5 La presente invención se relaciona con catalizadores de metal de transición para formación de enlace C-O, C-N, y C-C aromático o vinílico, y más particularmente con catalizadores de metal de transición para formación de enlace C-O, C-N, y C-C aromático o vinílico que incluyen ligandos ferrocenilo y un átomo de metal de transición tal como platino, paladio, o níquel. La presente invención también se relaciona con un método para formar compuestos que contienen enlaces aromáticos C-O, C-N, y C-C utilizando los catalizadores de metal de transición.

10 La sustitución vinílica o aromática, suave para formar enlaces C-O, C-N, y C-C es una transformación difícil. Para las reacciones de haluros de arilo no activados, directos, sustituciones no catalizadas y acoplamientos mediados por cobre típicamente requieren temperaturas de 100°C o más (Bacon, R. G. R.; Rennison, S. C. J. Chem. Soc. (C) 1969, 312-315; Marcoux, J. F.; Doye, S.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 10539-10540; Kalinin, A. V.; Bower, J. F.; Riebel, P.; Snieckus, V. J. Org. Chem. 1999, 64, 2986-2987).

Aproximaciones alternativas han sufrido inconvenientes y desventajas similares. Por ejemplo, la diazotización y reemplazo con nucleófilos de nitrógeno u oxígeno esta limitado generalmente en alcance y usos de cantidades estequiométricas de cobre en su forma más suave (March, J. In *Advanced Organic Chemistry* John Wiley and Sons: New York, 1985; pp 601). Actualmente, los catalizadores de paladio para la formación de diarilo y alquil aril éteres a partir de haluros de arilo no activados ha sido mostrada por ser útil en estas reacciones (Mann, G.; Incarvito, C.; Rheingold, A. L.; Hartwig, J. F. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 3224-3225). Sin embargo, este sistema para la formación de enlace C-O así como también sistemas similares (Aranyos, A.; Old, D. W.; Kiyomori, A.; Wolfe, J. P.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 4369-4378) requieren temperaturas similares a aquellas para los procesos mediados por cobre (Bacon, R. G. R.; Rennison, S. C. J. Chem. Soc. (C) 1969, 312-315; Marcoux, J. F.; Doye, S.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 10539-10540; Kalinin, A. V.; Bower, J. F.; Riebel, P.; Snieckus, V. J. Org. Chem. 1999, 64, 2986-2987; Boger, D. L.; Yohannes, D. J. Org. Chem. 1991, 56, 1763; Fagan, P. J.; Hauptman, E.; Shapiro, R.; Casalnuovo, A. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 5043-5051). Adicionalmente, varios catalizadores han sido mostrados para inducir formación de enlace C-N aromático a partir de haluros de arilo y sulfonatos. Aún, las temperaturas para las reacciones generales permanecen altas en muchos casos, y las selectividades para la formación del derivado de anilina deseado en vez del diarilamina o areno indeseado son a menudo inferiores que el óptimo para aplicaciones sintéticas. (Wolfe, J.P.; Buchwald, S.L. J. Org. Chem. 2000, 65, 1444; Wolfe, J.P.; Buchwald, S.L. J. Org. Chem. 2000, 65, 1158; Huang, J.; Grassa, G.; Nolan, S.P. Org. Lett. 1999, 1, 1307; Hartwig, J.F.; Kawatsura, M.; Hauck, S.I.; Shaughnessy, K.H.; Alcazar-Roman, L.M. J. Org. Chem. 1999, 64, 5575; Stauffer, S.I.; Hauck, S.I.; Lee, S.; Stambuli, J.; Hartwig, J.F. Org. Lett. 2000, 2, 1423) Finalmente, los catalizadores han sido desarrollados para la formación de enlace C-C aromático o vinílico, pero otra vez las condiciones para estas reacciones son a menudo severas. (Suzuki, A. J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147; Buchwals, S.L.; Fox, J.M. *The Strem Chemiker*, 2000, 18, 1; Zhang, C; Huang, J.; Trudell, M.L.; Nolan, S.P. J. Org. Chem. 1999, 64, 3804; Beletskaya, I.P. Cheprakov, A.V. Chem. Rev. 2000, 100, 3009; Littke, A.F.; Fu, G.C. J. Org. Chem. 1999, 64, 10; Shaughnessy, K.H.; Hartwig, J.F. J. Am.Chem. Soc. 1999, 121, 2123) en particular para cada una de estas tres clases de reacciones, los procesos de formación de enlace son especialmente difíciles para conducir bajo condiciones suaves con selectividad alta cuando se utiliza cloroarenos.

Infelizmente, las condiciones de reacción tales como aquellas descritas anteriormente son completamente severas y requieren equipos y técnicas especiales para lograr síntesis a pequeña escala uniforme. Adicionalmente, las reacciones a gran escala de estas reacciones, tal como aquellas utilizadas en la fabricación farmacéutica a gran escala son generalmente poco prácticas y costosas debido a estas condiciones de reacción extremas. Lo que se necesita en la técnica es un método catalítico de formación de enlace aromático o vinílico carbono-oxígeno, carbono-nitrógeno, y carbono-carbono que ocurra bajo condiciones suaves (por ejemplo, temperatura ambiente y presión atmosférica) y que sea fácilmente escalable para síntesis a gran escala, por ejemplo, en la industria farmacéutica. Se cree que la presente invención es una respuesta a esta necesidad.

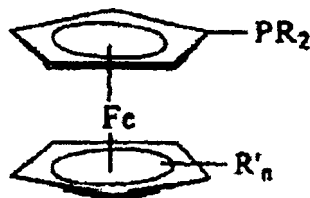
En un aspecto, la presente invención se dirige a un catalizador de metal de transición, que comprende un metal del Grupo 8 y un ligando que tiene la estructura



65 en donde R es 'Bu, R' y R'' son grupos orgánicos que tienen 1-15 átomos de carbono, n= 4-5, y m = 0-4.

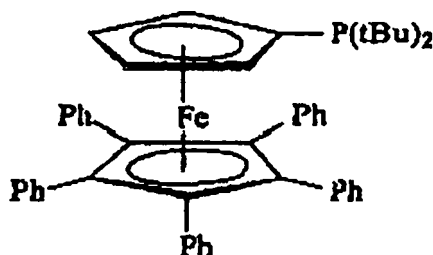
## ES 2 300 356 T3

En otro aspecto, la presente invención se dirige a un método para terminar un compuesto que tiene un enlace carbono-oxígeno aromático o vinilo, carbono-nitrógeno, o carbono-carbono, que comprende la etapa de hacer reaccionar un primer sustrato y un segundo sustrato en la presencia de un catalizador de metal de transición, en donde el primer sustrato comprende un reactivo de haluro de arilo o un reactivo de sulfonato de arilo, y el segundo sustrato comprende un reactivo de alcohol, un reactivo alcóxido, un reactivo silanol, un reactivo silóxido, un reactivo amina, un reactivo organoboro, un reactivo organozinc, un reactivo organomagnesio, un reactivo malonato, un reactivo cianoacetato, o un reactivo olefínico, y en donde el catalizador de metal de transición comprende un metal del Grupo 8 y un ligando que tiene la estructura



en donde R es  $^1Bu$ , R' es un grupo orgánico que tiene 1-15 átomos de carbono,  $n= 4-5$ ; bajo condiciones de reacción efectivas para formar el compuesto, en donde el compuesto tiene un enlace carbono-oxígeno aromático, carbono-nitrógeno, o carbono-carbono entre el primer sustrato y el segundo sustrato.

En aún otro aspecto, la presente invención se dirige a un método para formar un compuesto que tiene un enlace carbono-oxígeno aromático, carbono-nitrógeno, o carbono-carbono, que comprende la etapa de hacer reaccionar un primer sustrato y un segundo sustrato en la presencia de un catalizador de metal de transición, en donde el primer sustrato comprende un reactivo seleccionado de haluro de arilo o un reactivo de sulfonato de arilo y el segundo sustrato se selecciona del grupo que consiste de  $NaO-C_6H_4-OMe$ ,  $NaO-tBu$ ,  $NaO-Si-(tBu)Me_2$ ,  $HO-C_6H_4-OMe$ ,  $HO-tBu$ ,  $HO-Si-(tBu)Me_2$ , aminas primarias, aminas secundarias, alquil aminas, aminas bencílicas, aril aminas que incluyen morfolina, dibutilamina, anilina, n-butilamina, n-hexilamina, metilanilina, aminotolueno; reactivos de organoboro, reactivos de organozinc, reactivos de organomagnesio, indoles, cianoacetato de etilo, malonato de dietilo, acrilato de metilo, y combinaciones de estos; y en donde el catalizador de metal de transición comprende un metal del Grupo 8 seleccionado del grupo que consiste de paladio, platino, y níquel, y un ligando que tiene la estructura



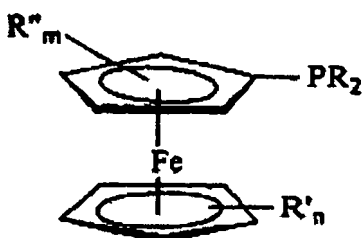
en un disolvente seleccionado del grupo que consiste de hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos aromáticos clorinados, éteres, agua, alcoholes alifáticos, y combinaciones de estos, bajo condiciones de reacción efectivas para formar el compuesto, en donde el compuesto tiene un enlace carbono-oxígeno aromático, carbono-nitrógeno, o carbono-carbono entre el primer sustrato y el segundo sustrato.

Estos y otros aspectos serán evidentes luego de la lectura de la siguiente descripción detallada de la invención.

Ahora se ha encontrado sorprendentemente, de acuerdo con la presente invención, que se proporciona una solución para el problema de suministrar un método catalítico eficiente y general para la formación de enlace aromático o vinílico carbono-oxígeno, carbono-nitrógeno, y carbono-carbono entre dos sustratos que ocurre bajo condiciones suaves (por ejemplo, temperatura ambiente y presión atmosférica). Los presentes inventores han resuelto este problema al utilizar un catalizador que incluye un catalizador de metal de transición que comprende un metal del Grupo 8 y un ligando de ferrocenilfosfina sustituido. El catalizador es útil en un proceso eficiente y general para la formación de productos de reacción que contienen un enlace carbono-oxígeno aromático, carbono-carbono, o carbono-nitrógeno. La producción de enlaces carbono-oxígeno, carbono-carbono, o carbono-nitrógeno entre sustratos bajo condiciones suaves es particularmente ventajosa en la industria farmacéutica en donde los sustratos de partida activos se pueden rápidamente degradar por condiciones de acoplamiento químicas severas. Los enlaces carbono-oxígeno aromáticos, carbono-carbono, o carbono-nitrógeno se forman bajo condiciones suaves y en la presencia del catalizador utilizando una variedad de sustratos de partida, más notablemente reactivos de haluro de arilo, reactivos de sulfonato de arilo, reactivos de alcóxido, reactivos de silóxido, reactivos de alcohol, reactivos de silanol, reactivos de amina, reactivos de organoboro, reactivos de organomagnesio, reactivos de organozinc, reactivos de malonato, reactivos de cianoacetato, y reactivos olefínicos. Adicionalmente para formar un enlace carbono-oxígeno aromático entre dos sustratos distintos, el catalizador y método de la presente invención es también útil en reacciones intramoleculares, tal como eterificación intramolecular, aminación, o vinilación en donde el único compuesto comprende cada uno de los dos sustratos.

Como se define aquí, el término "sustrato" incluye distintos compuestos que poseen los grupos reactivos anteriores (por ejemplo, haluros de arilo, aril sulfonatos, alcóxidos, alcoholes, silóxidos, silanoles, aminas o compuestos relacionados con un enlace N-H, organoboros, organomagnesios, organozincos, malonates, cianoésteres, y compuestos olefínicos) así como también un único compuesto que incluye grupos reactivos tales como haluros de arilo, aril sulfonatos, alcóxidos, alcoholes, silóxidos, silanoles, aminas o compuestos relacionados con un enlace N-H, organoboro, organomagnesio, organozinc, malonate, cianoester, y grupos olefínicos, tal que una reacción intramolecular pueda tomar lugar en la presencia del catalizador de la presente invención. Como se define aquí, el término "aromático" se refiere a un compuesto cuyas moléculas tienen la estructura de anillo característica del benceno, naftaleno, fenantrolina, antracena, heterociclos relacionados tales como piridinas, pirimidinas, tiofenos, furanos, pirroles, y similares. La frase "enlace carbono-oxígeno aromático, carbono-nitrógeno, o carbono-carbono" se refiere a un enlace covalente entre un átomo de carbono de un anillo aromático o heteroaromático de un primer sustrato, y un átomo de oxígeno, nitrógeno o carbono de un segundo sustrato. Los términos "amina" y "reactivo de amina" se definen ampliamente aquí para abarcar aminas primarias, aminas secundarias, alquil aminas, aminas bencílicas, aril aminas, así como también compuestos relacionados con enlaces N-H, que incluyen carbamatos y compuestos de amina cíclica o heterocíclica.

Como se indicó anteriormente, el catalizador de metal de transición de la presente invención incluye un átomo de metal de transición complejoado con un ligando de ferrocenilo. En una modalidad, la porción de ligando de ferrocenilo del catalizador se representa por la fórmula:

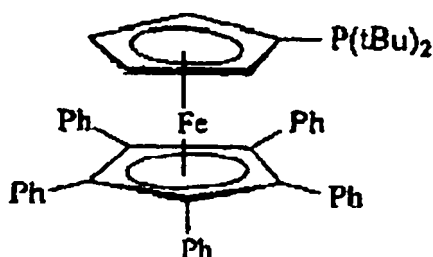


en donde

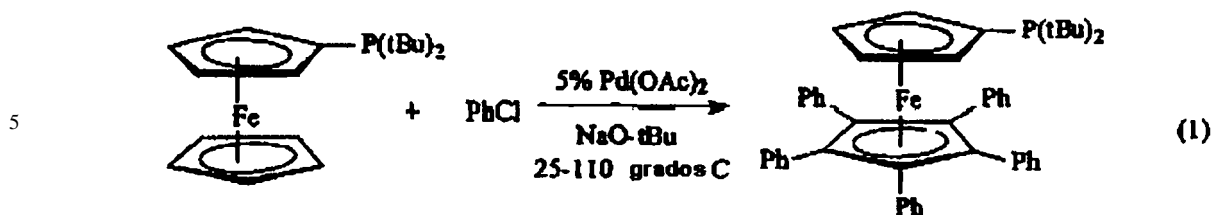
R es <sup>1</sup>Bu, R' y R'' son grupos orgánicos que tienen 1-15 átomos de carbono, n= 4-5, y m = 0-4.

R' puede ser cualquier grupo orgánico que posee 1-15 átomos de carbono, sin o con sustituyentes adicionales tales como haluros, y similares. Más preferiblemente, R' posee 1-10 átomos de carbono, y más preferiblemente 2-8 átomos de carbono. En una modalidad, R' puede ser fenilo, MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, F<sub>3</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, metilo, o o-tolilo. Adicionalmente, el número de grupos R' grupos varía preferiblemente de 1-5, más preferiblemente de 4 o 5. R'' puede también ser cualquier grupo orgánico que posee 1-15 átomos de carbono. Sustituyentes preferibles para R'' incluyen metilo, etilo, propilo, aminoalquilo, 1-dialquilaminoetilo, 1-alcoxi etilo, fenilo, metoxifenilo, halofenilo, naftilo, y similares. El número de grupos R'' grupos varía de 0-4.

En una modalidad particularmente preferida, el catalizador de metal de transición es un complejo de paladio con un ligando de ferrocenilo que tiene la fórmula:



Se requiere que el ión o átomo de metal de transición sea un metal de transición del Grupo 8, que es, un metal seleccionado de hierro, cobalto, níquel, rutenio, rodio, paladio, osmio, iridio, y platino. Más preferiblemente, el metal del Grupo 8 es paladio, platino, o níquel, y más preferiblemente, paladio. El metal del Grupo 8 puede existir en cualquier estado de oxidación que varía del estado de valencia cero a cualquier varianza más alta disponible para el metal. El catalizador se puede formar de una mezcla de P(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>FeC<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)(t-Bu)<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, NaO-t-Bu y PhCl de acuerdo con la ecuación 1.



15 En la presencia de un metal del Grupo 8, tal como hierro, cobalto, níquel, rutenio, rodio, paladio, osmio, iridio, o platino, el ligando de ferrocenilo se forma en un catalizador activo que es útil en catalizar las reacciones que forman enlaces carbono-oxígeno, carbono-nitrógeno, o carbono-carbono entre los sustratos.

20 El catalizador de metal de transición se puede sintetizar primero y luego emplear en el proceso de reacción. Alternativamente, el catalizador se puede preparar *in situ* en la mezcla de reacción. Si la anterior mezcla se emplea, luego un compuesto precursor del catalizador del Grupo 8 y el ligando de ferrocenilo se agregan independientemente a la mezcla de reacción en donde la formación del catalizador de metal de transición ocurre *in situ*. Compuestos precursores adecuados incluyen complejos de alqueno y dieno de los metales del Grupo 8, preferiblemente, complejos de di(bencilideno)acetona (dba) de los metales del Grupo 8, así como también, complejos de monodentato fosfina de los metales del Grupo 8, y carboxilatos o haluros del Grupo 8. En la presencia del ligando de ferrocenilo, ocurre la formación *in situ* del catalizador de metal de transición. Ejemplos no limitantes de compuestos precursores adecuados incluyen [bis-di(bencilideno)acetona]paladio(0) como se muestra en la Ec. 1, tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio (0), tris-[di(bencilideno)acetona]paladio(0), tris-[di(bencilideno) acetona]-dipaladio(0), acetato de paladio, cloruro de paladio, y los complejos análogos de hierro, cobalto, níquel, rutenio, rodio, osmio, iridio, y platino.

25 Cualquiera de los precursores de catalizadores anteriormente mencionados pueden incluir un disolvente de cristalización. Los metales del Grupo 8 soportados en carbono, preferiblemente, paladio sobre carbono, pueden también ser empleados adecuadamente como un compuesto precursor. Preferiblemente, el compuesto precursor catalizador es bis-[di(bencilideno)acetona]paladio(0).

30 Como se indicó anteriormente, la presente invención también se dirige a un método para formar un compuesto que tiene un enlace carbono-oxígeno aromático, carbono-carbono, o carbono-nitrógeno, que comprende la etapa de hacer reaccionar un primer sustrato y un segundo sustrato en la presencia del catalizador de metal de transición descrito anteriormente. Cada una de estas etapas y componentes se describen en más detalle adelante.

35 Los haluros de arilo que son útiles como reactivos incluyen cualesquier compuestos en los que un átomo de haluro se una covalentemente a una estructura de anillo de arilo, tal como un anillo de benceno o un anillo heteroaromático. Ejemplos no limitantes de reactivos de haluro de arilo adecuados incluyen bromobenceno, clorobenceno, metoxi bromo- o clorobenceno, bromo- o cloro tolueno, bromo- o cloro benzofenona, bromo- o cloro nitrobenzoceno, halopiridinas, halopirazinas, halopirimidinas, y similares. Las estructuras de varios ejemplos de haluros de arilo útiles se muestran en la Tabla A adelante:

45 (Tabla pasa a página siguiente)

TABLA A

5			
10			
15			
20		$n=1-2$	$n=1-2$
25			
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			

En cada una de las estructuras mostradas en la Tabla A, X puede ser cualquier halógeno, por ejemplo, bromo, cloro, flúor, o yodo. Adicionalmente, X puede ser un grupo sulfonato, tal que los aril sulfonatos también se pueden utilizar en el método de la presente invención.

Como se indicó ant, el segundo sustrato puede ser un reactivo de alcohol, un reactivo alcóxido, un reactivo silanol, un reactivo silóxido, un reactivo amina, un reactivo organoboro, un reactivo organozinc, un reactivo organomagnesio

## ES 2 300 356 T3

tal como un reactivo de Grignard, un reactivo malonato, un reactivo cianoacetato, un reactivo olefínico, o las combinaciones de estos. Ejemplos no limitantes de reactivos alcóxido útiles incluyen  $\text{NaO-C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$  y  $\text{NaO-tBu}$ . Ejemplos no limitantes de reactivos de silóxido útiles incluyen  $\text{NaO-Si-(tBu)Me}_2$ . Ejemplos no limitantes de reactivos de amina incluyen aminas primarias, aminas secundarias, alquil aminas, aminas, aril aminas bencílicas, así como también compuestos relacionados con enlaces N-H, que incluyen carbamatos y compuestos de amina cíclicos o heterocíclicos tales como pirrol, indol, y similares. Ejemplos de amina y reactivos N-H relacionados que son útiles en el método de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, morfolina, dibutilamina, anilina, n-butilamina, n-hexilamina, metilnilina, aminotolueno, t-butilcarbamato, indol, benzofenona hidrazona y benzofenona imina.

Reactivos de organoboro incluyen arilborónicos, tal como ácido o-tolilborónico, ácido fenilborónico, ácido p-trifluorometilfenilborónico, ácido p-metoxifenilborónico, ácido o-metoxifenilborónico, ácido 4-clorofenilborónico, ácido 4-formilfenilborónico, ácido 2-metilfenilborónico, ácido 4-metoxifenilborónico, ácido 1-naftilborónico, y similares. Reactivos de organozinc útiles incluyen cloruro de n-butilzinc, cloruro de secbutilzinc y cloruro de fenilzinc. Los reactivos de tolerancia organomagnesio útiles incluyen bromuro de butilmagnesio y cloruro de fenilmagnesio. Los reactivos olefínicos útiles incluyen vinilarenos tales como estireno y derivados de ácido acrílico tales como acrilato de n-butilo y acrilato de metilo. Todos estos reactivos se pueden utilizar como el sustrato limitante o en cantidades de exceso y se utilizan preferiblemente en cantidades de 0.2-5 equivalentes relativas al haluro o sulfonato aromático.

El método de la presente invención opcionalmente tiene lugar en la presencia de una base. Cualquier base se puede utilizar mientras que el proceso de la invención procesa el producto. Ejemplos no limitantes de bases adecuadas incluyen hidróxidos de metal alcali, tal como hidróxidos de sodio y potasio; alcóxidos de metal alcali, tal como t-butóxido de sodio; carbonatos de metal, tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, y carbonato de magnesio; fosfatos tales como fosfato de trisodio o tripotasio; arilóxidos de metal alcali, tal como fenóxido de potasio; amidas de metal alcali, tal como amida litio; aminas terciarias, tal como trietilamina y tributilamina; (hidrocarbilo)amonio hidróxidos, tal como hidróxido de benciltrimetilamonio e hidróxido de tetraetilamonio; y bases orgánicas diaza, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno y 1,8-diazabicyclo-[2.2.2]-octano, y fluoruros de metal alcali u orgánicos tales como fluoruro de tetrabutilamonio o fluoruro de potasio. Preferiblemente, la base es un hidróxido alcali, alcóxido alcali, carbonato alcali, fosfato alcali o fluoruro alcali, más preferiblemente, un alcóxido alcali, y más preferiblemente, un alcóxido  $\text{C}_{1-10}$  de metal alcali.

La cantidad de base que se puede utilizar puede ser una cantidad que se permite para la formación del producto. Preferiblemente, la proporción molar de la base para el compuesto de arilación varía de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1, y más preferiblemente entre aproximadamente 1:1 y 3:1.

Como una modalidad alternativa de esta invención. El catalizador se puede anclar o soportar en un soporte de catalizador, que incluye un óxido refractario, tal como sílice, alúmina, titanía, o magnesita; o una arcilla de aluminosilicato, o tamiz molecular o zeolita; o una resina polimérica orgánica.

La cantidad de catalizador de metal de transición que se Ten el método de esta invención es cualquier cantidad que promueve la formación del producto deseado. Generalmente, la cantidad es una cantidad catalítica, la cual significa que el catalizador se utiliza en una cantidad que es menos de la estequiométrica relativa a cualquiera de los sustratos. Típicamente, el catalizador de metal de transición varía de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20 mol por ciento, basado en el número de moles del primer sustrato o el segundo sustrato utilizado en la reacción. Preferiblemente, la cantidad de metal de transición varía de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 2 mol por ciento, y más preferiblemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 2 por ciento mol, basado en las moles de cualquier sustrato. Adicionalmente, la proporción de ligando de ferrocenilo al metal del Grupo 8 está preferiblemente en el rango de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 0.25:1, más preferiblemente de aproximadamente 0.5:1 a aproximadamente 2:1, y más preferiblemente de aproximadamente 0.8:1 a aproximadamente 3:1.

El método descrito aquí se puede conducir en cualquier reactor convencional diseñado para procesos catalíticos. Se pueden emplear reactores continuos, semi-continuos y de tanda. Si el catalizador se disuelve sustancialmente en la mezcla de reacción como un proceso homogéneo, entonces se pueden emplear los reactores de tanda, que incluyen tanques agitados y autoclaves presurizadas. Si el catalizador se ancla a un soporte y está sustancialmente en una fase heterogénea, entonces se pueden utilizar reactores de lecho fijo y lecho fluidizado. En la práctica típica de esta invención, los sustratos, el catalizador, y cualquier base opcional se mezclan en una tanda, opcionalmente con un disolvente y la mezcla resultante se mantiene a una temperatura y presión efectiva para preparar el producto aromático que contiene un enlace covalente C-O, C-C, o C-N.

Cualquier disolvente se puede utilizar en este proceso la invención dado que este no interfiere con la formación del producto. Ambos disolventes apróticos y próticos y combinaciones de estos son aceptables. Los disolventes apróticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidrocarburos aromáticos, tal como tolueno y xileno, hidrocarburos aromáticos clorinados, tal como diclorobenceno, y éteres, tal como dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano. Los disolventes próticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua y alcoholes alifáticos, tal como etanol, isopropanol, y ciclohexanol, así como también glicoles y otros polioles. La cantidad de disolvente que se emplea puede ser cualquier cantidad, preferiblemente una cantidad suficiente para solubilizar, por lo menos en parte, los reactivos y base. Una cantidad adecuada de disolvente típicamente varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 gramos de disolvente por gramo de reactivos. Otras cantidades de disolvente también pueden ser adecuadas, como se determina por las condiciones de proceso específicas y por el técnico experto.

## ES 2 300 356 T3

Generalmente, los reactivos se pueden mezclar juntos o se agregan a un disolvente en cualquier orden. Se remueve preferiblemente el aire del recipiente de reacción durante el curso de la reacción, sin embargo esta etapa no es siempre necesaria. Si esta es deseable o necesaria para remover el aire, el disolvente y la mezcla de reacción se puede esparcir con un gas no reactivo, tal como nitrógeno, helio, o argón, o la reacción se puede conducir bajo condiciones anaeróbicas. Las condiciones de proceso pueden ser cualesquier condiciones operables proporcionan el producto deseado. Benéficamente, las condiciones de reacción para este proceso son suaves. Por ejemplo, una temperatura preferida para el proceso de la presente invención varía de aproximadamente ambiente, tomada a aproximadamente 22°C, a aproximadamente 150°C, y preferiblemente, de aproximadamente 25°C a aproximadamente 70°C. El proceso se puede correr presiones subatmosféricas si es necesario, pero típicamente procede suficientemente bien a aproximadamente presión atmosférica. El proceso se corre generalmente durante un tiempo suficiente para convertir tanto sustratos como productos sea posible. Los tiempos de reacción típicos varían de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas, pero se puede utilizar por más tiempo si es necesario.

El producto se puede recuperar por métodos convencionales conocidos por aquellos expertos en la técnica, que incluyen, por ejemplo, destilación, cristalización, sublimación, y cromatografía de gel. El rendimiento del producto variará dependiendo de el catalizador específico, reactivos y condiciones de proceso utilizados. Para los propósitos de esta invención "rendimiento" se define como el porcentaje mol del producto recuperado, basado en el número de moles de reactivos de partida empleados. Típicamente, el rendimiento del producto es más de aproximadamente 25 por ciento mol. Preferiblemente, el rendimiento del producto es más de aproximadamente 60 por ciento mol, y más preferiblemente, más de aproximadamente 75 por ciento mol.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos se destinan para ilustrar, pero en ninguna forma limitar el alcance de la presente invención. Todas las partes y porcentajes son por peso y todas las temperaturas son en grados Celsius a menos que se establezca explícitamente otra cosa.

Métodos Generales. Las reacciones se cargan en "un secador" y se conducen utilizando frascos de 4 mL que se sellan con un tapón que contiene un septo PTFE. El espectro  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN se registran en un espectrómetro Bruker DPX 400 MHz o un espectrómetro General Electric QE 300 MHz con tetrametilsilano o disolvente apropiado residual como una referencia. Se destila tolueno de sodio y benzofenona y se almacena en el secador. Se desarrollan análisis experimentales por Atlantic Microlabs Inc., Norcross, GA. Las purificaciones cromatográficas se desarrollan por cromatografía flash utilizando gel de sílice (200-400 malla) de Naeland International Corporation. Los rendimientos se refieren a rendimientos aislados de compuestos de más de 95% de pureza como se determina por cromatografía capilar de gas (GC). Los rendimientos registrados son un promedio de dos o más corridas. Los análisis GC se conducen en un HP-5890 series II con HP3395 como registro inteligente. Los espectros GC/MS se registran en un instrumento HP-5890 equipado con un Analizador de Espectro de Masa HP5971A. Ambos análisis GC y GC/MS utilizan una columna de HP-1 metil silicona. Los reactivos se compran de proveedores comerciales, o se preparan por procedimientos conocidos en la técnica. acetato de 2-(2-Bromofenil)metilo, terc-butil-dimetilsilóxido sodio, y  $\{\text{Pd}(\text{C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)(\text{t-Bu})_2\}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-2-Me})(\text{OC}_6\text{H}_4\text{-4-OMe})_2$  (Entrada 1 en la Tabla 1) se preparan mediante procedimientos de la literatura (Palucki, M.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 10333-10334; Mann, G.; Hartwig, J. F. J. Org. Chem. 1997, 62, 5413-5418; Mann, G.; Incarvito, C.; Rheingold, A. L.; Hartwig, J. F. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 3224-3225).

#### A. Preparación de Ligando

##### Ejemplo 1

Síntesis de  $\text{P}(\text{C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)(\text{t-Bu})_2$ - no es parte de la presente invención. A una solución de  $\text{Cp}_2\text{Fe}$  (10.00 g, 53.80 mmol) en THF (25 mL) a 0°C se agrega t-BuLi (31.60 mL, 53.80 mmol) durante 5 min. La solución se agita durante 20 min, después de cuyo tiempo el disolvente se remueve bajo vacío. El residuo se redisuelve en una mezcla de pentano (100 mL) y THF (5 mL) y se agrega  $\text{CIP}(\text{t-Bu})_2$  (5.330 g, 29.50 mmol). La mezcla se agita durante 3 h, después de cuyo tiempo se agrega MeOH desgasificado (1 mL). Los disolventes luego se remueven *in vacuo*. El producto se purifica por filtración a través de un tapón de gel de sílice bajo nitrógeno. Ferroceno no reactivo se eluye todo de una vez con pentano, y la fosfina luego se eluye toda de una vez con dietil éter. La cristalización de pentano del material obtenido de gel de sílice produce 7.58 g (78%) del producto.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  1.23 (d, 10.9 Hz, 18 H), 4.04 (s, 5H), 4.08 (m, 2H), 4.17 (m, 2H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  31.05 (d, 13.9 Hz), 32.78 (d, 22.9 Hz), 69.20 (d, 2.7 Hz), 69.79, 73.23 (d, 12.3 Hz), 79.10 (d, 31.2 Hz);  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  27.54 (s); Anal. Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{FeP}$ : H: 8.24, C: 65.47; Encontrado: H: 8.34, C: 65.51.

##### Ejemplo 2

Síntesis de  $\text{P}(\text{C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{Ph}_5)(\text{t-Bu})_2$ . Una mezcla de  $\text{P}(\text{C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_5)(\text{t-Bu})_2$  (1,000 g, 3.030 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.035 g, 0.156 mmol), y  $\text{NaO-t-Bu}$  (2.93 g, 30.5 mmol) se disuelve en  $\text{PhCl}$  (34.10 g, 303.0 mmol) y se calienta a 110°C durante 18 h. La solución se filtra a través de Celita, y se remueve  $\text{PhCl}$  *in vacuo*. Cromatografía de gel de

## ES 2 300 356 T3

silice eluida con pentano/Et<sub>2</sub>O (30/1) da 1.466 g (68%) de P(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>FeC<sub>5</sub>Ph<sub>5</sub>)(t-Bu)<sub>2</sub> como un sólido rosado/rojo. <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 1.07 (d, 11.0 Hz, 18H, CMe<sub>3</sub>), 4.42 (t, 1.7 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 4.67 (d, 1.0 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 6.95-6.97 (m, 15H, m,p -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.44-7.48 (m, 10H, o -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 31.31 (d, 13.8 Hz, CMe<sub>3</sub>), 33.31 (d, 24.8 Hz, CMe<sub>3</sub>), 76.41 (d, 2.6 Hz, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 78.58 (d, 11.4 Hz, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 85.49 (d, 41.6 Hz, ipso -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 88.38 (s, C<sub>5</sub>Ph<sub>5</sub>), 126.67 (s, C<sub>5</sub>Ph<sub>5</sub>), 127.47 (s, C<sub>5</sub>Ph<sub>5</sub>), 133.23 (s, C<sub>5</sub>Ph<sub>5</sub>), 136.32 (s, C<sub>5</sub>Ph<sub>5</sub>). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 25.49 (s). Anal. Calculado para C<sub>48</sub>H<sub>47</sub>FeP: C, 81.12; H, 6.67. Encontrado: C, 81.41; H, 6.54.

### Ejemplo 3

Síntesis de P(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>FeC<sub>5</sub>HPh<sub>4</sub>)(t-Bu)<sub>2</sub>. Una mezcla de P(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>FeC<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)(t-Bu)<sub>2</sub> (0.500 g, 1.500 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.0175 g, 0.078 mmol), y NaOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OCH<sub>3</sub> (2.230 g, 15.30 mmol) se disuelve en PhCl (17.10g, 152.0 mmol) y se calienta a 110°C durante 18h. La solución se filtra a través de Celita, y se remueve PhCl *in vacuo*. Los materiales sólidos se redisuelven en THF, se concentra, y se forman capas con pentano a -35°C. Una muestra de masa que es analíticamente pura no está disponible, pero se obtiene una muestra de alrededor de 80% de pureza que contiene cristales naranja de la tetrafenilferrocenil fosfina (0.451 g, 47.4%). <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 1.09 (d, 11.1 Hz, 18H, CMe<sub>3</sub>), 4.01 (amplio s, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 4.33 (t, 1.7 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 5.01 (s, 1H, C<sub>5</sub>HPh<sub>4</sub>), 6.93-7.14 (m, 12H, m,p -C<sub>5</sub>HPh<sub>4</sub>), 7.30 (dd, 7.2 Hz, 0.9 Hz, 4H, o -C<sub>5</sub>HPh<sub>4</sub>), 7.66 (dd, 7.7 Hz, 1.7 Hz, 4H, o' -C<sub>5</sub>HPh<sub>4</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} δ 31.00 (d, 13.6 Hz, CMe<sub>3</sub>), 33.01 (d, 22.4 Hz, CMe<sub>3</sub>), 76.51 (s, CHC<sub>4</sub>Ph<sub>4</sub>), 77.15 (s, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 78.31 (d, 9.7 Hz, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 81.86 (d, 33.6 Hz, ipso-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 87.50 (s, CHC<sub>4</sub>Ph<sub>4</sub>), 88.12 (s, CHC<sub>4</sub>Ph<sub>4</sub>), 126.70 (s, C<sub>5</sub>HPh<sub>4</sub>), 127.68 (s, C<sub>5</sub>HPh<sub>4</sub>), 127.90 (s, C<sub>5</sub>HPh<sub>4</sub>), 130.99 (s, C<sub>5</sub>HPh<sub>4</sub>), 131.05 (s, C<sub>5</sub>HPh<sub>4</sub>), 132.68 (s, C<sub>5</sub>HPh<sub>4</sub>), 136.66 (s, C<sub>5</sub>HPh<sub>4</sub>), 137.87 (s, C<sub>5</sub>HPh<sub>4</sub>). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 25.34 (s). HRMS: m/e calculado., 634.2452; Encontrado, 634.2444.

### Ejemplo 4

Evaluación de Periodo Inducción utilizando P(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>FeC<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)(t-Bu)<sub>2</sub> - no es parte de la presente invención, o P(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>FeC<sub>5</sub>Ph<sub>5</sub>)(t-Bu)<sub>2</sub> como ligando. se disuelven Pd(dba)<sub>2</sub> (0.0287 g, 0.0500 mmol) y cualquier P(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>FeC<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)(t-Bu)<sub>2</sub> (0.0248 g, 0.0750 mmol) o P(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>FeC<sub>5</sub>Ph<sub>5</sub>)(t-Bu)<sub>2</sub> (0.0054 g, 0.0075 mmol) en tolueno (12.5 mL) y se calienta a 75°C durante 15 min cuando se utiliza P(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>FeC<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)(t-Bu)<sub>2</sub> o a 40°C durante 1 h cuando se utiliza P(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>FeC<sub>5</sub>Ph<sub>5</sub>)(t-Bu)<sub>2</sub>. Estas soluciones exhiben cambio químico de <sup>31</sup>P RMN (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>) δ 56.2 para [Pd(FcP-t-Bu)<sub>2</sub>] o δ 61.1 para lo que se presume es [Pd(Ph<sub>5</sub>FcP-t-Bu)<sub>2</sub>] o [Pd(Ph<sub>5</sub>FcP-t-Bu)<sub>2</sub>](dba)<sub>n</sub>. Se agregan luego o-Bromotolueno (0.1200 mL, 1.000 mmol), NaOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OMe (0.1651 g, 1.130 mmol), y dodecano como estándar interno (0.227 mL, 1.000 mmol) a la solución Pd(0), y la mezcla de reacción se calienta otra vez a 75°C cuando se utiliza P(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>FeC<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)(t-Bu)<sub>2</sub> o a 40°C cuando se utiliza P(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>FeC<sub>5</sub>Ph<sub>5</sub>)(t-Bu)<sub>2</sub>. Una alícuota de la solución de reacción se remueve cada 10-15 min durante las primeras 5 h luego 30 min después hasta que el o-bromotolueno reacciona completamente. La cantidad de o-bromotolueno y 2-(4-metoxifenil)metilfeniléter relativa al estándar interno de dodecano en cada alícuota se mide por métodos GC. Experimentos similares se conducen a temperatura ambiente utilizando P(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>FeC<sub>5</sub>Ph<sub>5</sub>)(t-Bu)<sub>2</sub> como ligando y utilizando <sup>1</sup>H RMN para la formación de producto monitor y decaimiento del reactivo. Resultados similares se obtienen, aunque los tiempos de reacción son más largos y los rendimientos del producto son levemente más altos y más similares a aquellos de material aislado.

(Tabla pasa a página siguiente)







































## B. Reacciones de Alcóxido y Silóxido con Haluros de Arilo

Procedimiento General para la Eterificación Catalizada de Paladio de haluros de Arilo:

Los resultados y condiciones de reacción se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

Formación de Enlace C-O Catalizada por 5 mol% de  $Pd(dba)_2/Ph_5FcP(tBu)_2$

Entrada	Haluro de Arilo	Producto	Temp, Tiempo	Rendimiento
1			R=O-tBu TA, 17 h	96%
2			R=O-tBu TA, 14 h	79%
3			R=OTBS TA, 16 h	98%
4			I <sub>4</sub> -4-OMe TA, 70 h	98%
5			R=O-tBu TA, 19 h	77%
6			R=OTBS 80 °C, 12 h	79%
7			R=O-tBu 80 °C, 6 h	92%
8			R=OTBS 80 °C, 12h	78%
9			R=O-tBu 80 °C, 12h	67%
10			R=O-tBu TA, 6 h	98%
11			R=OTBS TA, 21 h	94%
12			R=O-tBu TA, 4 h	98%
13			R=O-tBu TA, 9 h	98%
14			R=O-tBu TA, 6 h	93%
15			80 °C, 0.5 h	58%
16			n=1, TA, 5 h	69%
17			n=2, TA, 0.5 h	64%
18			n=1, TA, 15 h	77%
19			n=2, TA, 10 min	93%

En la Tabla 1, las reacciones se conducen en disolvente de tolueno con 0.5 mmol de sustrato de haluro de arilo y cuando se conduce como un proceso intermolecular 1.2 equivalentes de alcóxido (terc-butóxido de sodio) o silóxido (terc-silóxido de sodio) en 2 mL de tolueno se agregan como se describe en los Ejemplos que siguen. Los rendimientos aislados son un promedio de por lo menos dos corridas.

Procedimiento General para la eterificación catalizada de Haluros de Arilo utilizando terc- BuONa.

Un procedimiento típico se da para la reacción de Entrada 1 en la Tabla 1. Un frasco de 4 mL se carga con bromobenceno (63 mg, 0.40 mmol),  $Pd(dba)_2$  (11.5 mg, 0.02 mmol),  $Ph_5FcP(t-Bu)_2$  (14.2 mg, 0.02 mmol) y t-butóxido sodio (47 mg, 0.48 mmol). Se agrega tolueno anhidro (2 mL), y el frasco se sella con un tapón que contiene un septo PTFE y se remueve del secador. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 23 h. La solución de reacción luego se adsorbe en gel de sílice, y el producto se aísla al eluir con acetato de etilo/hexanos (0 a 10% de gradiente) para dar 58 mg (97%) de t-butoxibenceno.

## Ejemplo 5

terc-Butoxibenceno (Tabla 1, Entrada 1): 97% de rendimiento.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.28 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7.90 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.11 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 1.37 (s, 9H).  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  155.33, 128.79, 124.21, 123.29, 78.33, 28.86.

## ES 2 300 356 T3

### Ejemplo 6

2-terc-Butoxitolueno (Tabla 1, Entrada 2): 79% de rendimiento, eluido de gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexano (0 a 10% de gradiente). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.20-6.95 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.42 (s, 9H) <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 154.35, 132.03, 130.84, 126.02, 122.54, 122.18, 78.87, 29.18, 17.21. GC/MS: m/z 149 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 7

3-terc-Butoxianisol (Tabla 1, Entradas 4, 5, y 7): 77% de rendimiento de 3-Bromoanisol y 92% de rendimiento de 3-Cloroanisol, eluido de gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexano (0 a 10% de gradiente). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.17 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 6.64 (t, 2H, J = 8.4 y 2.1 Hz), 6.58 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 3.79 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.10, 156.58, 129.04, 116.31, 110.03, 108.71, 78.48, 55.15, 28.86. GC/MS: m/z 180 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 8

4-terc-Butoxianisol (Tabla 1, Entrada 9): 81% de rendimiento, eluido de gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexano (0 a 10% de gradiente). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.94 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.81 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 3.79 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155.72, 148.55, 125.30, 113.75, 77.98, 55.42, 28.67. GC/MS: m/z 180 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9

4-terc-Butoxibenzofenona (Tabla 1, Entradas 10 y 12): 98% de rendimiento de 4-Bromo-benzofenona y 98% de rendimiento de 4-Clorobenzofenona, eluido de gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexano (0 a 10% de gradiente). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.78 (app. d, 4H, J = 8.4 Hz), 7.57-7.45 (m, 3H), 7.06 (app. d, 2H, J = 6.9, 1.8 Hz), 1.44 (s, 9H) <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 195.70, 159.96, 138.03, 131.92, 131.68, 131.64, 129.72, 128.12, 122.11, 79.54, 28.87. GC/MS: m/z 254 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 10

4-terc-Butoxi-1-nitrobenceno (Tabla 1, Entradas 13, 14): 98% de rendimiento de 4-Bromo-1-nitrobenceno y 93% de rendimiento de 4-Cloro-1-nitrobenceno, eluido de gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexano (0 a 10% de gradiente). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.16 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 1.46 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.87, 142.35, 125.16, 121.62, 80.56, 28.78.

Procedimiento General para la Eterificación Catalizada de Paladio de Haluros de Arilo con t-Butildimetilsilóxido de sodio: Los resultados y condiciones de reacción se muestran en la Tabla 1. Un procedimiento típico se da para la reacción de Entrada 3 en la Tabla 1.

Un frasco de 4 mL se carga con 2-bromotolueno (86 mg, 0.50 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (14.0 mg, 0.025 mmol), Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> (18.0 mg, 0.025 mmol) y terc-butil-dimetilsilóxido de sodio (92 mg, 0.60 mmol). Se agrega tolueno anhidro (2 mL) al frasco, y el frasco se sella con un tapón que contiene un septo PTFE y se remueve del secador. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 h. La solución de reacción luego se adsorbe en gel de sílice, y el producto se aísla al eluir con acetato de etilo/hexanos (0 a 10% de gradiente) para dar 110 mg (99%) de 2-(terc-butil-dimetilsililoxi)tolueno.

### Ejemplo 11

2-(terc-Butil-dimetilsililoxi)tolueno (Tabla 1, Entrada 3): 99% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.17-6.80 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.25 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 153.85, 130.92, 128.91, 126.55, 120.93, 118.47, 25.78, 18.25, 16.80, -3.46. GC/MS: m/z 222 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 12

3-(terc-Butil-dimetilsililoxi)anisol (Tabla 1, Entradas 6 y 8): 79% de rendimiento de 3-bromoanisol y 67% de rendimiento de 3-cloroanisol, eluido de gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexanos (0 a 10% de gradiente). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.15 (m, 1H), 6.57-6.43 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.24 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.59, 156.74, 129.61, 112.50, 106.73, 106.23, 55.13, 25.62, 18.14, -3.58. GC/MS: m/z 238 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 13

4-(terc-Butil-dimetilsililoxi)benzofenona (Tabla 1, Entrada 11): 94% de rendimiento, eluido de gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexanos (0 a 10% de gradiente). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.82-7.77 (m, 4H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 6.94-6.92 (m, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.27 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 195.65, 159.91, 138.16, 132.43, 131.78, 130.63, 129.72, 128.14, 119.67, 25.57, 18.22, -3.45. GC/MS: m/z 312 (M<sup>+</sup>).

## ES 2 300 356 T3

Procedimiento General para la Eterificación Intramolecular Catalizada de Paladio: Los resultados y condiciones de reacción se muestran en la Tabla 1. Un procedimiento típico se da para la reacción de Entrada 19 en la Tabla 1.

5 Un frasco de 4 mL se carga con 4-(2-bromofenil)-2-metil-2-butanol (97 mg, 0.40 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (11.5 mg, 0.02 mmol), Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> (14.2 mg, 0.02 mmol) y t-butóxido de sodio (46 mg, 0.48 mmol). Se agrega tolueno anhidro (2 mL) en el frasco, y el frasco se sella con un tapón que contiene un septo PTFE y se remueve del secador. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 min. La solución de reacción se adsorbe en gel de sílice y se aísla al eluir con 5% de acetato de etilo en hexanos para dar 60 mg (93%) de 2,2-dimetilcroman como un aceite incoloro.

### 10 Ejemplo 14

2,2-Dimetilcroman (Tabla 1, entrada 19): 93% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.10-7.06 (m, 2H), 6.86-6.78 (m, 2H), 2.80 (dd, 2H, J = 6.6, 6.9 Hz), 1.82 (dd, 2H, J = 6.6, 6.9 Hz), 1.35 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 22.21, 26.65, 32.55, 73.86, 116.98, 119.33, 120.67, 126.98, 129.20, 153.73. GC/MS: m/z 162 (M<sup>+</sup>).

### 15 Ejemplo 15

2,2-Dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]furano (Tabla 1, entrada 18): 77% de rendimiento, eluido de gel de sílice utilizando 5% de acetato de etilo en hexanos. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.15 (m, 2H), 6.85 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.77 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 3.04 (s, 2H), 1.51 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 158.79, 127.91, 127.03, 125.10, 119.87, 109.46, 86.42, 42.82, 28.17. GC/MS: m/z 148 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 16

25 2-Metil-2,3-dihidrobenzo[b]furano (Tabla 1, entrada 16): 59% de rendimiento, eluido de gel de sílice utilizando 5% de acetato de etilo en hexanos. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.19-7.11 (m, 2H), 6.78-6.88 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 3.34 (dd, 1H, J = 8.7, 15.3 Hz), 2.84 (dd, 1H, J = 7.5, 15.6 Hz), 1.50 (d, 3H, J = 6.0 Hz). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.46, 127.91, 126.99, 124.92, 120.11, 109.27, 79.43, 37.09, 20.71. GC/MS: m/z 134 (M<sup>+</sup>).

### 30 Ejemplo 17

2-Metilcroman (Tabla 1, entrada 17): 64% de rendimiento, eluido de gel de sílice utilizando 5% de acetato de etilo en hexanos. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.14-7.07 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.43 (d, 3H, J = 6.3 Hz). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 154.97, 129.50, 127.20, 121.78, 119.92, 116.62, 72.11, 29.16, 24.85, 21.37. GC/MS: m/z 148 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 18

40 2,3-Dihidrobenzo[b]furano (Tabla 1, entrada 15): 58% de rendimiento, eluido de gel de sílice utilizando 5% de acetato de etilo en hexanos. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.22 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.14 (app.t, 1H, J = 7.5 Hz), 6.85 (app.q, 2H, J = 7.5 Hz), 4.58 (app.t, 2H, J = 8.7 Hz), 3.24 (app.t, 2H, J = 8.7 Hz). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.96, 127.87, 127.27, 124.85, 120.29, 109.30, 70.96, 29.70. GC/MS: m/z 120 (M<sup>+</sup>).

### Preparación de Sustratos para Eterificación Intramolecular

#### 45 Ejemplo 19

2-Metil-1-(2-bromofenil)-2-propanol (Tabla 1, Entrada 18): Este material se prepara por procedimientos de la literatura (Bacon, R. G. R.; Rennison, S. C. J. Chem. Soc. (C) 1969, 312-315). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.59 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.37 (dd, 1H, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.27 (m, 1H), 7.11 (t, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 3.03 (s, 2H), 1.53 (bs, 1H), 1.30 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137.66, 133.02, 132.38, 128.10, 127.10, 125.95, 69.83, 47.93, 29.50, 29.43. Anal. Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>BrO: C, 52.42; H, 5.72. Encontrado: C, 52.20; H, 5.63.

#### Ejemplo 20

55 1-(2-Bromofenil)-2-propanol (Tabla 1, Entrada 16): A una solución de 2-(2-bromofenil)macetato de etilo (4.4 g, 19.21 mmol) en 50 mL de tolueno anhidro se agrega lentamente a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno 13.6 mL (20.1 mmol) de una solución 1 M de DIBAL en Tolueno. Después de 2 h, se agrega lentamente metanol anhidro (7.8 mL) para evitar el incremento de la temperatura y para evitar la evolución rápida de gas. La solución se le permite reposar a -78°C durante 1 hr. La mezcla luego se calienta a temperatura ambiente y se agita durante unos 30 minutos adicionales. La solución se diluye con éter (200 mL), se lava con solución salina, y se seca con MgSO<sub>4</sub>. Después de evaporar el disolvente, se obtiene 2-(2-bromofenil)metilaldehído (3.42 g, 89% de rendimiento) como un aceite incoloro. Este aldehído se utiliza sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.78 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.34-7.18 (m, 3H), 3.89 (s, 2H). A una solución de cloruro de metil magnesio (8.8 mL, 25.65 mmol) en THF anhidro se agrega a -20° C una solución de 2-(2-bromofenil)metilaldehído en éter anhidro (50 mL). La mezcla se agita a -20°C durante 0.5 h y a temperatura ambiente durante 1 h. La solución resultante se vierte cuidadosamente en una mezcla de éter (100 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se separa, se lava con solución salina, y se seca con sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporación del disolvente, 1-(2-bromofenil)-2-propanol se purifica por

## ES 2 300 356 T3

cromatografía flash en gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexanos (5 a 10%) como eluyente para proporcionar 2.67 g (73% de rendimiento) de aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.57 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.27 (d, 2H, J = 4.2 Hz), 7.12 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H, J = 13.5, 4.8 Hz), 2.85 (dd, 1H, J = 13.5, 8.1 Hz), 1.59 (bs, 1H), 1.29 (d, 3H, J = 6.3 Hz). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 138.11, 132.99, 131.68, 128.16, 127.38, 124.87, 67.47, 45.62, 22.97. Anal. Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>BrO: C, 50.26; H, 5.15. Encontrado: C, 50.06; H, 5.06.

### Ejemplo 21

2-Bromofenetil alcohol (Tabla 1, Entrada 15): A una solución de ácido 2-bromofenilacético (3.96 g, 18.42 mmol) en 60 mL de THF anhidro se agrega lentamente a temperatura ambiente 24.0 mL (23.95 mmol) de una solución 1 M de BH<sub>3</sub>/THF. Después de acabar la adición de BH<sub>3</sub>/THF, la solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h y luego se calienta a 100°C durante 2 h. Después de este tiempo, la solución se enfría a temperatura ambiente, y se agrega una mezcla de THF y agua (20 mL). Luego se agrega acetato de potasio, junto con 60 mL de éter. La capa orgánica se separa de la mezcla, y esta capa se lava con agua (60 mL), NaHCO<sub>3</sub> acuoso (60 mL), y solución salina (60 mL) antes de secar sobre sulfato de magnesio se filtra, y se concentra para dar el producto crudo. Este producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice se eluye con hexanos y un gradiente 5 a 10% de acetato de etilo para dar 3.47 g (94%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.57 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 3.90 (app. t, 2H, J = 6.6, 6.9 Hz), 3.05 (app. t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.51 (bs, 1H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137.76, 132.95, 131.25, 128.19, 127.44, 124.67, 62.04, 39.30. Anal. Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrO: C, 47.79; H, 4.51. Encontrado: C, 47.75; H, 4.50.

### Ejemplo 22

4-(2-Bromofenil)-2-metil-2-butanol (Tabla 1, Entrada 19): Este material se prepara por procedimientos de la literatura (Bacon, R. G. R.; Rennison, S. C. J. Chem. Soc. (C) 1969, 312-315). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.54 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.43 (bs, 1H), 1.34 (s, 6H). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 141.71, 132.78, 130.24, 127.54, 127.52, 124.34, 70.91, 44.00, 31.30, 29.19. Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>BrO: C, 54.34; H, 6.22. Encontrado: C, 54.52; H, 6.30.

### Ejemplo 23

4-(2-Bromofenil)-2-butanol (Tabla 1, Entrada 17): Este material se prepara por procedimientos de la literatura (Bacon, R. G. R.; Rennison, S. C. J. Chem. Soc. (C) 1969, 312-315). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.55 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 2.95-2.77 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.55 (bs, 1H), 1.28 (d, 3H, J = 6.0 Hz). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 141.31, 132.78, 130.35, 127.57, 127.47, 124.36, 67.48, 39.23, 32.42, 23.57.

## B. Reacciones de Aminación de Haluros de Arilo

### 40 Métodos Generales, Procedimiento A

Un procedimiento típico se da para la reacción de Entrada 1 en la Tabla 2. Un frasco de 4 mL se carga con bromobenceno (171 mg, 1.10 mmol), difenilamina (169 mg, 1.00 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (5.9 mg, 1 mol%), Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> (7.1 mg, 2 mol%), y terc-butóxido de sodio (144 mg, 1.50 mmol). Se agrega tolueno anhidro (1 ml) en la mezcla, y el frasco luego se sella con un tapón que contiene septo PTFE. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Después el haluro de arilo de partida se consume detectado, como se determina por GC, la solución de reacción se absorbe directamente en gel de sílice, y el producto se aísla al eluir con hexano/acetato de etilo para dar 244 mg (99%) de trifenilamina como un sólido blanco. La reacción de clorobenceno (62 mg, 0.55 mmol) con difenilamina (85 mg, 0.50 mmol) se procesa a 80°C durante 21 h para dar trifenilamina (121 mg, 98%). N,N,N -trifenilamina: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.26 (t, 6H, J=7.2 Hz), 7.11 (d, 6H, J=7.6 Hz), 7.02 (app.t, 3H, J=7.2 y 7.6 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 147.83, 129.17, 124.14, 122.63. GC/MS (EI): m/z 245 (M<sup>+</sup>).

### Métodos Generales, Procedimiento B

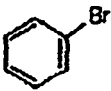
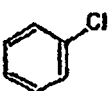
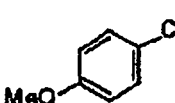
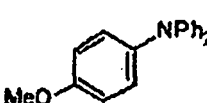
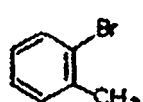
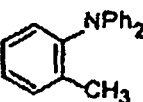
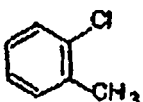
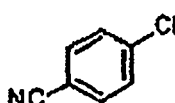
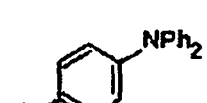
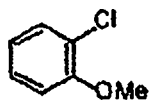
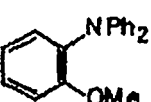
Un procedimiento típico se da para la reacción de Entrada 6 en la Tabla 7. Un frasco de 4 mL se carga con 4-terc-butylbromobenceno (108 mg, 0.51 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.1 mg, 1 mol%), Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> (7.1 mg, 2 mol%), y terc-butóxido de sodio (60 mg, 0.60 mmol). Se agrega tolueno anhidro, y el frasco se sella con un tapón que contiene septo PTFE y se remueve del secador. Se agrega 80 μl de n-hexilamina al frasco a través del septo utilizando jeringa. La mezcla de reacción luego se calienta a 100°C durante 2 h para dar el compuesto del título (113 mg, 95%) como un aceite incoloro:

Los resultados y condiciones de reacción se muestran en las Tablas 2-9.

ES 2 300 356 T3

TABLA 2

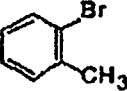
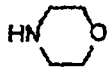
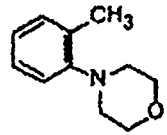
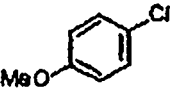
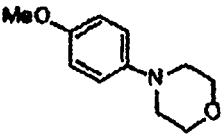
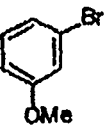
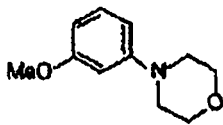
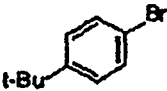
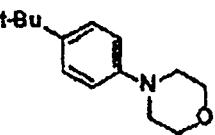
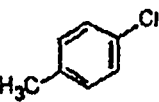
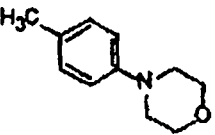
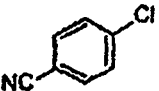
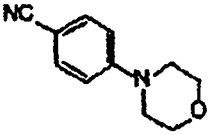
Reacción de Aminación de Haluros de Arilo con Aminas Secundarias al utilizar catalizador Pd/Ph<sub>5</sub>FcP(tBu)<sub>2</sub>

Entrada	Haluro	Amina	Producto	Condición	Rendimiento (%)
1		NHPh <sub>2</sub>	NPh <sub>2</sub>	1 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln.	99
2		•	•	RT, 1hr 1/2 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln.	98
3		•		100 °C, 21 hr 1 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln.	99
4		•		RT to 80 °C 1 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln.	99
5		•	•	RT, 4 hr 1/2 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln.	99
6		•		100 °C, 21 hr 1/2 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln.	96
7		•		50 °C, 21 hr 0.5/1.0 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln.	99
				100 °C	

## ES 2 300 356 T3

TABLA 3

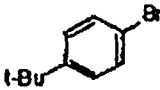

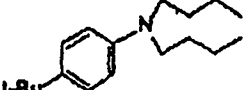
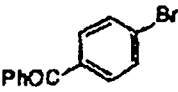
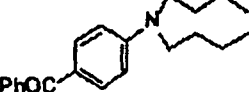
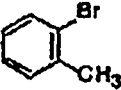
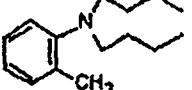
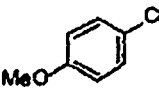
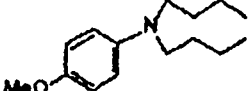
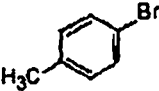
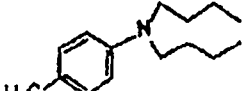
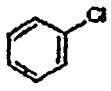

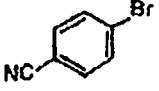
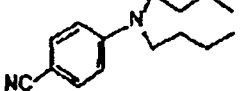
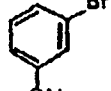

Reacción de Aminación de Haluros de Arilo con Aminas Secundarias al utilizar catalizador Pd/Ph<sub>3</sub>FcP(tBu)<sub>2</sub>

Entrada	Haluro	Amina	Producto	Condición	Rendimiento (%)
1				1 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln.	40
2		*		2 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln. RT to 80 °C	85
3		*		1/2 mol%(Pd/L) NaOt-Bu/Toln. 100 °C, 21 hr	96
4		*		1/2 mol%(Pd/L) NaOt-Bu/Toln. 100 °C, 21 hr	82
5		*		1/2 mol%(Pd/L) NaOt-Bu/Toln. 70 °C, 27 hr	98
6		*		1/2 mol% Pd(dba) <sub>2</sub> /L NaOtBu, toln. 45 °C, 24 hr	82

ES 2 300 356 T3

TABLA 4

Reacción de Aminación de Haluros de Arilo con Aminas Secundarias al utilizar catalizador Pd/Ph<sub>5</sub>FcP(tBu)<sub>2</sub>

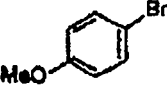
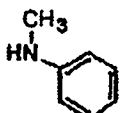
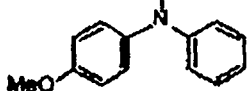
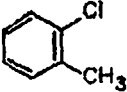
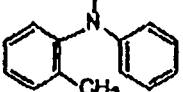
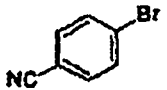
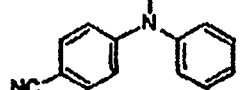
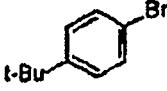
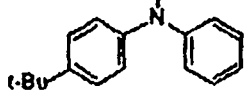
Entrada	Haluro	Amina	Producto	Condición	Rendimiento (%)
1				1 mol% (Pd/L) NaOtBu/ Toln. RT to 60 °C	89
2		•		1 mol% (Pd/L) NaOtBu/ Toln. RT, 17 hr	99
3		•		1 mol% (Pd/L) NaOtBu/ Toln. RT, 17 hr	37
4		•		1/2 mol% (Pd/L) NaOt-Bu/ Toln. 100 °C, 17 hr	91
5		•		1/2 mol% (Pd/L) NaOt-Bu/ Toln. 40 °C, 24 hr	93
6		•		1/2 mol% (Pd/L) NaOt-Bu/ Toln. 100 °C, 24 hr	95
7		•		1/2 mol% (Pd/L) K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> / Toln. 100 °C, 6 hr	94
8		•		1/2 mol% (Pd/L) NaOt-Bu/ Toln.	99

ES 2 300 356 T3

TABLA 5

Reacción de Aminación de Haluros de Arilo con Aminas Secundarias al utilizar catalizador Pd/Ph<sub>5</sub>FcP(tBu)<sub>2</sub>

5

Entrada	Haluro	Amina	Producto	Condición	Rendimiento (%)
1				1/2 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln. 100 °C, 25 hr	98
2		.		1/2 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln. 100 °C, 28 hr	95
3		.		1/2 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln. 40 °C, 19 hr	93
4		.		1/2 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln. 100 °C, 19 hr	98

10

15

20

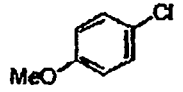
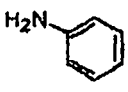
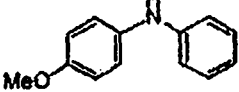
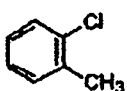
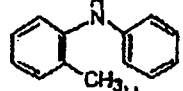
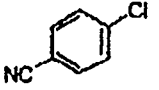
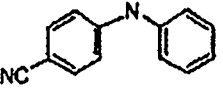
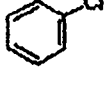
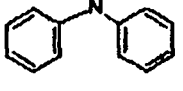
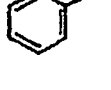
25

30

TABLA 6

Reacción de Aminación de haluros de Arilo con aminas primarias (anilina) al utilizar catalizador Pd/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>

35

Entrada	Haluro	Amina	Producto	Condición	Rendimiento (%)
1				1/2 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln. 70 °C, 15 hr	95
2		.		1/2 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln. 70 °C, 15 hr	97
3		.		1/2 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln. 70 °C	73
4		.		1/2 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln. 70 °C, 15 hr	86
5		.	.	1 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln. RT, 4 hr	98

40

45

50

55

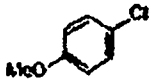

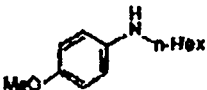
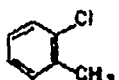
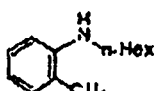
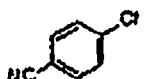
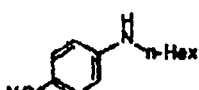
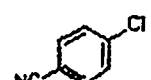
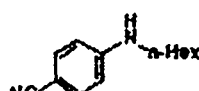
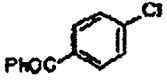
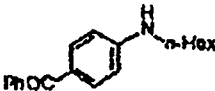
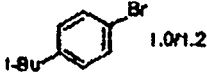
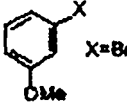
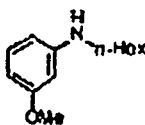
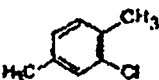
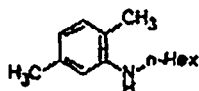
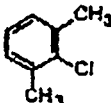
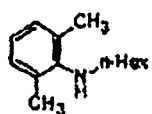
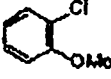
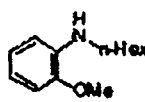
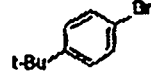
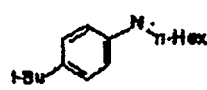
60

65

ES 2 300 356 T3

TABLA 7

Reacción de Aminación de haluros de Arilo con aminas primarias al utilizar catalizador Pd/Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>

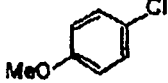
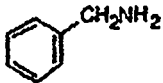
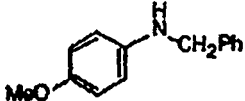
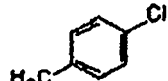
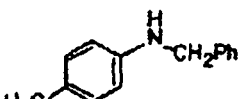
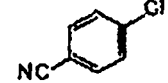
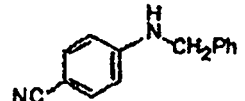
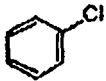
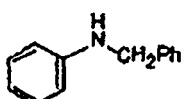
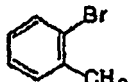
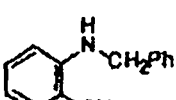
Entrada	Haluro	Amina	Producto	Condición	Rendimiento (%)
1				2/4 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln. 100 °C, 15 hr	75
2		•		1/2 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln. 70 °C, 8 hr	92
3		•		1/2 mol%(Pd/L) K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /DME 100 °C, 13 hr	92
4		•		1/2 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln. 70 °C, 8 hr	78
6		•		1/2 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln. 50 °C, 13 hr	93
6		•	•	1/2 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln. 100 °C	94
7		•		1/2 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln. RT	85
8	X=Cl	•	•	1/2 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln. 100 °C	95
9		•		1/2 mol%(Pd/L) NaOtBu/Toln. 100 °C	87
10		•		2/4 mol%(Pd/L) NaOtBu, Toln. 100 °C	97
11		•		1/2 mol%(Pd/L) NaOtBu, Toln. 100 °C	97
12		•••		1/2 mol%(Pd/L) NaOtBu, Toln. 100 °C, 4 hr	99

#1 ArX/amina=2.2/1.0

ES 2 300 356 T3

TABLA 8

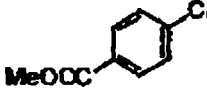

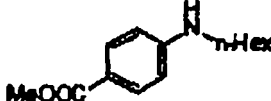
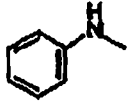
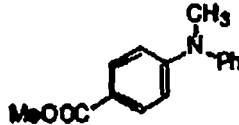

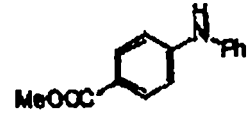

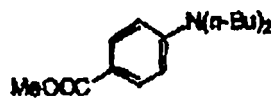
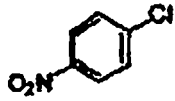

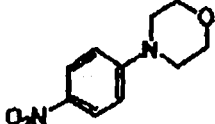
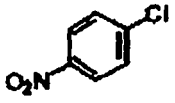
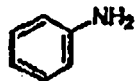
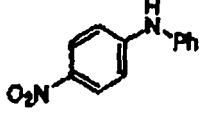
Reacción de Aminación de haluros de Arilo con aminas primarias al utilizar catalizador Pd/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>

Entrada	Haluro	Amina	Producto	Condición	Rendimiento (%)
1				1/2 mol% (Pd/L) NaOtBu/Toln. 100 °C, 24 hr	93
2		•		1/2 mol% (Pd/L) NaOtBu/Toln. 100 °C, 24 hr	90
3		•		1/2 mol% (Pd/L) NaOtBu/Toln. 50 °C, 24 hr	78
4		•		1/2 mol% (Pd/L) NaOtBu/Toln. 100 °C, 24 hr	93
5		•		1/2 mol% (Pd/L) NaOtBu/Toln. 100 °C	96

ES 2 300 356 T3

TABLA 9

Reacción de Aminación de haluros de Arilo Funcionalizados utilizando  $K_3PO_4$ /monoglisma como base y disolvente

Entrada	Haluro	amina	Producto	Condición	Rendimiento (%)
1				2/4 mol % (Pd/L) $K_3PO_4$ , DME 100 °C, 20 hr	88
2	•			1/2 mol % (Pd/L) $K_3PO_4$ , DME 100 °C	99
3	•			•	95
4	•			•	96
5				1/2 mol % (Pd/L) $K_3PO_4$ , DME 100 °C, 20 hr	58
6				•	95

Ejemplo 24

(Tabla 2, Entradas 1 y 2)

Seguendo el procedimiento de reacción del Procedimiento A anterior, se prepara trifenil amina, y tiene las siguientes características:  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.26 (t, 6H, J=7.2 Hz), 7.11 (d, 6H, J=7.6 Hz), 7.02 (app.t, 3H, J=7.2 y 7.6 Hz).  $^{13}C\{^1H\}$ -RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  147.83, 129.17, 124.14, 122.63. GC/MS (EI): m/z 245 ( $M^+$ ).

Ejemplo 25

N-(4-metoxifenil)difenilamina (Tabla 2, Entrada 3): De acuerdo al procedimiento general A descrito anteriormente, 4-cloroanisol (130 mg, 0.92 mmol) se hace reaccionar con difenilamina (169 mg, 1.00 mmol) a 80°C durante 12 h utilizando 1% mol de catalizador  $Pd(dba)_2/Ph_3FcP(t-Bu)_2$  y terc-butóxido de sodio para dar el compuesto del título (270 mg, 99%) como un sólido:  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.30 (app.t, 4H, J=7.5 y 8.1 Hz), 7.17 (app.t, 6H, J=8.4 y 9.0 Hz), 7.04 (app.t, 2H, J=7.2 y 6.9 Hz), 6.94 (d, 2H, J=9.0 Hz), 3.88 (s, 3H).  $^{13}C\{^1H\}$ -RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  156.11, 148.13, 140.74, 129.04, 127.26, 122.84, 121.78, 114.71, 55.44. GC/MS(EI): m/z 275 ( $M^+$ ).

Ejemplo 26

N-(2-tolil)difenilamina (Tabla 2, Entradas 4 y 5): De acuerdo al procedimiento general A, 2-bromotolueno (188 mg, 1.10 mmol) se hace reaccionar con difenilamina (169 mg, 1.00 mmol) para dar el compuesto del título (258 mg, 99%) como un sólido blanco a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción de 2-clorotolueno (70 mg, 0.55 mmol) con difenilamina (85 mg, 0.50 mmol) se procesa a 80°C durante 21 h para dar el compuesto del título (134 mg, 99%).  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.14-7.27 (m, 8H), 7.01-6.92 (m, 6H), 2.06 (s, 3H).  $^{13}C\{^1H\}$ -RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  147.46, 145.37, 136.49, 131.67, 129.61, 128.99, 127.33, 125.95, 121.50, 121.33, 18.56. GC/MS(EI): m/z 259 ( $M^+$ ).

## ES 2 300 356 T3

### Ejemplo 27

N-(4-cianofenil)difenilamina (Tabla 2, Entrada 6): De acuerdo al procedimiento general A, 4-clorobenzonitrilo (76 mg, 0.55 mmol) se hace reaccionar con difenilamina (85 mg, 0.50 mmol) utilizando 1% mol de catalizador y terc-butóxido de sodio (72 mg, 0.75 mmol) a 45°C durante 21 h para dar el compuesto del título (136 mg, 96%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43 (d, 2H, J=8.8 Hz, Ar-H), 7.35 (m, 4H), 7.17 (m, 6H), 6.97 (d, 2H, J=8.8 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 151.56, 145.93, 133.16, 129.75, 126.14, 125.11, 119.69, 119.67, 102.46. GC/MS(EI): m/z 270 (M<sup>+</sup>).

10

### Ejemplo 28

N-(2-metoxifenil)difenilamina (Tabla 2, Entrada 7): N-(2-metoxifenil)difenilamina: De acuerdo al procedimiento general A, 2-cloroanisol (143 mg, 1.00 mmol) se hace reaccionar con difenilamina (177 mg, 1.05 mmol) utilizando 0.5/1.0% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y terc-butóxido de sodio (106 mg, 1.10 mmol) en tolueno (2 ml) a 100°C durante 5 h para dar el compuesto del título (270 mg, 95%): <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.11-7.05 (m, 6H), 6.91-6.89 (m, 4H), 6.85-6.79 (m, 4H), 3.51 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155.59, 147.62, 135.43, 130.10, 128.75, 126.68, 121.51, 121.49, 121.35, 113.18, 55.76. GC/MS(EI): m/z 244 (M<sup>+</sup> -OMe), 182. Anal. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO. C, 82.88; H, 6.22; N, 5.22. Encontrado C, 83.02; H, 6.21; N, 5.22.

20

### Ejemplo 29

N-(2-metilfenil)morfolina (Tabla 3, Entrada 1): De acuerdo al procedimiento general B, 2-bromotolueno (171 mg, 1.00 mmol) se hace reaccionar con morfolina (104 mg, 1.20 mmol) utilizando 1% mol de catalizador y terc-butóxido de sodio (134 mg, 1.40 mmol) a temperatura ambiente durante 43 h para dar el compuesto del título (70 mg, 40%) como un aceite después de purificación: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.22-7.18 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 3.87 (t, 4H, J=4.5 Hz), 2.93 (t, 4H, J=4.5 Hz), 2.34 (s, 3H). GC/MS(EI): m/z 177 (M<sup>+</sup>).

30

### Ejemplo 30

N-(4-metoxifenil)morfolina (Tabla 3, Entrada 2): De acuerdo al procedimiento general B, 4-cloroanisol (82 mg, 0.55 mmol) se hace reaccionar con morfolina (46 mg, 0.53 mmol) utilizando 1% mol de catalizador y terc-butóxido de sodio (63 mg, 0.60 mmol) a 70°C durante 27 h para dar el compuesto del título (97 mg, 95%) como un sólido: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.92-6.85 (m, 4H), 3.87 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.07 (t, 4H, J=4.8 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 153.92, 145.60, 117.77, 114.47, 67.00, 55.52, 50.78. GC/MS(EI): m/z 193 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 31

N-(3-metoxifenil)morfolina (Tabla 3, Entrada 3): De acuerdo al procedimiento general B, 3-bromoanisol (82 mg, 0.44 mmol) se hace reaccionar con morfolina (36 mg, 0.41 mmol) utilizando 1% mol de catalizador y terc-butóxido de sodio (42 mg, 0.44 mmol) a 100°C durante 21 h para dar el compuesto del título (76 mg, 96%) como un aceite: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.21 (t, 1H, J=8.1 y 8.7 Hz), 6.57-6.45 (m, 3H), 3.87 (t, 4H, J=4.5 y 5.1 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.17 (t, 4H, J=4.5 y 5.1 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.00, 152.67, 129.83, 108.43, 104.68, 102.18, 66.86, 55.15, 49.25. GC/MS(EI): m/z 193 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 32

N-(4-terc-butilfenil)morfolina (Tabla 3, Entrada 4): De acuerdo al procedimiento general B, 4-terc-butilbromobeneno (94 mg, 0.44 mmol) se hace reaccionar con morfolina (36 mg, 0.41 mmol) utilizando 1% mol de catalizador y terc-butóxido de sodio (42 mg, 0.44 mmol) a 100°C durante 21 h para dar el compuesto del título (72 mg, 82%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35 (d, 2H, J=8.7 Hz), 6.91 (d, 2H, J=8.7 Hz), 3.89 (t, 4H, J=4.5 y 4.8 Hz), 3.17 (t, 4H, J=4.5 y 4.8 Hz), 1.34 (s, 9H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 148.89, 142.76, 125.95, 115.38, 66.99, 49.54, 33.94, 31.42. GC/MS(EI): m/z 219 (M<sup>+</sup>), 204 (M<sup>+</sup> -CH<sub>3</sub>), 146 (M<sup>+</sup> -morfolina).

### Ejemplo 33

N-(4-metilfenil)morfolina (Tabla 3, Entrada 5): De acuerdo al procedimiento general B, 4-metilclorobenceno (71 mg, 0.56 mmol) se hace reaccionar con morfolina (46 mg, 0.53 mmol) utilizando 1% mol de catalizador y terc-butóxido de sodio (60 mg, 1.03 mmol) a 70°C durante 27 h para dar el compuesto del título (92 mg, 98%) como un sólido: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.12 (d, 2H, J=8.7 Hz), 6.87 (d, 2H, J=8.7 Hz), 3.89 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.14 (t, 4H, J=4.8 Hz), 2.31 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.09, 129.64, 129.51, 115.97, 66.90, 49.86, 20.38. GC/MS(EI): m/z 177 (M<sup>+</sup>).

## ES 2 300 356 T3

### Ejemplo 34

5 N-(4-cianofenil)morfolina (Tabla 3, Entrada 6): De acuerdo al procedimiento general B, 4-clorocianobenceno (71 mg, 0.52 mmol) se hace reaccionar con morfolina (53 mg, 0.61 mmol) utilizando 1% mol de catalizador y terc-butóxido de sodio (58 mg, 0.60 mmol) a 45°C durante 27 h para dar el compuesto del título (77 mg, 82%) como un sólido: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.49 (d, 2H, J=8.0 Hz), 6.85 (d, 2H, J=8.8 Hz), 3.84 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.27 (t, 4H, J=4.8 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 153.36, 133.36, 119.76, 113.93, 100.69, 66.31, 47.15. GC/MS (EI): m/z 188 (M<sup>+</sup>).

### 10 Ejemplo 35

15 N,N-dibutil-4-terc-butilnilina (Tabla 4, Entrada 1): De acuerdo al procedimiento general B, 2-terc-butilbromobenceno (213 mg, 1.00 mmol) se hace reaccionar con N,N-di-n-butilamina (130 mg, 1.00 mmol) utilizando 1% mol de catalizador y terc-butóxido de sodio (115 mg, 1.20 mmol) a 60°C para dar el compuesto del título (233 mg, 89%) como un aceite: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.25 (d, 2H, J=8.7 Hz), 6.62 (d, 2H, J=8.7 Hz), 3.25 (t, 4H, J=7.2 y 8.1 Hz), 1.58 (m, 4H), 1.35 (m, 4H), 1.30 (s, 9H), 0.97 (t, 6H, J=7.2 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 146.01, 137.59, 125.92, 111.29, 50.84, 33.61, 31.56, 29.53, 20.39, 14.02. GC/MS(EI): m/z 261 (M<sup>+</sup>).

### 20 Ejemplo 36

25 N,N -dibutil-(4-fenilcarbonil)anilina (Tabla 4, Entrada 2): De acuerdo al procedimiento general B, 2-bromobenzofenona (265 mg, 1.02 mmol) se hace reaccionar con N,N-di-n-butilamina (146 mg, 1.13 mmol) utilizando 1% mol de catalizador y terc-butóxido de sodio (116 mg, 1.20 mmol) a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (310 mg, 99%) como un aceite: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.74 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.51-7.42 (m, 3H), 6.63 (d, 2H, J=9.0 Hz), 3.35 (t, 4H, J=7.5 y 7.8 Hz), 1.62 (m, 4H), 1.38 (m, 4H), 0.98 (t, 6H, J=7.5 y 7.2 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 194.67, 151.39, 139.40, 132.91, 130.82, 129.25, 127.87, 123.79, 110.08, 50.67, 29.24, 20.19, 13.88. GC/MS (EI): m/z 309 (M<sup>+</sup>), 266, 224, 210, 105, 77. Anal. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO: C, 81.51; H, 8.79; N, 4.53. Encontrado: C, 81.26; H, 8.89; N, 4.58.

### 30 Ejemplo 37

35 N,N-dibutil-2-metilnilina (Tabla 4, Entrada 3): De acuerdo al procedimiento general B, 2-bromotolueno (171 mg, 1.00 mmol) se hace reaccionar con N,N-di-n-butilamina (129 mg, 1.00 mmol) utilizando 1% mol de catalizador y terc-butóxido de sodio (115 mg, 1.20 mmol) a 60°C para dar el compuesto del título (79 mg, 37%) como un aceite: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.20-7.08 (m, 3H), 6.98 (app.t, 1H), 2.94 (t, 4H), 1.41 (m, 4H), 1.27 (m, 4H), 0.88 (t, 6H). GC/MS (EI): m/z 219 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 38

40 N,N-dibutil-4-metoxilnilina (Tabla 4, Entrada 4): De acuerdo al procedimiento general B, 4-cloroanisol (150 mg, 1.05 mmol) se hace reaccionar con N,N-di-n-butilamina (160 mg, 1.24 mmol) utilizando 1% mol de catalizador y terc-butóxido de sodio (120 mg, 1.25 mmol) a 100°C durante 20 h para dar el compuesto del título (230 mg, 93%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.74 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.58 (d, 2H, J=9.2 Hz), 3.68 (s, 3H), 3.11 (t, 4H, J=8.0 y 7.2 Hz), 1.45 (m, 4H), 1.26 (m, 4H), 0.86 (t, 6H, J=7.6 y 7.2 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 150.96, 143.33, 114.79, 114.33, 55.82, 51.65, 29.46, 20.40, 14.02. GC/MS (EI): m/z 235 (M<sup>+</sup>), 235, 192, 150.

### Ejemplo 39

50 N,N-dibutil-4-metilnilina (Tabla 4, Entrada 5): De acuerdo al procedimiento general B, 4-bromotolueno (94 mg, 0.55 mmol) se hace reaccionar con N,N-di-n-butilamina (65 mg, 0.50 mmol) utilizando 1% mol de catalizador y terc-butóxido de sodio (58 mg, 0.60 mmol) a 40°C durante 24 h para dar el compuesto del título (102 mg, 93%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.07 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.64 (d, 2H, J=8.4 Hz), 3.28 (t, 4H, J=7.2 y 7.8 Hz), 2.30 (s, 3H), 1.60 (m, 4H), 1.40 (m, 4H), 1.00 (t, 6H, J=7.5 y 7.2 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 146.17, 129.67, 124.34, 112.19, 50.99, 29.41, 20.38, 20.12, 14.01. GC/MS(EI): m/z 219 (M<sup>+</sup>), 176, 134.

### Ejemplo 40

60 N,N-dibutilnilina (Tabla 4, Entrada 6): De acuerdo al procedimiento general B, clorobenceno (117 mg, 1.04 mmol) se hace reaccionar con N,N-di-n-butilamina (158 mg, 1.21 mmol) utilizando 0.5% mol de Pd(OAc)<sub>2</sub> y 1.0% mol de ligando y terc-butóxido de sodio (118 mg, 1.20 mmol) a 100°C durante 20 h para dar el compuesto del título (200 mg, 94%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.29 (m, 2H), 6.69-6.75 (m, 3H), 3.35 (t, 4H, J=7.5 y 7.8 Hz), 1.66 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 1.05 (t, 6H, J=7.2 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 148.09, 129.12, 114.98, 111.58, 50.71, 29.35, 20.33, 13.99. GC/MS(EI): m/z 205 (M<sup>+</sup>), 162, 120, 106, 77.

65

## ES 2 300 356 T3

### Ejemplo 41

N,N-dibutil-4-cianoanilina (Tabla 4, Entrada 7): De acuerdo al procedimiento general B, 4-clorobenzonitrilo (70 mg, 0.51 mmol) se hace reaccionar con N,N-di-n-butilamina (77 mg, 0.60 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>, 2% mol de ligando, y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (254 mg, 1.20 mmol) a 100°C en disolvente DME para dar el compuesto del título (110 mg, 94%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43 (d, 2H, J=8.7 Hz), 6.58 (d, 2H, J=9.0 Hz), 3.28 (t, 4H, J=7.5 y 8.1 Hz), 1.58 (m, 4H), 1.36 (m, 4H), 0.97 (t, 6H, J=7.2 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 150.59, 133.52, 120.88, 111.01, 96.20, 50.64, 29.08, 20.20, 13.89. GC/MS(EI): m/z 230 (M<sup>+</sup>). Anal. Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>: C, 78.21; H, 9.63; N, 12.16. Encontrado: C, 78.22; H, 9.75; N, 12.29.

### Ejemplo 42

N,N-dibutil-3-metilnilina (Tabla 4, Entrada 8): De acuerdo al procedimiento general B, 3-clorotolueno (127 mg, 1.00 mmol) se hace reaccionar con N,N-di-n-butilamina (155 mg, 1.20 mmol) utilizando 0.5% mol de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 1% mol de ligando, y terc-butóxido de sodio (115 mg, 1.20 mmol) a 100°C durante 27 h en tolueno para dar el compuesto del título (208 mg, 94%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.1 (t, 1H, J= Hz), 6.53 (app.bd, 3H, J=3.3 Hz), 3.31 (t, 4H, J=7.5 Hz), 2.37 (s, 3H), 1.63 (m, 4H), 1.42 (m, 4H), 1.02 (t, 6H, J=7.2 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 148.27, 138.73, 129.02, 116.05, 112.39, 108.94, 50.74, 29.45, 22.02, 20.36, 14.01. GC/MS (EI): m/z 219 (M<sup>+</sup>). Anal. Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N: C, 82.13; H, 11.49; N, 6.38. Encontrado: C, 81.85; H, 11.57; N, 6.47.

### Ejemplo 43

N-(4-metoxifenil)-N-metilnilina (Tabla 5, Entrada 1): De acuerdo al procedimiento general B, 4-cloroanisol (146 mg, 1.02 mmol) se hace reaccionar con N-metilnilina (130 mg, 1.20 mmol) utilizando 0.5% mol de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 1% mol de Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (115 mg, 1.20 mmol) a 100° C en tolueno para dar el compuesto del título (203 mg, 93%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.24 (t, 2H, J=7.3 Hz), 7.13 (d, 2H, J=8.79 Hz), 6.93 (d, 2H, J=8.79 Hz), 6.82 (app.d, 3H, J=7.4 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.29 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 156.23, 149.68, 142.15, 128.88, 126.21, 118.27, 115.62, 114.71, 55.46, 40.44. GC/MS(EI): m/z 213 (M<sup>+</sup>). Anal. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO: C, 78.84; H, 7.09; N, 6.57. Encontrado: C, 78.98; H, 7.12; N, 6.63.

### Ejemplo 44

N-(o-tolil)-N-metilnilina (Tabla 5, Entrada 2): De acuerdo al procedimiento general B, 2-clorotolueno (129 mg, 1.02 mmol) se hace reaccionar con N-metilnilina (133 mg, 1.20 mmol) utilizando 0.5% mol de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 1% mol de Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (120 mg, 1.25 mmol) en tolueno a 100°C para dar el compuesto del título (180 mg, 89%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-7.21 (m, 6H), 6.78 (t, 1H, J=7.25 Hz), 6.61 (d, 2H, J=7.86 Hz), 3.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.08, 146.74, 136.80, 131.32, 128.93, 128.30, 127.46, 126.38, 116.72, 112.76, 39.00, 17.83. GC/MS(EI): m/z 197 (M<sup>+</sup>). Anal. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N: C, 85.24; H, 7.66; N, 7.10. Encontrado: C, 85.09; H, 7.71; N, 7.24.

### Ejemplo 45

N-(4-cianofenil)-N-metilnilina (Tabla 5, Entrada 3): De acuerdo al procedimiento general B, 4-clorobenzonitrilo (74 mg, 0.50 mmol) se hace reaccionar con N-metilnilina (64 mg, 0.60 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>, 2% mol de Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (58 mg, 0.60 mmol) en tolueno a 45°C para dar el compuesto del título (102 mg, 91%): <sup>1</sup>H-RMN(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.47-7.39 (m, 4H), 7.28 (t, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.74 (d, 2H, J=9.0 Hz), 3.36 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. GC/MS(EI): m/z 208 (M<sup>+</sup>), 192.

### Ejemplo 46

N-(4-terc-butilfenil)-N-metilnilina (Tabla 5, Entrada 4): De acuerdo con el procedimiento general B, 4-terc-butilbromobenceno (117 mg, 0.55 mmol) se hace reaccionar con N-metilnilina (54 mg, 0.50 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>, 2% mol de Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (58 mg, 0.60 mmol) en tolueno a 100°C durante 2 h para dar el compuesto del título (117 mg, 98%): <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36 (t, 2H, J=8.1 Hz), 7.29 (t, 2H, J=7.5 y 7.8 Hz), 7.04 (dd, 4H, J=8.1 Hz), 6.94 (t, 1H, J=7.2 Hz y 7.5 Hz), 3.34 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):δ 149.17, 146.36, 144.77, 129.02, 126.05, 121.23, 120.18, 118.94, 40.20, 34.18, 31.45. GC/MS (EI): m/z 239 (M<sup>+</sup>), 224.

### Ejemplo 47

4-metoxi-difenilamina (Tabla 6, Entrada 1): De acuerdo al procedimiento general B, 4-cloroanisol (72 mg, 0.50 mmol) se hace reaccionar con anilina (47 mg, 0.50 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>, 2% mol de Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (59 mg, 0.60 mmol) en tolueno a 70°C para dar el compuesto del título (96 mg, 95%): <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.26 (t, 2H, J=8.4 y 7.5 Hz), 7.12 (d, 2H, J=8.7 Hz), 6.86-6.97 (m, 5H), 5.55 (bs, 1H, -NH-), 3.84 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ GC/MS(EI): m/z 199 (M<sup>+</sup>).

## ES 2 300 356 T3

### Ejemplo 48

2-metil-difenilamina (Tabla 6, Entrada 2): De acuerdo al procedimiento general B, 2-clorotolueno (65 mg, 0.51 mmol) se hace reaccionar con anilina (48 mg, 0.52 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>, 2% mol de Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (60 mg, 0.60 mmol) en tolueno a 70°C para dar el compuesto del título (92 mg, 97%) como un aceite: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.19-7.27 (m, 4H, Ar-H), 7.14 (dd, 1H, J=7.2 y 7.6 Hz), 6.97-6.88 (m, 4H), 5.36 (bs, 1H, -NH-), 2.25 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 143.86, 141.13, 130.88, 129.25, 128.19, 126.69, 121.89, 120.40, 118.65, 117.37, 17.87. GC/MS(EI): m/z 183 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 49

4-cianodifenilamina (Tabla 6, Entrada 3): De acuerdo al procedimiento general B, 4-clorobenzonitrilo (138 mg, 1.00 mmol) se hace reaccionar con anilina (112 mg, 1.20 mmol) utilizando 0.5% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>, 2% mol de Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (640 mg, 3.00 mmol) en DME a 100°C para dar el compuesto del título (190 mg, 97%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.47 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.37 (t, J=7.6 y 8.4 Hz), 7.18 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.13 (t, J=7.2 Hz), 6.99 (d, J=8.4 Hz), 6.28 (bs, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 147.99, 139.92, 133.64, 129.51, 123.77, 121.05, 119.96, 114.77, 101.05. GC/MS(EI): m/z 194 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 50

Difenilamina (Tabla 6, Entradas 4 y 5): De acuerdo con el procedimiento general B, clorobenceno (57 mg, 0.50 mmol) se hace reaccionar con anilina (48 mg, 0.50 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>, 2% mol de Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (59 mg, 0.60 mmol) en tolueno a 70°C para dar el compuesto del título (73 mg, 86%) como un sólido blanco. La reacción de acoplamiento de bromobenceno (158 mg, 1.00 mmol) con anilina (93 mg, 1.00 mmol) ocurre a temperatura ambiente durante 4 h utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> para dar el compuesto del título (166 mg, 98%): <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34 (t, 4H, J=7.8 Hz y 7.5 Hz), 7.14 (d, 4H, J=8.7 Hz), 7.00 (t, 2H, J=7.2 y 7.5 Hz), 5.74 (bs, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 143.09, 129.32, 120.97, 117.78. GC/MS (EI): m/z 169 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 51

N-n-hexil-4-metoxianilina (Tabla 7, Entrada 1): De acuerdo al procedimiento general B, 4-cloroanisol (72 mg, 0.50 mmol) se hace reaccionar con n-hexilamina (80 μl, 0.60 mmol) utilizando 2% mol de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 4% mol de Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (59 mg, 0.60 mmol) en tolueno a 70°C durante 8 h para dar el compuesto del título (96 mg, 92% como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.79 (d, 2H, J=8.0 Hz), 6.60 (d, 2H, J=8.0 Hz), 3.76 (s, 3H, ArOMe), 3.07 (t, 2H, J=6.8 Hz), 1.61 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 0.91 (t, 3H, J=6.4 y 6.8 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 151.92, 142.77, 114.83, 114.02, 55.80, 45.04, 31.66, 29.61, 26.87, 22.62, 14.05. GC/MS(EI): m/z 207 (M<sup>+</sup>), 136. Anal. Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO: C, 75.32; H, 10.21; N, 6.76. Encontrado: C, 75.56; H, 10.37; N, 6.78.

### Ejemplo 52

N-n-hexil-2-metil-anilina (Tabla 7, Entradas 2 y 3): De acuerdo al procedimiento general B, 2-clorotolueno (73 mg, 0.58 mmol) se hace reaccionar con n-hexilamina (80 μl, 0.61 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>, 2% mol de Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (59 mg, 0.60 mmol) en tolueno a 70°C durante 8 h para dar el compuesto del título (102 mg, 92%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.20 (t, 1H, J=7.5 y 7.8 Hz), 7.12 (d, 1H, J=7.2 Hz), 6.70 (dd, 2H, J=7.5 Hz), 3.51 (bs, 1H), 3.22 (t, 2H, J=7.2 Hz), 2.21 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.41 (m, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 146.35, 129.94, 127.08, 121.60, 116.53, 109.52, 43.91, 31.64, 29.54, 26.90, 22.62, 17.43, 14.03. GC/MS(EI): m/z 191 (M<sup>+</sup>), 121. Anal. Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N: C, 81.62; H, 11.06; N, 7.32. Encontrado: C, 81.52; H, 11.09; N, 7.37.

### Ejemplo 53

N-n-hexil-4-cianoanilina (Tabla 7, Entrada 4): De acuerdo al procedimiento general B, 4-Clorobenzonitrilo (69 mg, 0.50 mmol) se hace reaccionar con n-hexilamina (80 μl, 0.60 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>, 2% mol de Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (58 mg, 0.60 mmol) en tolueno a 70°C durante 8 h para dar el compuesto del título como un sólido (79 mg, 78%). Por otra parte, la reacción de 4-clorobenzonitrilo (69 mg, 0.50 mmol) con n-hexilamina (61 mg, 0.60) utilizando K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y DME también ocurre en 92% de rendimiento para proporcionar el compuesto del título (93 mg) a 100°C durante 13 h. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.54 (d, 2H, J=8.7 Hz), 4.34 (bs, 1H, -NH-), 3.13 (t, 2H, J=6.9 y 7.2 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 151.43, 133.47, 120.60, 111.56, 97.69, 43.03, 31.37, 28.89, 26.55, 22.43, 13.88. GC/MS(EI): m/z 202 (M<sup>+</sup>).

## ES 2 300 356 T3

### Ejemplo 54

N-n-hexil-4-fenilcarbonilnilina (Tabla 7, Entrada 5): De acuerdo al procedimiento general B, 4-Bromobenzofenona (131 mg, 0.50 mmol) se hace reaccionar con n-hexilamina (52 mg, 0.52 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>, 2% mol de Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y sodio terc-butóxido (58 mg, 0.60 mmol) en tolueno a 50°C durante 13 h para dar el compuesto del título (134 mg, 93%) como un sólido: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74, (t, 4H, J=8.4 Hz), 7.53-7.43 (m, 3H), 6.58 (d, 2H, J=8.7 Hz), 4.46 (bs, 1H), 3.17 (t, 2H, J=6.6 Hz), 1.61 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 6H), 0.91 (t, 3H, J=6.6 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 195.00, 152.27, 139.11, 132.93, 131.00, 129.30, 127.89, 125.42, 111.02, 43.17, 31.44, 29.09. GC/MS(EI): m/z 281 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 55

N-n-hexil-4-terc-butilnilina (Tabla 7, Entrada 6): De acuerdo al procedimiento general B, 4-terc-butilbromobenzeno (108 mg, 0.51 mmol) se hace reaccionar con n-hexilamina (80 μl, 0.60 mmol) utilizando 1% mol de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 2% mol de Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (59 mg, 0.60 mmol) en THF a 80°C durante 2 h para dar el compuesto del título (110 mg, 94%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.26 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.62 (d, 2H, J=8.4 Hz), 3.51 (bs, 1H), 3.14 (t, 2H, J=7.2 Hz), 1.66 (m, 2H), 1.34-1.43 (m, 6H), 1.34 (s, 9H, t-Bu), 0.96 (t, 3H, J=6.3 y 6.9 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 146.14, 139.75, 125.92, 112.35, 44.11, 33.76, 31.63, 31.53, 29.58, 26.86, 22.62, 14.05. GC/MS(EI): m/z 233 (M<sup>+</sup>). Anal. Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N: C, 82.34; H, 11.82; N, 6.00. Encontrado: C, 82.55; H, 11.82; N, 6.06.

### Ejemplo 56

N-n-hexil-2-metoxianilina (Tabla 7, Entrada 11): De acuerdo al procedimiento general B, 2-Cloroanisol (72 mg, 0.51 mmol) se hace reaccionar con n-hexilamina (80 μl, 0.60 mmol) utilizando 1% mol de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 2% mol de Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (58 mg, 0.60 mmol) en tolueno a 100°C para dar el compuesto del título (102 mg, 97%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.93 (t, 1H, J=8.0 Hz, acoplamiento de arilo J=0.9 Hz), 6.82 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.66-6.73 (m, 2H), 4.30 (bs, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.17 (t, 2H, J=7.2 Hz), 1.71 (m, 2H), 1.51-1.34 (m, 6H), 0.97 (t, 3H, J=6.4 y 6.8 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 146.65, 138.39, 121.23, 116.03, 109.71, 109.24, 55.29, 43.63, 31.63, 29.43, 26.88, 22.58, 14.00. GC/MS(EI): m/z 207 (M<sup>+</sup>). Anal. Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO: C, 75.23; H, 10.21; N, 6.76. Encontrado: C, 75.41; H, 10.25; N, 6.69.

### Ejemplo 57

N-n-hexil-3-metoxianilina (Tabla 7, Entradas 7 y 8) 3-Cloroanisol (74 mg, 0.52 mmol) se hace reaccionar con n-hexilamina (65 mg, 0.64 mmol) de acuerdo con el procedimiento B utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>, 2% mol de Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (58 mg, 0.60 mmol) en tolueno a 100°C para dar el compuesto del título (103 mg, 95%) como un aceite incoloro. también 3-bromoanisol se convierte a la amina del título en 85% de rendimiento mediante el procedimiento A: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.99 (t, 1H, J=8.0 Hz), 6.19-6.13 (m, 2H), 6.08 (app.t, 1H, J=2.4 Hz), 3.70 (s, 3H), 3.55 (bs, 1H), 3.01 (t, 2H, J=7.2 Hz), 1.53 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.24 (m, 4H), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.81, 149.91, 129.87, 105.86, 102.09, 98.53, 55.01, 43.95, 31.61, 29.47, 26.81, 22.60, 14.01. GC/MS(EI): m/z 207 (M<sup>+</sup>), 136. Anal. Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO: C, 75.23; H, 10.21; N, 6.76. Encontrado: C, 75.25; H, 10.33; N, 6.86.

### Ejemplo 58

N-n-hexil-2,5-dimetilanilina (Tabla 7, Entrada 9): De acuerdo al procedimiento general B, 2-Cloro-p-xileno (73 mg, 0.52 mmol) se hace reaccionar con n-hexilamina (62 mg, 0.61 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>, 2% mol de Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (60 mg, 0.63 mmol) en tolueno a 100°C durante 10 h para dar el compuesto del título (90 mg, 87%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.00 (d, 1H, J=7.2 Hz), 6.54 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.51 (s, 1H), 3.45 (bs, 1H), 3.20 (dd, 2H, J=6.8 y 7.2 Hz), 2.37 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.41 (m, 4H), 0.99 (t, 1H, J=6.8 y 7.2 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 146.23, 136.65, 129.77, 118.61, 117.14, 110.46, 43.92, 31.63, 29.56, 26.90, 22.63, 21.54, 16.98, 14.03. GC/MS(EI): m/z 205 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 59

N-(2,6-dimetilfenil)-n-hexilamina (Tabla 7, Entrada 10): De acuerdo al procedimiento general B, 2-Cloro-m-xileno (70 mg, 0.50 mmol) se hace reaccionar con n-hexilamina (80 μl, 0.60 mmol) utilizando 2% mol de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 4% mol de Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (58 mg, 0.60 mmol) en tolueno (1.5 ml) a 100°C para dar el compuesto del título (100 mg, 97%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.02 (d, 2H, J=7.2 Hz), 6.83 (t, 1H, J=7.2 Hz), 3.00 (t, 2H, J=7.2 y 7.6 Hz), 3.0 (bs, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.61 (m, 2H), 1.45-1.31 (m, 6H), 0.93 (t, 3H, J=5.6 y 7.2 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 146.37, 129.05, 128.75, 121.52, 48.69, 31.73, 31.14, 26.83, 22.62, 18.54, 14.03. GC/MS(EI): m/z 205 (M<sup>+</sup>).

## ES 2 300 356 T3

### Ejemplo 60

N,N-di(4-terc-butilfenil)-n-hexilamina (Tabla 7, Entrada 12): De acuerdo al procedimiento general B, 4-terc-butilbromobenceno (214 mg, 1.00 mmol) se hace reaccionar con n-hexilamina (66  $\mu$ l, 0.50 mmol) utilizando 1% mol de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 2% mol de Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (116 mg, 1.21 mmol) en tolueno a 100°C durante 4 h para dar el compuesto del título (182 mg, 99%) como un aceite: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.17 (d, 4H, J=8.4 Hz), 6.82 (d, 4H, J=8.8 Hz), 3.55 (t, 2H, J=7.2 y 8.0 Hz), 1.57 (m, 2H), 1.22 (s, 18H), 0.79 (t, 3H, J=6.4 y 6.8 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  145.68, 143.41, 125.93, 120.20, 52.38, 34.06, 1.67, 1.49, 27.55, 26.78, 22.70, 14.05. GC/MS(EI): m/z 365 (M<sup>+</sup>). Anal. Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N: C, 85.42; H, 10.75; N, 3.83. Encontrado: C, 85.22; H, 10.82; N, 3.86.

### Ejemplo 61

2-(3-(N-n-hexil)aminofenil)-1,3-dioxolano: De acuerdo al procedimiento general B, 2-(3-bromofenil)-1,3-dioxolano (115 mg, 0.50 mmol) se hace reaccionar con n-hexilamina (80  $\mu$ l, 0.60 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>, 2% mol de Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (58 mg, 0.60 mmol) en tolueno a 100°C para dar el compuesto del título (118 mg, 94%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.19 (t, 1H, J=7.8 Hz), 6.81 (d, 1H, J=6.9 Hz), 6.74 (s, 1H), 6.61 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.55 (bs, 1H), 3.13 (t, 2H, J=6.9 y 7.2 Hz), 1.62 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 6H), 0.92 (t, 3H, J=6.0 y 6.9 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  148.53, 138.85, 129.21, 115.07, 113.48, 110.31, 103.88, 65.15, 43.98, 31.58, 29.43, 26.78, 22.59, 14.01. GC/MS (EI): m/z 249 (M<sup>+</sup>). Anal. Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>: C, 72.25; H, 9.30; N, 5.62. Encontrado: C, 72.19; H, 9.43; N, 5.70.

### Ejemplo 62

N-(4-metoxifenil)bencilamina (Tabla 8, Entrada 1): De acuerdo al procedimiento general A, 4-cloroanisol (73 mg, 0.51 mmol) se hace reaccionar con bencilamina (68 mg, 0.63 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>, 2% mol de Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (60 mg, 0.63 mmol) en tolueno a 100°C durante 4 h para dar el compuesto del título (100 mg, 93%) como un sólido: <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.63 (d, 2H, J=8.84 Hz), 6.81 (d, 2H, J=8.83 Hz), 7.41-7.35 (m, 4H), 7.30 (t, 1H, J=7.08 y 7.03 Hz), 4.31 (s, 2H), 3.77 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  152.18, 142.42, 139.66, 128.56, 127.52, 127.14, 114.89, 114.09, 55.78, 49.23. GC/MS(EI): m/z 213 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 63

N-(4-metilfenil)bencilamina (Tabla 8, Entrada 2): De acuerdo al procedimiento general A, 4-clorotolueno (128 mg, 1.01 mmol) se hace reaccionar con bencilamina (128 mg, 1.19 mmol) utilizando 1% mol de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 2% mol de Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (122 mg, 1.27 mmol) en tolueno a 100°C para dar el compuesto del título (189 mg, 95%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.43-7.38 (m, 4H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.04 (d, 2H, J=8.26 Hz), 6.61 (d, 2H, J=8.37 Hz), 4.35 (s, 2H), 3.95 (bs, 1H), 2.29 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  145.85, 139.59, 129.70, 128.55, 127.45, 127.10, 126.68, 112.93, 48.56, 20.37. GC/MS(EI): m/z 197 (M<sup>+</sup>). Anal. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N. C, 85.24; H, 7.66; N, 7.10. Encontrado C, 85.29; H, 7.68; N, 7.14.

### Ejemplo 64

N-(4-cianofenil)bencilamina (Tabla 8, Entrada 3): De acuerdo al procedimiento general A, 4-clorobenzonitrilo (69 mg, 0.50 mmol) se hace reaccionar con bencilamina (54 mg, 0.50 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>, 2% mol de Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (58 mg, 0.60 mmol) en tolueno a 50°C durante 24 h para dar el compuesto del título (81 mg, 76%) como un sólido: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.41 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.36 (m, 5H), 6.61 (d, 2H, J=8.4 Hz), 4.73 (bs, 1H), 4.39 (d, 2H, J=5.4 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  151.05, 137.76, 133.67, 128.82, 127.64, 127.26, 120.36, 112.36, 98.99, 47.42. GC/MS(EI): m/z 208 (M<sup>+</sup>), 209.

### Ejemplo 65

N-fenilbencilamina (Tabla 8, Entrada 4): De acuerdo al procedimiento general A, clorobenceno (58 mg, 0.51 mmol) se hace reaccionar con bencilamina (68 mg, 0.64 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>, 2% mol de Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (59 mg, 0.60 mmol) en tolueno a 100°C durante 5 h para dar el compuesto del título (85 mg, 92%) como un aceite. GC/MS(EI): m/z 183 (M<sup>+</sup>), 184.

### Ejemplo 66

N-(o-tolil)bencilamina (Tabla 8, Entrada 5): De acuerdo al procedimiento general A, 2-clorotolueno (66 mg, 0.52 mmol) se hace reaccionar con bencilamina (68 mg, 0.64 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>, 2% mol de Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y terc-butóxido de sodio (60 mg, 0.63 mmol) en tolueno a 100°C durante 4 h para dar el compuesto del título

## ES 2 300 356 T3

(99mg, 96%) como un sólido después de la recristalización a partir de hexano:  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.48-7.35 (m, 5H), 7.14 (m, 2H), 6.75 (t, 1H,  $J=7.2$  y  $7.5$  Hz), 6.68 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 4.44 (s, 2H), 3.93 (bs, 1H), 2.24 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  146.01, 139.46, 130.02, 128.62, 127.50, 127.20, 127.12, 121.86, 117.13, 109.93, 48.26, 17.52. GC/MS(EI):  $m/z$  197 ( $\text{M}^+$ ), 120, 106. Anal. Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}$ : C, 85.24; H, 7.66; N, 7.10.

5 Encontrado: C, 84.98; H, 7.64; N, 7.20.

### Ejemplo 67

10 N-(4-metoxycarbonilfenil)-n-hexilamina (Tabla 9, Entrada 1): De acuerdo al procedimiento general B, Metil 4-clorobenzoato (85 mg, 0.50 mmol) se hace reaccionar con n-hexilamina (80  $\mu\text{l}$ , 0.60 mmol) utilizando 2% mol de  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , 4% mol de  $\text{Ph}_5\text{FcP}(\text{t-Bu})_2$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (260 mg, 1.23 mmol) en tolueno a  $100^\circ\text{C}$  durante 20 h para dar el compuesto del título (101 mg, 86%) como un sólido:  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.90 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 6.54 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 4.17 (bs, 1H), 3.85 (s, 3H, -COOMe), 3.15 (dd, 2H,  $J=7.0$  y  $12.3$  Hz), 1.62 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.32 (m, 2H),  
15 0.91 (t, 3H,  $J=6.9$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.31, 152.13, 131.47, 117.85, 111.22, 51.38, 43.30, 31.50, 29.21, 26.68, 22.52, 13.94. GC/MS(EI):  $m/z$  235 ( $\text{M}^+$ ), 164. Anal. Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ : C, 71.46; H, 8.99; N, 5.95. Encontrado: C, 71.54; H, 8.84; N, 5.79.

### 20 Ejemplo 68

4-metoxycarbonilfenil-difenilamina (Tabla 9, Entrada 3): De acuerdo al procedimiento general A, metil 4-clorobenzoato (88 mg, 0.52 mmol) se hace reaccionar con anilina (57 mg, 0.61 mmol) utilizando 1% mol de  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , 2% mol de  $\text{Ph}_5\text{FcP}(\text{t-Bu})_2$ , y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (260 mg, 1.23 mmol) en DME a  $100^\circ\text{C}$  durante 24 h para dar el compuesto del título (111 mg, 96%) como un sólido:  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.94 (d, 2H,  $J=7.6$  Hz), 7.35 (t, 2H,  $J=6.0$  y  $7.6$  Hz), 7.19 (d, 2H,  $J=7.6$  Hz), 7.08 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.01 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 6.27 (bs, 1H), 3.89 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.97, 148.06, 140.75, 131.36, 129.37, 122.91, 120.74, 120.27, 114.41, 51.65. GC/MS(EI):  $m/z$  227 ( $\text{M}^+$ ).

### 30 Ejemplo 69

35 N-(4-metoxycarbonilfenil)-N-metilanilina (Tabla 9, Entrada 2): De acuerdo al procedimiento general B, metil 4-clorobenzoato (172 mg, 1.00 mmol) se hace reaccionar con N-metilanilina (130 mg, 1.20 mmol) utilizando 1% mol de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 2% mol de  $\text{Ph}_5\text{FcP}(\text{t-Bu})_2$ , y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (640 mg, 3.02 mmol) en DME a  $100^\circ\text{C}$  durante 20 h para dar el compuesto del título (240 mg, 97%) como un sólido:  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.89 (d, 2H,  $J=9.05$  Hz), 7.41 (t, 2H,  $J=7.68$  y  $8.17$  Hz), 7.24-7.21 (m, 3H), 6.79 (d, 2H,  $J=9.06$  Hz), 3.88 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.09, 152.44, 147.41, 130.91, 129.70, 125.50, 125.24, 119.08, 113.70, 51.47, 40.09. GC/MS(EI):  $m/z$  241 ( $\text{M}^+$ ). Anal. Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ : C, 74.67; H, 6.27; N, 5.81. Encontrado: C, 74.74; H, 6.34; N, 5.80.

40

### Ejemplo 70

45 4-nitro-difenilamina (Tabla 9, Entrada 6): De acuerdo al procedimiento general B, 4-cloronitrobenceno (80 mg, 0.51 mmol) se hace reaccionar con anilina (57 mg, 0.60 mmol) utilizando 1% mol de  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , 2% mol de  $\text{Ph}_5\text{FcP}(\text{t-Bu})_2$ , y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (254 mg, 1.21 mmol) en DME a  $100^\circ\text{C}$  para dar el compuesto del título (102 mg, 95%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.12 (d, 2H,  $J=7.2$  Hz), 7.40 (t, 2H,  $J=7.2$  y  $8.8$  Hz), 6.96 (d, 2H,  $J=7.2$  Hz), 7.24-7.18 (m, 3H), 6.48 (bs, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  150.26, 139.51, 139.44, 129.64, 126.18, 124.54, 121.83, 113.59. GC/MS(EI):  $m/z$  214 ( $\text{M}^+$ ). Anal. Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 67.28; H, 4.71; N, 13.08.

50

### Ejemplo 71

55 4-nitrofenilmorfolina (Tabla 9, Entrada 5): De acuerdo al procedimiento general B, 4-cloronitrobenceno (80 mg, 0.51 mmol) se hace reaccionar con morfolina (53 mg, 0.60 mmol) utilizando 1% mol de  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , 2% mol de  $\text{Ph}_5\text{FcP}(\text{t-Bu})_2$ , y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (256 mg, 1.21 mmol) en DME a  $100^\circ\text{C}$  para dar el compuesto del título (58 mg, 56%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.11 (d, 2H,  $J=9.6$  Hz), 6.82 (d, 2H,  $J=9.6$  Hz), 3.85 (t, 4H,  $J=5.2$  Hz), 3.37 (t, 4H,  $J=5.2$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  154.91, 138.80, 125.76, 112.50, 66.26, 47.00. GC/MS(EI):  $m/z$  208 ( $\text{M}^+$ ).

60

### Ejemplo 72

65 N,N-di-n-butil(4-metoxycarbonil)anilina (Tabla 9, Entrada 4): De acuerdo al procedimiento general A, metil 4-clorobenzoato (86 mg, 0.50 mmol) se hace reaccionar con di-n-butilamina (77 mg, 0.60 mmol) utilizando 1% mol de  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , 2% mol de  $\text{Ph}_5\text{FcP}(\text{t-Bu})_2$ , y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (255 mg, 1.20 mmol) en DME a  $100^\circ\text{C}$  para dar el compuesto del título (128 mg, 96%) como un aceite:  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.87 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 6.58 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 3.85

## ES 2 300 356 T3

(s, 3H), 3.32 (t, 4H, J=7.6 y 8.0 Hz), 1.60 (m, 4H), 1.37 (m, 4H), 0.97 (t, 6H, J=7.2 y 7.6 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.40, 151.26, 131.36, 115.78, 110.13, 51.33, 50.63, 29.20, 20.20, 13.91. GC/MS(EI): m/z 232 ( $\text{M}^+$ -OMe), 220 ( $\text{M}^+$ -propil), 178. Anal. Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ : C, 72.96; H, 9.57; N, 5.32. Encontrado: C, 73.06; H, 9.44; N, 5.35.

5

### C. reacciones de Haluros de Arilo y Ácidos borónicos

El método de la invención también se practica con varios compuestos de haluro de arilo y ácido borónico utilizando procedimientos de acoplamiento Suzuki. Los haluros de arilo empleados en esta modalidad de la invención pueden incluir haluros de arilo que son deficientes en electrón, rico en electrón o neutros en electrón. Adicionalmente, los compuestos de ácido borónico pueden ser aromáticos o alifáticos.

10

#### 15 Procedimiento general A

Un frasco de 4 mL se carga con 4-bromobenzofenona (268 mg, 1.03 mmol), ácido o-tolilborónico (152 mg, 1.12 mmol), KF (116 mg, 2.00 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (5.8 mg, 1 mol%), y  $\text{Ph}_5\text{FcP}(\text{t-Bu})_2$  (7.1 mg, 2 mol%). Se agrega tolueno anhidro (2 mL) a la mezcla, y el frasco se sella con un tapón que contiene septo PTFE y se remueve del secador. La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Después el haluro de arilo de partida se consume, la solución de reacción se absorbe directamente en gel de sílice y el producto de acoplamiento se aísla al eluir con hexano/acetato de etilo para dar 275 mg (98%) de 4-(2-metilfenil)benzofenona como un sólido.

20

#### 25 Procedimiento general B

Un frasco de 4 mL se carga con 4-terc-butilbromobenceno (213 mg, 1.00 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (5.8 mg, 0.01 mmol, 1 mol%),  $\text{Ph}_5\text{FcP}(\text{t-Bu})_2$  (14.2 mg, 0.02 mmol, 2 mol%),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (430 mg, 2.02 mmol, en forma de polvo) y ácido n-butilborónico (124 mg, 1.21 mmol). Se agregan tolueno anhidro (2 mL) y una barra de agitación, y el frasco luego se sella con un tapón que contiene un septo PTFE y se remueve del secador. La mezcla de reacción se agita a 100°C durante 2.5 h. Después el haluro de arilo de partida se consume como se determina por GC, la solución de reacción se enfría a temperatura ambiente. La solución de reacción luego se adsorbe en gel de sílice directamente, y el producto se aísla al eluir con acetato de etilo/hexanos para dar 175 mg (92%) de 4-terc-butil-1-n-butilbenceno como aceite incoloro. La destilación Kugelrohr se utiliza para purificación adicional.

30

35

#### Procedimiento general C

Un frasco de 4 mL se carga con 4-terc-butilbromobenceno (1.00 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (0.01 mmol, 1 mol%),  $\text{Ph}_5\text{FcP}(\text{t-Bu})_2$  (0.02 mmol, 2 mol%), KF (2.02 mmol, en forma de polvo) y ácido n-butilborónico (1.21 mmol). Se agregan THF anhidro (2 mL) y una barra de agitación, y el frasco se sella con un tapón que contiene un septo PTFE y se remueve del secador. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Después un haluro arilo de partida se consume como se determina por GC, la solución de reacción se enfría a temperatura ambiente. Luego la solución de reacción se adsorbe en gel de sílice directamente, y el producto se aísla al eluir con acetato de etilo/hexanos para dar 220 mg (98%) de 4-terc-butil-1-n-butilbenceno como un aceite incoloro. La destilación Kugelrohr se utiliza para purificación adicional.

40

45

Las reacciones y resultados se muestran en las Tablas 10-21.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 300 356 T3

TABLA 10

Reacción de Acoplamiento Suzuki de Bromuros de Arilo con Deficiencia en Electrón al utilizar catalizador Pd/Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> a temperatura ambiente

5

10

15

20

25

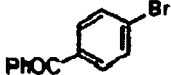
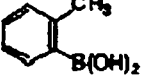
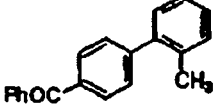
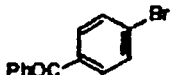
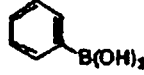
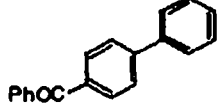
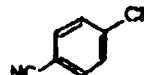
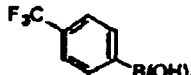
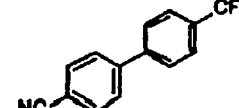
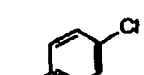
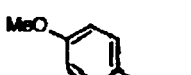
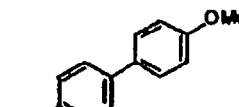
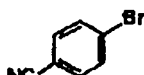
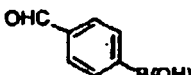
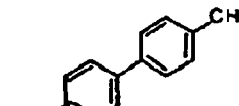
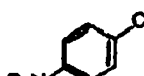
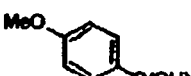
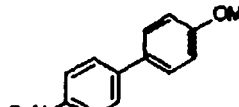
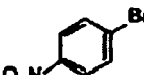
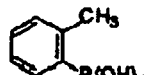
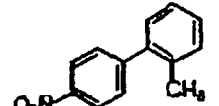
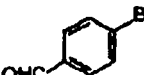
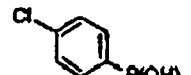
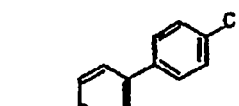
30

35

40

45

50

Entrada	Haluro	Ácido borónico	Producto	Condición <sup>a)</sup> Rendim
1				1 mol%(Pd/L) KF(2)/Toln. TA, 18 hr
2				0.0006 mol%(Pd/L) K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /Toln. 100 °C, 1 hr
3				0.5 mol%(Pd/L) KF(2)/THF. TA, 28 hr
4				1 mol%(Pd/L) KF(3)/THF TA
5				0.5/1.0 mol%(Pd/L) KF(3)/THF 40 °C, 12 hr
6				0.5 mol%(Pd/L) KF(2.2)/THF 50 °C, 17 h
7				0.5 mol%(Pd/L) KF(2)/THF. 50 °C, 22 hr
8				0.5/1.0 mol%(Pd/L) KF(3)/THF TA, 5 hr

a) Condiciones de Reacción: ArBr 0.4 o 0.5 mmol, ArB(OH)<sub>2</sub> entrada 1-3; 1.1 mol equiv. Para ArBr, entrada 4-8, 1.3 mol equiv., disolvente 2 mL.

b) Todos los rendimientos son rendimientos aislados

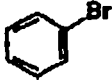
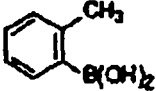
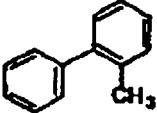
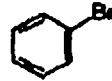
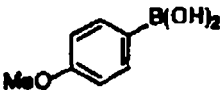
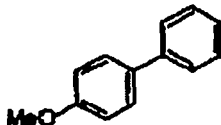
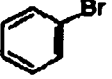
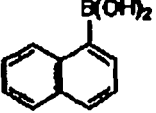
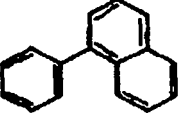
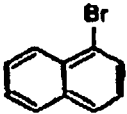
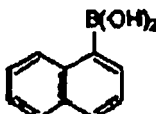
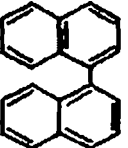

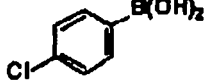
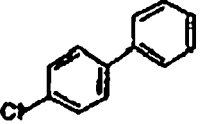
55

60

65

TABLA 11

Reacción de Acoplamiento de Bromuros de Arilo Neutros en Electrón al utilizar catalizador Pd/Ph<sub>3</sub>FcP(tBu)<sub>2</sub> a temperatura ambiente

Entrada	Haluro	Ácido borónico <sup>a</sup>	Producto	Condición	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
1				1 mol% (Pd/L) KF(3), THF RT, 2 days	95
2				1 mol% (Pd/L) KF(3), THF RT, 16 hr	95
3				1 mol% (Pd/L) KF(3), THF RT, 17 hr	99
4				1 mol% (Pd/L) KF(3), THF RT, 2 days	97
5				0.5/1 (Pd/L) K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> Toln. 100°C	78

<sup>a</sup> 1.3 mol.equiv. de ácidos aril borónicos se utilizan  
<sup>b</sup> todos los rendimientos de reacción son rendimientos aislados

ES 2 300 356 T3

TABLA 12

Reacción de Acoplamiento Suzuki de Bromuros de Arilo Ricos en Electrón al utilizar catalizador Pd/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> a temperatura ambiente

5

10

15

20

25

30

35

40

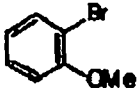
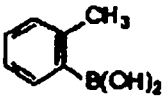
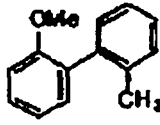
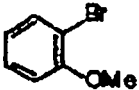
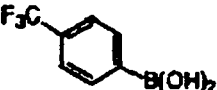
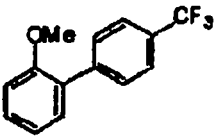
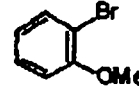
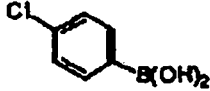
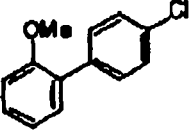
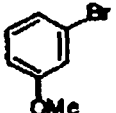
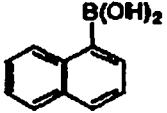
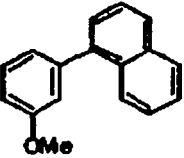
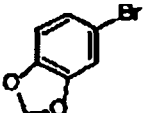
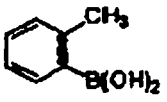
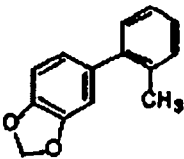
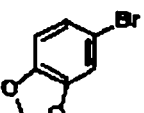
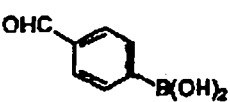
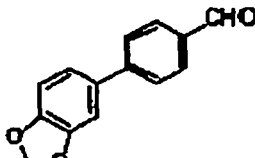
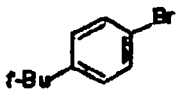
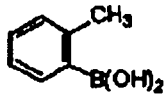
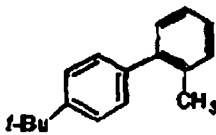
45

50

55

60

65

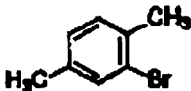
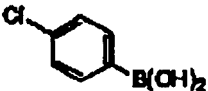
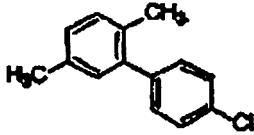
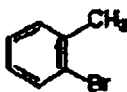
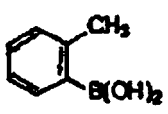
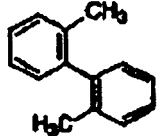
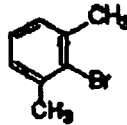
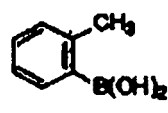
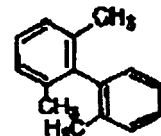
Entrada	Haluro	Ácido borónico <sup>a</sup>	Producto	Condición	Rendimiento (%)
1				1 mol% (Pd/L) KF(2Y) Toln. 100 °C, 16 hr	98
2				1 mol% (Pd/L) KF(3Y) Toln. TA, 3 hr	97
3				0.5/1.0 mol% (Pd/L) KF(3Y)/THF TA, 5 hr	95
4				0.5/1 mol% (Pd/L) KF(3Y) dioxano 100 °C, 18 hr	99
5				1 mol% (Pd/L) KF(2Y) Toln. TA, 3 hr	99
6				1/2 mol% (Pd/L) KF(3Y) dioxano 100 °C, 18 hr	85
7				1 mol% (Pd/L) K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2Y) Toln. 80 °C, 15 hr	97

a) 1.3 mol equiv. de ácidos aril borónicos se utilizan

ES 2 300 356 T3

TABLA 13

Reacción de Acoplamiento Suzuki de Bromuros de Arilo Obstaculizados al utilizar catalizador Pd/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> a temperatura ambiente

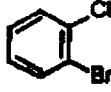
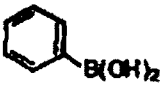
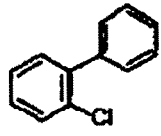
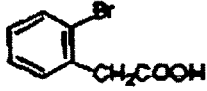
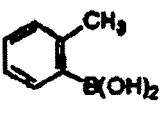
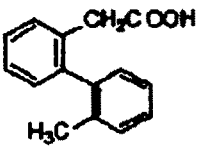
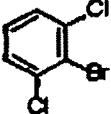
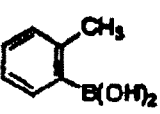
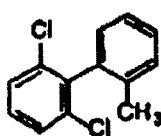
Entrada	Haluro	Ácido borónico <sup>a</sup>	Producto	Condición	Rendimiento (%)
2				1 mol% 1/2 mol% {Pd/L} K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (3y) Toln. 100 °C, 14 hr	95
5				1 mol% {Pd/L} KF(3y)/THF TA, 14 hr	98
6				2/4 mol% {Pd/L} K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (3y) toluene 100 °C	89

a) 1.1-1.5 mol equiv. de ácidos aril borónicos se utilizan

b) todos los rendimientos de reacción son rendimientos aislados y se calculan con base en el peso del bifenilo

TABLA 14

Reacción de Acoplamiento Suzuki de Bromuros de Arilo

Entrada	Haluro	Ácido borónico <sup>a</sup>	Producto	Condición	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
1				1/2 mol% {Pd/L} KF(3y)/THF RT, 14 hr	88
2				1/2 mol% {Pd/L} KF(3y)/THF RT	90
3				1/2 mol% {Pd/L} K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (3y) Toln. 100 °C, 14 hr	76

a) 1.1-1.5 mol equiv. de ácidos aril borónicos se utilizan

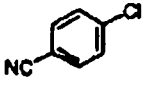
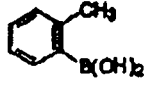
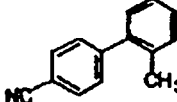
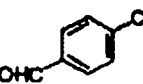
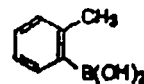
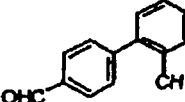
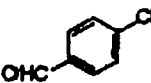
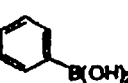
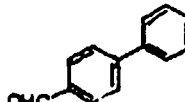
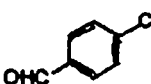
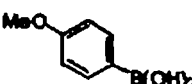
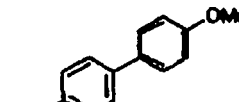
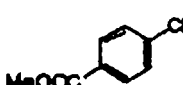
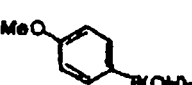
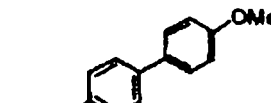

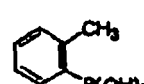
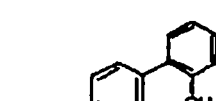
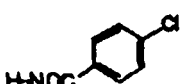
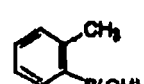
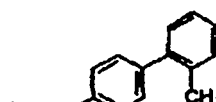
b) todos los rendimientos de reacción son rendimientos aislados y se calculan con base en el peso del bifenilo

ES 2 300 356 T3

TABLA 15

Reacción de Acoplamiento Suzuki de Cloruro de Arilo con Deficiencia de Electrón al utilizar catalizador Pd/Ph<sub>5</sub>FcP (t-Bu)<sub>2</sub>

5

Entrada	Haluro	Ácido borónico <sup>a</sup>	Producto	Condición	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
10 2				1/2 mol% (Pd/L) KF(3)/THF 45 °C	94
15 3				1/2 mol% (Pd/L) KF(3)/THF 45 °C, 15 hr	96
20 4				1/2 mol% (Pd/L) KF(3)/THF 45 °C, 15 hr	96
25 6				1/2 mol% (Pd/L) KF(3)/THF 50 °C, 15 hr	94
30 6				1/2 mol% (Pd/L) KF(3)/THF 100 °C	89
35 7				1/2 mol% (Pd/L) KF(3)/THF 100 °C	92
40 8				1/2 mol% (Pd/L) KF(3)/THF 45 °C	91

a) 1.1-1.5 mol equiv. de ácidos aril borónicos se utilizan

b) todos los rendimientos de reacción son rendimientos aislados y se calculan con base en el peso del bifenilo

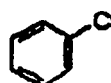
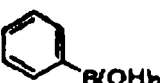
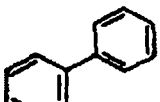
45

50

TABLA 16

Reacción de Acoplamiento Suzuki de Cloruro de Arilo Neutros en Electrón al utilizar catalizador Pd/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)

55

Entrada	Haluro	Ácido borónico <sup>a</sup>	Producto	Condición	Rendimiento (%)
60 2				0.5/1 mol% (Pd/L) KF(3)/THF 45 °C	96

a) 1.1-1.5 mol equiv. de ácidos aril borónicos se utilizan

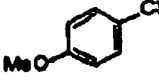
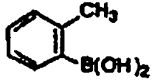
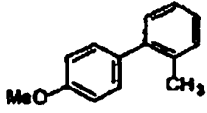
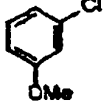
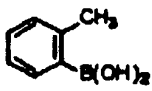
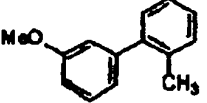
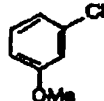
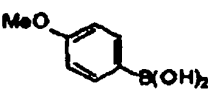
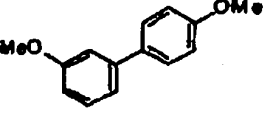
b) todos los rendimientos de reacción son rendimientos aislados y se calculan con base en el peso del bifenilo

65

ES 2 300 356 T3

TABLA 17

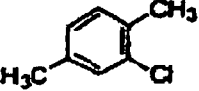
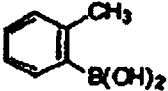
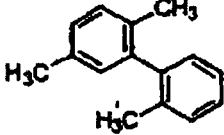
Reacción de Acoplamiento Suzuki de Cloruro de Arilo Ricos en Electrón al utilizar catalizador Pd/Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>

Entrada	Haluro	Ácido borónico <sup>a</sup>	Producto	Condición	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
2				1 mol% (Pd/L) KF(3)/Toluene 80 °C, 3 days	99
3				3 mol% (Pd/L) K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (3)/Toluene 80 °C, 23 hr	87
4				1 mol% (Pd/L) KF(3)/Toluene 80 °C, 26 hr	97

a) 1.1-1.5 mol equiv. de ácidos aril borónicos se utilizan  
b) todos los rendimientos de reacción son rendimientos aislados y se calculan con base en el peso del bifenilo

TABLA 18

Reacción de Acoplamiento Suzuki de Cloruros de Arilo Obstaculizados

Entrada	Haluro	Ácido borónico <sup>a</sup>	Producto	Condición	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
5				2.5/5.0 mol%(Pd/L) Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)/ dioxane 100 °C, 3days	80 %

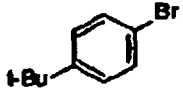
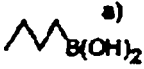
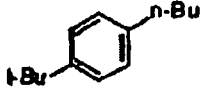
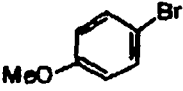
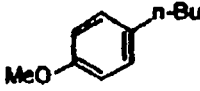
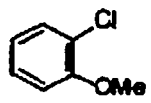
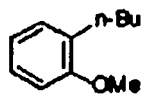
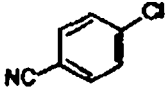
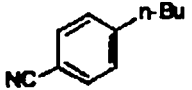
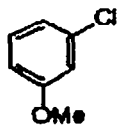
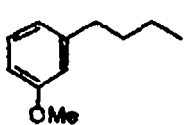
a) 1.1-1.5 mol equiv. de ácidos aril borónicos se utilizan  
b) todos los rendimientos de reacción son rendimientos aislados y se calculan con base en el peso del bifenilo

ES 2 300 356 T3

TABLA 19

Reacción de Acoplamiento Suzuki con ácido *n*-butilborónico al utilizar catalizador Pd/Ph<sub>5</sub>FcP(*t*-Bu)<sub>2</sub>

5

Entrada	Haluro de arilo	Ácido borónico	Producto	Condición	Rendimiento (%)
1		 a)		1/2 mol%(Pd/L) K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /Toln 100 °C, 20 hr	92
3		.		1/2 mol%(Pd/L) K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /Toln 100 °C	83
5		.		1/2 mol%(Pd/L) K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /Toln 100 °C	94
6		.		1/2 mol%(Pd/L) K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /Toln 100 °C	97
7		.		1/2 mol%(Pd/L) K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /Toln 100 °C	86

10

15

20

25

30

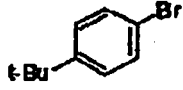

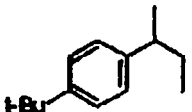
35

40

TABLA 20

Reacción de Acoplamiento Suzuki con ácido *iso*-butilborónico al utilizar catalizador Pd/Ph<sub>5</sub>FcP(*t*-Bu)<sub>2</sub>

45

Entrada	Haluro de arilo	Ácido borónico	Producto	Condición	Rendimiento (%)
1		 a)		1/2 mol%(Pd/L) K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /Toln. 100 °C, 22 hr	55

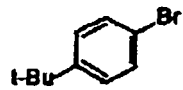
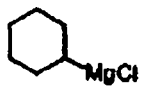
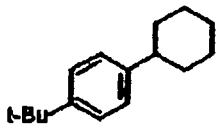
50

55

TABLA 21

Reacción de Acoplamiento Kumada con Cloruro de Ciclohexilmagnesio al utilizar catalizador Pd/Ph<sub>5</sub>FcP(*t*-Bu)<sub>2</sub>

60

Entrada	Haluro de arilo	Ácido borónico	Producto	Condición	Rendimiento (%) <sup>1)</sup>
1				1/2 mol% (Pd/L) THF, TA a 50 °C	45

65

## ES 2 300 356 T3

### Ejemplo 73

4-(2-metilfenil)benzofenona (Tabla 10, Entrada 1): Preparada como se describió anteriormente. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.91 (m, 4H), 7.60-7.50 (m, 5H), 7.33 (m, 4H), 2.35 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>). GC/MS(EI): m/z 272 (M<sup>+</sup>).  
5 Anal. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O: C, 88.20; H, 5.92. Encontrado: C, 88.47; H, 6.09.

### Ejemplo 74

10 4-fenilbenzofenona (Tabla 10, Entrada 2): De acuerdo al procedimiento general descrito anteriormente, 4-Bromo-  
benzofenona (131 mg, 0.50 mmol) se hace reaccionar con ácido fenilborónico (92 mg, 0.75 mmol) utilizando 0.0005%  
mol de Pd(dba)<sub>2</sub>, 0.002% mol de Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>, y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (318 mg, 1.50 mmol) en disolvente de tolueno a 100°C du-  
rante 1 hr para dar el compuesto del título (121 mg, 94%) como un sólido: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.92 (d,  
2H, J=8.4 Hz), 7.87 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.73 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.18 (d, 2H, J=6.8 Hz), 7.63 (m, 1H), 7.51 (m, 3H),  
15 7.43 (m, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 196.30, 145.16, 139.89, 137.68, 136.15, 132.34, 130.69, 129.96,  
128.92, 128.26, 128.14, 127.25, 126.91. GC/MS(EI): m/z 181 (M-77<sup>+</sup>). Anal. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O: C, 88.34; H,  
5.46. Encontrado: C, 88.26; H, 5.62.

### 20 Ejemplo 75

4-(4-trifluorometilfenil)benzocitrilo (Tabla 10, Entrada 3): 4-Clorobenzocitrilo (141 mg, 1.02 mmol) se hace reac-  
cionar con ácido p-trifluorometilfenilborónico utilizando 1/2% mol de Pd(OAc)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (182 mg, 3.00  
mmol) en disolvente THF para dar el compuesto del título (236 mg, 96%) como un sólido blanco después de la re-  
cristalización a partir de hexano: <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.78 (d, 2H, J=8.23 Hz), 7.76 (d, 2H, J=8.48 Hz), 7.71  
25 (app.d, 4H, J=8.18 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 111.92, 118.57, 142.61, 144.09, 123.95 (q, J =270.2  
Hz), 126.04 (q, J=3.6 Hz), 127.60, 127.93, 130.63 (q, J=32.5 Hz), 132.76. <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-RMN (MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -63.0.  
GC/MS(EI): m/z 247 (M<sup>+</sup>).

### 30 Ejemplo 76

4-(4-metoxifenil)benzocitrilo (Tabla 10, Entrada 4): 4-Clorobenzocitrilo (140 mg, 1.02 mmol) se hace reaccionar  
con ácido p-metoxifenilborónico (200 mg, 1.32 mmol) utilizando 1/2% mol de Pd(OAc)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (182  
35 mg, 3.00 mmol) en disolvente THF para dar el compuesto del título (197 mg, 94%) como sólido blanco después de la  
recristalización a partir de hexano: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.70 (d, 2H, J=8.41 Hz), 7.65 (d, 2H, J=8.40 Hz),  
7.55 (d, 2H, J=8.80 Hz), 7.02 (d, 2H, J=8.79 Hz), 3.88 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.18, 145.17,  
132.52, 131.45, 128.31, 127.06, 119.04, 114.52, 110.07, 55.35. GC/MS(EI): m/z (M<sup>+</sup>).

### 40 Ejemplo 77

4-(4-metoxifenil)nitrobenzocitrilo (Tabla 10, Entrada 6): 4-Cloronitrobenzocitrilo (164 mg, 1.04 mmol) se hace reaccionar  
con ácido p-metoxifenilborónico (200 mg, 1.32 mmol) utilizando 1/2% mol de Pd(OAc)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (182  
45 mg, 3.00 mmol) en disolvente THF a 50°C durante 17 h para dar el compuesto del título (234 mg, 98%) como un  
sólido: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.27 (d, 2H, J=8.76 Hz), 7.69 (d, 2H, J=8.76 Hz), 7.59 (d, 2H, J=8.70 Hz),  
7.03 (d, 2H, J=8.71 Hz), 3.88 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.40, 147.15, 146.47, 130.99, 128.52,  
127.01, 124.10, 114.56, 55.39. GC/MS(EI): m/z (M<sup>+</sup>).

### 50 Ejemplo 78

4-(2-metilfenil)nitrobenzocitrilo (Tabla 10, Entrada 7): 4-Cloronitrobenzocitrilo (80 mg, 0.51 mmol) se hace reaccionar  
con ácido o-metilfenilborónico (85 mg, 0.63 mmol) utilizando 0.5/1.0% mol de Pd(OAc)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (87  
55 mg, 1.55 mmol) en disolvente THF a 50°C durante 22 h para dar el compuesto del título (107 mg, 98%): <sup>1</sup>H-RMN  
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.30 (d, 2H, J=6.90 Hz, acoplamiento de arilo 1.8 Hz), 7.51 (d, 2H, J=6.92 Hz, acoplamiento de  
arilo 1.8 Hz), 7.35-7.23 (m, 4H), 2.29 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 148.80, 146.86, 139.60,  
135.04, 130.70, 130.09, 129.39, 128.45, 126.11, 123.40, 20.31. GC/MS(EI): m/z 213 (M<sup>+</sup>), 165, 152.

### 60 Ejemplo 79

4-(4-clorofenil)benzaldehído (Tabla 10, Entrada 8): 4-Bromobenzaldehído (95 mg, 0.51 mmol) se hace reaccionar  
con ácido 4-clorofenilborónico (101 mg, 0.65 mmol) utilizando 0.5/1.0% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (87  
65 mg, 1.55 mmol) en disolvente THF a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (110 mg, 99%) como  
un sólido blanco: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.07 (s, 1H, -CHO), 7.96 (d, 2H, J=7.04 Hz), 7.73 (d, 2H, J=7.04  
Hz), 7.58 (d, 2H, J=7.16 Hz), 7.46 (d, 2H, J=7.27 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 191.80, 145.84, 138.10,  
135.35, 134.70, 130.34, 129.20, 128.58, 127.51. GC/MS(EI): m/z 216 (M<sup>+</sup>), 218, 152.

## ES 2 300 356 T3

### Ejemplo 80

4-(4-cianofenil)benzaldehído (Tabla 10, Entrada 5): 4-Bromobenzonitrilo (73 mg, 0.40 mmol) se hace reaccionar con ácido 4-formilfenilborónico (90 mg, 0.60 mmol) utilizando 0.5/1.0% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (70 mg, 1.21 mmol) en disolvente THF a 40°C para dar el compuesto del título (83 mg, 97%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.10 (s, 1H), 8.01 (d, 2H, J=8.25 Hz), 7.80-7.74 (m, 6H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 191.57, 144.90, 144.14, 136.14, 132.78, 130.41, 128.03, 127.91, 118.52, 112.17. GC/MS(EI): m/z 207 (M<sup>+</sup>), 206.

### 10 Ejemplo 81

2-metilbifenil (Tabla 11, Entrada 1): 2-Bromobenceno (80 mg, 0.51 mmol) se hace reaccionar con ácido 2-metilfenilborónico (90 mg, 0.66 mmol) utilizando 1.0% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (87 mg, 1.55 mmol) en disolvente THF a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (80 mg, 95%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51-7.47 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.36-7.32 (m, 4H), 2.36 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 141.91, 141.89, 135.30, 130.27, 129.76, 129.16, 128.03, 127.22, 126.72, 125.73, 20.46. GC/MS (EI): m/z 168 (M<sup>+</sup>), 153.

### 20 Ejemplo 82

4-metoxibifenil (Tabla 11, Entrada 2): Bromobenceno (79 mg, 0.50 mmol) se hace reaccionar con ácido 4-metoxifenilborónico (99 mg, 0.65 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (87 mg, 1.50 mmol) en disolvente THF a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (87 mg, 95%) como un sólido blanco. La reacción de 4-cloroanisol (71 mg, 0.50 mmol) con ácido fenilborónico (92 mg, 0.75 mmol) da el compuesto del título (74 mg, 80%) utilizando 1/2% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF en disolvente THF a 40°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.61 (m, 4H), 7.48 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.37 (app.t, 1H, J=7.2 Hz), 7.04 (d, 2H, J=8.8 Hz), 3.90 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.09, 140.76, 133.69, 128.66, 128.08, 126.67, 126.60, 114.14, 55.26. GC/MS (EI): m/z 184 (M<sup>+</sup>). Anal. Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O: C, 84.75; H, 6.56. Encontrado: C, 84.86; H, 6.76.

30

### Ejemplo 83

1-fenilnaftaleno (Tabla 11, Entrada 3): Bromobenceno (82 mg, 0.52 mmol) se hace reaccionar con ácido 1-naftilborónico (110 mg, 0.64 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (90 mg, 1.55 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (106 mg, 99%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.99-7.91 (m, 3H), 7.60-7.47 (m, 9H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 140.71, 140.21, 133.75, 131.57, 130.05, 128.23, 127.60, 127.21, 126.90, 125.99, 125.74, 125.36. GC/MS(EI): m/z 204 (M<sup>+</sup>). Anal. Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>: C, 94.08; H, 5.92. Encontrado: C, 93.96; H, 6.11.

40

### Ejemplo 84

1,1'-bisnaftaleno (Tabla 11, Entrada 4): 1-Bromonaftaleno (108 mg, 0.52 mmol) se hace reaccionar con ácido 1-naftilborónico (112 mg, 0.65 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (87 mg, 1.50 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (128 mg, 97%) como un sólido: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.98 (d, 1H, J=3.45 Hz), 7.96 (d, 1H, J=3.39 Hz), 7.61 (t, 1H, J=7.30 y 7.83 Hz), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, J=8.36 Hz), 7.31 (t, 1H, J=7.39 y 7.62 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 138.43, 133.49, 132.82, 128.12, 127.87, 127.81, 126.54, 125.95, 125.78, 125.36. GC/MS(EI): m/z (M<sup>+</sup>).

50

### Ejemplo 85

4-Cloro-1,1'-bifenil (Tabla 11, Entrada 5): Bromobenceno (80 mg, 0.51 mmol) se hace reaccionar con ácido 4-clorofenilborónico (103 mg, 0.66 mmol) utilizando 0.5/1.0% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (318 mg, 1.50 mmol) en tolueno a 100°C para dar el compuesto del título (75 mg, 78%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.41-7.62 (m, 9H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 139.95, 139.62, 133.33, 128.88, 128.86, 128.36, 127.56, 126.96. GC/MS(EI): m/z 188 (M<sup>+</sup>), 152.

### 60 Ejemplo 86

2-metoxi-2'-metil-1,1'-bifenil (Tabla 12, Entrada 1): 2-Bromoanisol (187 mg, 1.00 mmol) se hace reaccionar con ácido 2-metilfenilborónico (150 mg, 1.10 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (116 mg, 2.0 mmol) en tolueno a 100°C para dar el compuesto del título (193 mg, 98%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43 (t, 1H, J=8.2 Hz, acoplamiento de arilo J=1.75 Hz), 7.36-7.24 (M5H), 7.10 (t, 1H, J=7.4 Hz, acoplamiento de arilo 0.91 Hz), 7.05 (d, 1H, J=8.2 Hz), 3.84 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 156.53, 138.58, 136.77, 130.95, 130.77, 129.95, 129.52, 128.51, 127.25, 125.40, 120.38, 110.56, 55.31, 19.89. GC/MS (EI): m/z 198 (M<sup>+</sup>). Anal. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O: C, 84.81; H, 7.12. Encontrado: C, 84.97; H, 7.11.

65

## ES 2 300 356 T3

### Ejemplo 87

2-metoxi-4'-trifluorometil-1,1'-bifenil (Tabla 12, Entrada 2): 2-Bromoanisol (98 mg, 0.52 mmol) se hace reaccionar con ácido 4-trifluorometilfenilborónico (145 mg, 0.76 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (90 mg, 1.55 mmol) en THF a temperatura ambiente durante 3 h para dar el compuesto del título (128 mg, 97%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. GC/MS(EI): m/z (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 88

2-metoxi-4'-cloro-1,1'-bifenil (Tabla 12, Entrada 3): 2-Bromoanisol (97 mg, 0.52 mmol) se hace reaccionar con ácido 4-clorofenilborónico (102 mg, 0.65 mmol) utilizando 0.5/1.0% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (88 mg, 1.57 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (108 mg, 95%): <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.42 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.46-7.32 (m, 2H), 7.08 (t, 1H, J=7.6 Hz, acoplamiento de arilo J=1.2 Hz), 7.03 (d, 1H, J=8.0 Hz), 3.85 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 156.27, 136.86, 132.79, 130.81, 130.60, 129.33, 128.94, 128.10, 120.85, 111.16, 55.47. GC/MS(EI): m/z 218 (M<sup>+</sup>), 220 (M<sup>+</sup> +2, Cl isotope peak), 168, 139. Anal. Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClO: C, 71.40; H, 5.07. Encontrado: C, 71.47; H, 5.21.

### Ejemplo 89

2-metil-3',4'-metilenodioxi-1,1'-bifenil (Tabla 12, Entrada 5): 4-Bromo-1,2-(metilenodioxi)benceno (201 mg, 1.02 mmol) se hace reaccionar con ácido 2-metilfenilborónico (150 mg, 1.10 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (116 mg, 2.00 mmol) en tolueno a temperatura ambiente durante 3 h para dar el compuesto del título (218 mg, 99%): <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31-7.27 (m, 4H), 6.94-6.82 (m, 3H), 6.04 (s, 2H), 2.35 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 147.24, 146.39, 141.52, 135.84, 135.42, 130.26, 129.79, 127.10, 125.69, 122.44, 109.76, 107.98, 100.95, 20.45. GC/MS(EI): m/z 212 (M<sup>+</sup>), 181, 153. Anal. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>: C, 79.23; H, 5.70. Encontrado: C, 79.36; H, 5.73.

### Ejemplo 90

2-metil-4'-terc-butilbifenil (Tabla 12, Entrada 7): 4-terc-butilbromobenceno (220 mg, 1.03 mmol) se hace reaccionar con ácido 2-metilfenilborónico (178 mg, 1.31 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (424 mg, mmol) en tolueno a 80°C para dar el compuesto del título (223 mg, 97%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.49 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.34-7.30 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 1.44 (s, 9H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.50, 141.79, 138.88, 135.42, 130.26, 129.88, 128.81, 127.00, 125.69, 124.92, 34.51, 31.42, 20.58. GC/MS(EI): m/z (M<sup>+</sup>). Anal. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>: C, 91.01; H, 8.99. Encontrado: C, 90.72; H, 8.88.

### Ejemplo 91

4-formil-3',4'-metilenodioxi-bifenil (Tabla 12, Entrada 6): 4-Bromo-1,2-(metilenodioxi)benceno (80 mg, 0.40 mmol) se hace reaccionar con ácido 4-clorofenilborónico (90 mg, 0.60 mmol) utilizando 1/2% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (70 mg, 1.20 mmol) en 1,2-dioxano a 100°C para dar el compuesto del título (77 mg, 85%) como un sólido: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.05 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.68 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.14 (d, 2H), 7.13 (bs, 1H), 6.04 (s, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 191.84, 148.38, 148.08, 146.81, 134.83, 133.88, 130.28, 127.26, 121.25, 108.78, 107.63, 101.41. GC/MS(EI): m/z 226 (M<sup>+</sup>), 139. Anal. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>: C, 74.33; H, 4.46. Encontrado: C, 74.19; H, 4.67.

### Ejemplo 92

1-(3-metoxifenil)naftaleno (Tabla 12, Entrada 4): 3-Bromoanisol (75 mg, 0.40 mmol) se hace reaccionar con ácido 1-naftilborónico (103 mg, 0.60 mmol) utilizando 0.5/1.0% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (70 mg, 1.20 mmol) en 1,2-dioxano a 100°C para dar el compuesto del título (108 mg, 99%) como aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.96 (d, 2H, J=8.49 Hz), 7.93 (d, 2H, J=7.96 Hz), 7.89 (d, 2H, J=8.20 Hz), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 3.88 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.45, 142.15, 140.09, 133.75, 131.57, 129.20, 128.22, 127.67, 126.74, 126.04, 126.01, 125.75, 125.31, 122.57, 115.61, 112.86, 55.28. GC/MS(EI): m/z 234 (M<sup>+</sup>), 203, 189.

### Ejemplo 93

2,5-dimetil-2'-metilbifenil (Tabla 19, Entrada 5): 2-Cloro-p-xileno (56 mg, 0.40 mmol) se hace reaccionar con ácido 2-metilfenilborónico (82 mg, 0.60 mmol) utilizando 2.5/5.0% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (391 mg, 1.20 mmol) en 1,2-dioxano a 100°C para dar el compuesto del título (63 mg, 80%): <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.12-7.18 (m, 6H), 6.97 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 141.74, 141.45, 135.77, 134.86, 132.60, 129.94, 129.72, 129.65, 129.26, 127.81, 127.02, 125.47, 20.92, 19.81, 19.28. GC/MS (EI): m/z 196 (M<sup>+</sup>).

## ES 2 300 356 T3

### Ejemplo 94

2-metil-4'-metoxibifenil (Tabla 17, Entrada 2): 4-Cloroanisol (74 mg, 0.52 mmol) se hace reaccionar con ácido 2-metilfenilborónico (102 mg, 0.75 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (87 mg, 1.50 mmol) en tolueno a 80°C para dar el compuesto del título (104 mg, 99%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-7.31 (m, 6H), 7.04 (d, 2H, J=8.8 Hz), 3.92 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 158.43, 141.47, 135.40, 134.28, 130.25, 130.19, 129.85, 126.91, 125.71, 113.41, 55.19, 20.52. GC/MS(EI): m/z 198 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 95

2,2'-dimetil-1,1'-bifenil (Tabla 13, Entrada 5): 2-Bromotolueno (87 mg, 0.51 mmol) se hace reaccionar con ácido 2-metilfenilborónico (88 mg, 0.65 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (87 mg, 1.50 mmol) en disolvente THF a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (91 mg, 98%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.29-7.35 (m, 6H), 7.20 (d, 2H, J=6.3 Hz), 2.15 (s, 6H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 141.56, 135.76, 129.77, 129.25, 127.12, 125.51, 19.81. GC/MS(EI): m/z 182 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 96

2,5-dimetil-4'-clorobifenil (Tabla 13, Entrada 2): 2-Bromo-m-xileno (77 mg, 0.42 mmol) se hace reaccionar con ácido 4-clorofenilborónico (94 mg, 0.60 mmol) utilizando 1/2% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (254 mg, 1.20 mmol) en tolueno a 100°C para dar el compuesto del título (85 mg, 95%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.14 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.06 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.98 (bs, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 140.44, 135.30, 132.66, 132.04, 130.46, 130.33, 128.23, 128.18, 20.88, 19.88. GC/MS(EI): m/z 216 (M<sup>+</sup>), 181, 166, 89.

### Ejemplo 97

2,6-dimetil-2'-metil-1,1'-bifenil (Tabla 13, Entrada 6): 2-Bromo-m-xileno (186 mg, 1.01 mmol) se hace reaccionar con ácido 2-metilfenilborónico (164 mg, 1.21 mmol) utilizando 2/4% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (640 mg, 3.00 mmol) en tolueno a 100°C para dar el compuesto del título (170 mg, 87%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31-7.25 (m, 3H), 7.20-7.11 (m, 3H), 7.03 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.96 (s, 6H).

### Ejemplo 98

2-cloro-1,1'-bifenil (Tabla 14, Entrada 1): 2-Bromoclorobenceno (96 mg, 0.50 mmol) se hace reaccionar con ácido fenilborónico (79 mg, 0.65 mmol) utilizando 1/2% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (87 mg, 1.50 mmol) en THF a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (88 mg, 93%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.19 (m, 9H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 140.45, 139.33, 132.43, 131.32, 129.88, 129.39, 128.47, 127.99, 127.55, 126.77. GC/MS(EI): 188 (M<sup>+</sup>), 190, 152, 76.

### Ejemplo 99

2-metilcarboniloxi-2'-metil-1,1'-bifenil (Tabla 14, Entrada 2): ácido 2-bromofenilacético (86 mg, 0.40 mmol) se hace reaccionar con ácido 2-metilborónico (84 mg, 0.60 mmol) utilizando 1/2% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (92 mg, 1.60 mmol) en disolvente THF a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (81 mg, 90%).

### Ejemplo 100

2,6-dicloro-2'-metil-1,1'-bifenil (Tabla 14, Entrada 3): 1-Bromo-2,6-diclorobenceno (90 mg, 0.40 mmol) se hace reaccionar con ácido 2-metilfenilborónico (82 mg, 0.60 mmol) utilizando 2/4% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (254 mg, 1.20 mmol) en tolueno a 100°C para dar el compuesto del título (88 mg, 76%): <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.07 (d, 2H, J=8.07 Hz), 7.28-7.18 (m, 3H), 7.15 (t, 1H, J=8.13 Hz), 7.00 (d, 1H, J=7.25 Hz), 1.99 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 139.23, 136.91, 136.16, 135.09, 129.90, 129.04, 129.01, 128.39, 127.88, 125.81, 19.30. GC/MS(EI): (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 101

4-formil-2'-metil-1,1'-bifenil (Tabla 15, Entrada 3): 4-Clorobenzaldehído (144 mg, 1.02 mmol) se hace reaccionar con ácido 2-metilfenilborónico (204 mg, 1.50 mmol) utilizando 1/2% mol de Pd(OAc)<sub>2</sub>/Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (180 mg, 3.10 mmol) en THF a 50°C para dar el compuesto del título (189 mg, 96%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.98 (s, 1H), 7.85 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.41 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.22-7.13 (m, 4H), 2.19 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 191.98, 148.36, 140.51, 135.06, 134.87, 130.54, 129.88, 129.55, 129.42, 128.03, 125.94, 20.34. GC/MS(EI): m/z 196 (M<sup>+</sup>), 165, 167, 152. Anal. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O: C, 85.68; H, 6.16. Encontrado: C, 85.64; H, 6.39.

## ES 2 300 356 T3

### Ejemplo 102

4-formil-1,1'-bifenil (Tabla 15, Entrada 4): 4-Clorobenzaldehído (144 mg, 1.02 mmol) se hace reaccionar con ácido fenilborónico (185 mg, 1.36 mmol) utilizando 1/2% mol de Pd(OAc)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (178 mg, 3.18 mmol) en THF a 50°C para dar el compuesto del título (180 mg, 96%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, 2H, J=8.32 Hz), 7.76 (d, 2H, J=8.22 Hz), 7.65 (d, 2H, J=7.08 Hz), 7.52-7.41 (m, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 191.88, 147.10, 139.62, 135.11, 130.21, 128.96, 128.42, 127.61, 127.30. GC/MS(EI): m/z 182 (M<sup>+</sup>), 152. Anal. Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O: C, 85.69; H, 5.53. Encontrado: C, 85.69; H, 5.77.

### 10 Ejemplo 103

4-formil-4'-metoxi-1,1'-bifenil (Tabla 15, Entrada 5): 4-Clorobenzaldehído (141 mg, 1.00 mmol) se hace reaccionar con ácido 4-metoxifenilborónico (200 mg, 1.32 mmol) utilizando 1/2% mol de Pd(OAc)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (180 mg, 3.10 mmol) en THF (2 ml) a 50°C para dar el compuesto del título (202 mg, 94%) como un sólido: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 191.90, 160.78, 146.77, 134.63, 132.03, 130.31, 128.48, 127.04, 114.45, 55.38. GC/MS (EI): m/z 212 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 104

4-metiloxycarbonil-4'-metoxi-1,1'-bifenil (Tabla 15, Entrada 6): Metil 4-clorobenzoato (171 mg, 1.00 mmol) se hace reaccionar con ácido 4-metoxifenilborónico (200 mg, 1.31 mmol) utilizando 1/2% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (180 mg, 3.10 mmol) en THF a 100°C durante 4 h para dar el compuesto del título (210 mg, 89%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.09 (d, 2H, J=8.35 Hz), 7.63 (d, 2H, J=8.30 Hz), 7.59 (d, 2H, J=8.71 Hz), 7.01 (d, 2H, J=8.73 Hz), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.02, 159.77, 145.14, 132.32, 130.05, 128.31, 128.16, 126.40, 114.31, 55.32, 52.03. GC/MS (EI): m/z 242 (M<sup>+</sup>), 211, 139.

### Ejemplo 105

4-metiloxycarbonil-2'-metil-1,1'-bifenil (Tabla 15, Entrada 7): Metil 4-clorobenzoato (172 mg, 1.01 mmol) se hace reaccionar con ácido 2-metilfenilborónico (210 mg, 1.54 mmol) utilizando 1/2% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (190 mg, 3.39 mmol) en THF a 100°C para dar el compuesto del título (209 mg, 92%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.13 (d, 2H, J=8.24 Hz), 7.44 (d, 2H, J=8.20 Hz), 7.33-7.25 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.98, 146.69, 140.79, 135.10, 130.44, 129.47, 129.36, 129.21, 128.53, 127.78, 125.85, 52.06, 20.33. GC/MS(EI): m/z 226 (M<sup>+</sup>), 195, 165, 152. Anal. Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: C, 79.62; H, 6.24. Encontrado C, 79.33; H, 6.26.

### Ejemplo 106

4-carbamida-2'-metil-1,1'-bifenil (Tabla 15, Entrada 8): 4-Clorobenzamida (62 mg, 0.40 mmol) se hace reaccionar con ácido 2-metilfenilborónico (82 mg, 0.60 mmol) utilizando 1/2% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (70 mg, 1.20 mmol) en THF a 45°C para dar el compuesto del título (77 mg, 91%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.05 (bs, 1H), 7.95 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.42 (d, 2H, J=7.93 Hz), 7.31-7.22 (m, 4H), 2.23 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 167.67, 144.12, 140.52, 134.69, 132.78, 130.44, 129.42, 128.84, 127.68, 127.45, 126.03, 20.14.

### Ejemplo 107

1,1'-bifenil (Tabla 16, Entrada 2): Clorobenceno (56 mg, 0.50 mmol) se hace reaccionar con ácido fenilborónico (92 mg, 0.75 mmol) utilizando 0.5/1.0% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (87 mg, 1.50 mmol) en disolvente THF a 45°C para dar el compuesto del título (74 mg, 96%) como un sólido blanco.

### Ejemplo 108

3-metoxi-2'-metil-1,1'-bifenil (Tabla 17, Entrada 3): 3-3-Cloroanisol (71 mg, 0.50 mmol) se hace reaccionar con ácido 2-metilfenilborónico (82 mg, 0.60 mmol) utilizando 3% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (318 mg, 1.50 mmol) en tolueno a 80°C para dar el compuesto del título (86 mg, 87%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39 (t, 1H, J=7.6 y 8.0 Hz), 7.33-7.30 (m, 4H), 6.99-6.94 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.23, 143.32, 141.75, 135.27, 130.25, 129.60, 129.00, 127.26, 125.67, 121.63, 114.78, 112.23, 55.16, 20.42. GC/MS (EI): m/z 198 (M<sup>+</sup>), 167 (M<sup>+</sup> -OMe). Anal. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O: C, 84.81; H, 7.12. Encontrado C, 84.72; H, 7.09.

### Ejemplo 109

3-metoxi-4'-metoxi-1,1'-bifenil (Tabla 17, Entrada 4): 3-Cloroanisol (76 mg, 0.54 mmol) se hace reaccionar con ácido 4-metoxifenilborónico (117 mg, 0.77 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (87 mg, 1.50 mmol) en tolueno a 80°C para dar el compuesto del título (112 mg, 97%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.57 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.37 (t, 1H, J=7.8 y 8.1 Hz), 7.17 (m, 2H), 7.01 (d, 2H, J=8.7 Hz), 6.88-6.97 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.86, 159.17, 142.28, 135.51, 129.66, 128.13,

## ES 2 300 356 T3

119.21, 114.09, 112.44, 111.93. GC/MS (EI): m/z 214 (M<sup>+</sup>), 199, 171, 128. Anal. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 78.48; H, 6.59. Encontrado C, 78.46; H, 6.62.

### Ejemplo 110

5 4-ciano-2'-metil-1,1'-bifenil (Tabla 15, Entrada 2): 4-Clorobenzonitrilo (55 mg, 0.40 mmol) se hace reaccionar con ácido 2-metilfenilborónico (82 mg, 0.60 mmol) utilizando 1% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y KF (70 mg, 1.21 mmol) en THF a 45°C para dar el compuesto del título (72 mg, 94%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.73 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.46 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.21, (d, 1H, J=6.9 Hz), 2.80 (s, 3H).  
10 <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 146.76, 139.97, 135.00, 131.94, 130.64, 129.97, 129.39, 128.26, 126.07, 118.93, 110.70, 20.28. GC/MS (EI): m/z 193 (M<sup>+</sup>), 165.

### Ejemplo 111

15 4-carbonilosimetil-1,1'-bifenil (no mostrado en la forma de Tabla): Metil 4-clorobenzoato (85 mg, 0.50 mmol) se hace reaccionar con ácido fenilborónico (92 mg, 0.75 mmol) utilizando 0.001/0.004% mol de Pd(dba)<sub>2</sub>/Ph<sub>3</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub> y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (320 mg, 1.51 mmol) en tolueno a 100°C para dar el compuesto del título (85 mg, 80%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.13 (d, 2H, J=8.45 Hz), 7.68 (d, 2H, J=8.46 Hz), 7.65 (m, 2H), 7.48 (app.t, 2H, J=7.68 Hz), 7.41 (app.t, 1H, J=7.3 Hz), 3.96 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.97, 145.58,  
20 139.94, 130.06, 128.89, 128.82, 128.10, 127.24, 127.01, 52.11. GC/MS (EI): m/z 212 (M<sup>+</sup>), 181, 152.

### Ejemplo 112

25 4-terc-butil-1-n-butylbenceno (Tabla 19, Entrada 1): Síntesis de este compuesto siguiendo el procedimiento A anterior. <sup>1</sup>H-RMN(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.21 (d, 2H, J=8.2 Hz), 2.67 (t, 2H, J=7.6 y 8.0 Hz), 1.69 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.02 (t, 3H, J=7.6 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 148.23, 139.80, 128.01, 125.07, 35.12, 34.29, 33.67, 31.42, 22.48, 14.00. GC/MS (EI): m/z 190 (M<sup>+</sup>), 175 (M<sup>+</sup> -CH<sub>3</sub>). Anal. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>: C, 88.35; H, 11.65. Encontrado: C, 88.05; H, 11.56.

### Ejemplo 113

30 4-terc-butil-1-iso-butylbenceno (Tabla 20, Entrada 1): De acuerdo con el procedimiento A, 4-terc-butylbromobenzeno se convierte al compuesto del título como un aceite incoloro (105 mg, 55%): <sup>1</sup>H-RMN(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35 (d, 2H, J=7.24 Hz), 7.16 (d, 2H, J=7.61 Hz), 2.62 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.27 (d, 3H, J=6.28 Hz), 0.88 (t, 3H, J=6.90 y 7.08 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 148.35, 144.56, 126.59, 125.02, 41.03, 34.29,  
35 31.42, 31.21, 21.66, 12.31. GC/MS (EI): m/z 190 (M<sup>+</sup>), 175 (M<sup>+</sup> -CH<sub>3</sub>), 161. Anal. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>: C, 88.35; H, 11.65. Encontrado: C, 88.09; H, 11.68.

### Ejemplo 114

40 4-n-butylanisol (Tabla 19, Entrada 3): De acuerdo con el procedimiento A, 4-bromoanisol se convierte al compuesto del título como un aceite incoloro (132 mg, 83%): <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.13 (d, 2H, J=8.48 Hz), 6.86 (d, 2H, J=8.55 Hz), 3.82 (s, 3H), 2.59 (t, 2H, J=7.65 y 7.79 Hz), 1.60 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.96 (t, 3H, J=7.34 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.59, 134.99, 129.22, 113.62, 55.20, 34.70, 33.89, 22.29, 13.63. GC/MS (EI):  
45 m/z 164 (M<sup>+</sup>), 121 (M<sup>+</sup> -propil), 91. Anal. Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O: C, 80.44; H, 9.82. Encontrado: C, 80.18; H, 9.87.

### Ejemplo 115

50 2-n-butylanisol (Tabla 19, Entrada 5): De acuerdo con el procedimiento A, 2-cloroanisol se convierte al compuesto del título como un aceite incoloro (80 mg, 94%): <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.22-7.15 (m, 2H), 6.91 (t, 1H, J=7.2 Hz, acoplamiento de arilo 0.8 Hz), 6.87 (d, 2H, J=8.0 Hz), 3.85 (s, 3H), 2.64 (t, 2H, J=7.2 y 8.0 Hz), 1.58 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.96 (t, 3H, J=7.2 y 7.6 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.39, 131.27, 129.70, 126.71, 120.24, 110.14, 55.22, 32.05, 29.84, 22.66, 14.03. GC/MS (EI): m/z 164 (M<sup>+</sup>), 121 (M<sup>+</sup> -propil). Anal. Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O: C, 80.44; H, 9.82. Encontrado: C, 80.64; H, 9.96.

### Ejemplo 116

60 2-n-butiltolueno: De acuerdo con el procedimiento A, 2-clorotolueno se convierte al compuesto del título como un aceite incoloro (65 mg, 88%): <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.14 (m, 4H), 2.63 (t, 2H, J=7.6 y 8.0 Hz), 2.34 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.99 (t, 3H, J=6.8 y 7.2 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 141.06, 135.80, 130.04, 128.77, 125.79, 125.67, 33.02, 32.46, 22.75, 19.26, 14.02. GC/MS (EI): m/z 148 (M<sup>+</sup>), 105 (M<sup>+</sup> -propil).

### Ejemplo 117

65 4-n-butylcianobenceno (Tabla 19, Entrada 6): De acuerdo con el procedimiento A, 4-clorobenzonitrilo se convierte al compuesto del título como un aceite incoloro (80 mg, 97%): <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.55 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.27 (d, 2H, J=7.6 Hz), 2.66 (t, 2H, J=7.6 Hz), 1.60 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.93 (t, 3H, J=7.2 y 7.6 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 148.48, 131.96, 129.10, 119.10, 109.31, 35.70, 32.99, 22.15, 13.77. GC/MS (EI): m/z 159 (M<sup>+</sup>), 117. Anal. Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N: C, 82.97; H, 8.23; N, 8.80. Encontrado: C, 83.19; H, 8.25; N, 8.83.

## ES 2 300 356 T3

### Ejemplo 118

3-n-butilanisol (Tabla 19, Entrada 7): De acuerdo con el procedimiento A, 3-cloroanisol se convierte al compuesto del título como un aceite incoloro (161 mg, 94%):  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$   $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.52, 144.56, 129.12, 120.84, 114.16, 110.75, 55.07, 35.70, 33.53, 22.36, 13.94. GC/MS (EI): m/z 164 ( $\text{M}^+$ ), 122.

### D. Reacciones de Haluros de Arilo y Malonatos o Cianoacetatos

El método de la invención se puede utilizar para producir cianoacetatos arilados y malonatos arilados como se muestra en las Tablas 22 y 23 respectivamente.

### Procedimiento General para la Arilation de Cianoacetato de Etilo

#### Método A

En un frasco con tapa de rosca que contiene cianoacetato de etilo (1.1 mmol) y bromuro de arilo (1.0 mmol) se agrega fosfina (0.040 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (0.020 mmol) o  $[\text{Pd}(\text{alilo})\text{Cl}]_2$  (0.010 mmol), y  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  (3.0 mmol), seguido por tolueno (3.0 mL). El frasco se sella con un tapón que contiene un septo PTFE y se remueve del secador. La mezcla de reacción heterogénea se agita a  $70^\circ\text{C}$  y se monitorea por GC. Después de completar la conversión del bromuro de arilo, la reacción cruda se filtra a través de un tapón de Celita y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (1:3 diclorometano/hexanos).

#### Método B

En un frasco con tapa de rosca que contiene cianoacetato de etilo (1.1 mmol) y cloruro de arilo (1.0 mmol) se agrega  $\text{P}(\text{t-Bu})_3$  (0.040 mmol),  $[\text{Pd}(\text{alilo})\text{Cl}]_2$  (0.010 mmol), y  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  (3.0 mmol), seguido por tolueno (3.0 mL). El frasco se sella con un tapón que contiene un septo PTFE y se remueve del secador. La mezcla de reacción heterogénea se agita a  $100^\circ\text{C}$  y se monitorea por GC. Después de completar la conversión del cloruro de arilo, la reacción cruda se filtra a través de un tapón de Celita y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (1:3 diclorometano/hexanos).

### Ejemplo 119

#### 2-(4-Trifluorometilfenil)cianoacetato de Etilo

El método A del procedimiento general anterior se sigue utilizando 4-bromobenzotrifluoruro (226 mg, 1.01 mmol), cianoacetato de etilo (123 mg, 1.09 mmol), ligando de pentafenilferrocenilo (14 mg, 0.020 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (6.0 mg, 0.010 mmol). La mezcla de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre sílice gel (1:3 diclorometano/hexanos) para dar el producto deseado (213 mg, 82%) como un aceite incoloro:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71-7.69 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.27 (dq, 7.2, 1.2 Hz, 2H), 1.30 (t, 7.2 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.28, 133.81, 131.66 (q, 33.0 Hz), 128.55, 126.38 (q, 3.7 Hz), 123.68 (q, 272.3 Hz), 115.00, 63.78, 43.52, 13.89.

### Ejemplo 120

#### 2-(4-Bifenil)cianoacetato de etilo

El método A del procedimiento general anterior se sigue utilizando 4-bromobifenil (233 mg, 1.00 mmol), cianoacetato de etilo (124 mg, 1.10 mmol), ligando de pentafenilferrocenilo (28 mg, 0.040 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (11.6 mg, 0.0200 mmol). La mezcla de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre sílice gel (1:3 diclorometano/hexanos) para dar el producto deseado (234 mg, 88%) como un aceite incoloro:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64-7.62 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.31-4.20 (m, 2H), 1.29 (t, 7.2 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.98, 142.19, 139.91, 128.91, 128.83, 128.33, 127.99, 127.84, 127.12, 115.68, 63.40, 43.40, 13.91.

### Ejemplo 121

#### 2-(2-Naftil)cianoacetato de etilo

El método A del procedimiento general anterior se sigue utilizando 2-bromonaftaleno (208 mg, 1.00 mmol), cianoacetato de etilo (123 mg, 1.09 mmol), ligando de pentafenilferrocenilo (14.0 mg, 0.020 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (6.0 mg, 0.010 mmol). La mezcla de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre sílice gel (1:3 diclorometano/hexanos) para dar el producto deseado (2194 mg, 91%) como un aceite incoloro:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94 (s, 1H), 7.89-7.82 (m, 3H), 7.55-7.50 (m, 3H), 4.88 (s, 1H), 4.29-4.20 (m, 2H), 1.26 (t, 7.2 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.00, 133.21, 133.16, 129.35, 128.07, 127.76, 127.51, 127.21, 127.08, 126.96, 124.81, 115.75, 63.38, 43.90, 13.89.

## ES 2 300 356 T3

### Ejemplo 122

#### 2-(3,4-Metilenodioxifenil)cianoacetato de etilo

5 El método B del procedimiento general anterior se sigue utilizando 4-cloro-1,2-(metilenodioxo)benzeno (157 mg, 1.00 mmol) y cianoacetato de etilo (124 mg, 1.10 mmol). La mezcla de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre sílice gel (1:3 diclorometano/hexanos) para dar el producto deseado (191 mg, 82%) como un aceite incoloro:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.93-6.90 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.30-4.19 (m, 2H), 1.29 (t, 7.2 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.07, 148.46, 148.44, 123.33, 121.76, 115.75, 108.79, 108.25, 101.68, 63.34, 43.31, 13.92. Anal. Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ : C, 61.80; H, 4.75; N, 6.01. Encontrado: C, 62.08; H, 4.62; N, 6.13.

### Ejemplo 123

#### 2-(2-Metoxifenil)cianoacetato de etilo

15 El método B del procedimiento general anterior se sigue utilizando 2-cloroanisol (143 mg, 1.01 mmol) y cianoacetato de etilo (125 mg, 1.11 mmol). La mezcla de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre sílice gel (1:3 diclorometano/hexanos) para dar el producto deseado (191.4 mg, 87%) como un aceite incoloro:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.35 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.93 (d, 8.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.30-4.22 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.29 (t, 7.2 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.19, 156.48, 130.73, 129.44, 121.11, 119.11, 115.92, 111.12, 62.97, 55.72, 38.18, 13.97.

#### Procedimiento General para la Arilación de Malonato de Dietilo con Cloruros de Arilo

25 A un frasco de tapa de rosca que contiene malonato de dietilo (1.1 mmol) y cloruro de arilo (1.0 mmol) se agrega fosfina (0.040 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (0.020 mmol), y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (3.0 mmol) seguido por tolueno (3.0 mL). El frasco se sella con un tapón que contiene un septo PTFE y se remueve del secador. La mezcla de reacción heterogénea se agita a 100°C y se monitorea por GC. Después de completar la conversión del haluro de arilo, la reacción cruda se filtra a través de un tapón de Celita y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (1:2 diclorometano/hexanos).

### Ejemplo 124

35 2-Fenilmalonato de Dietilo  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43-7.34 (m, 5H), 4.62 (s, 1H), 4.27-4.18 (m, 4H), 1.27 (t, 7.2 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.17, 132.81, 129.27, 128.59, 128.20, 61.80, 57.96, 14.01. cloruro de arilo utilizado = PhCl; rendimiento 81%.

### Ejemplo 125

40 2-(4-Metoxifenil)malonato de Dietilo  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.28 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.28-4.17 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 1.26 (t, 7.2 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.63, 156.89, 129.43, 129.33, 121.87, 120.67, 110.66, 61.60, 55.61, 51.28, 14.06. cloruro de arilo utilizado = 1-cloro-4-metoxibenceno; rendimiento 86%.

### Ejemplo 126

45 2-(3,4-Metilenodioxifenil)malonato de Dietilo  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.96 (d, 1.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.77 (d, 8.0 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.27-4.15 (m, 4H), 1.27 (t, 7.2 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.25, 147.82, 147.62, 126.31, 122.96, 109.58, 108.21, 101.23, 61.84, 57.45, 14.03. Anal. Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_6$ : C, 59.99; H, 5.75. Encontrado: C, 60.01; H, 5.80. cloruro de arilo utilizado = 5-cloro-1,3-benzodioxol; rendimiento 85%.

### Ejemplo 127

55 2-(4-Trifluorometilfenil)malonato de Dietilo  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (d, 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, 8.4 Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.29-4.17 (m, 4H), 1.27 (t, 7.2 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.54, 136.64, 130.49 (q, 32.5 Hz), 129.83, 125.55 (q, 3.7 Hz), 124.02 (q, 272.2 Hz), 62.18, 57.71, 14.00. cloruro de arilo utilizado = 1-cloro-4-(trifluorometil)benzeno, rendimiento 89%.

### Ejemplo 128

60 2-(2-Metoxifenil)malonato de Dietilo  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.28 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.28-4.17 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 1.26 (t, 7.2 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.63, 156.89, 129.43, 129.33, 121.87, 120.67, 110.66, 61.60, 55.61, 51.28, 14.06. cloruro de arilo utilizado = orto-metoxi clorobenceno; rendimiento 87%.

## E. Las reacciones de Haluros de Arilo con Carbamatos, Indoles, Compuestos de Organomagnesio y Organozinc

El método de la presente invención también se puede utilizar para hacer reaccionar haluros de arilo con carbamatos, indoles, compuestos de organomagnesio y organozinc compuestos como se muestra en las Tablas 24 y 25.

TABLA 24

Reacción de Aminación de Haluros de Arilo con Carbamatos e Indol al utilizar catalizador Pd/Ph<sub>5</sub>FcP(tBu)<sub>2</sub>

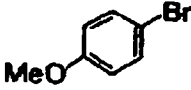
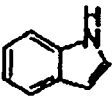
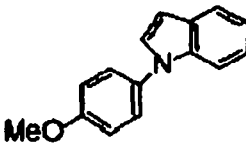
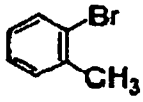
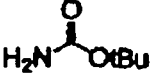
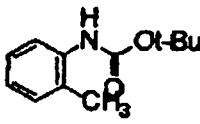
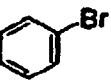
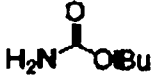
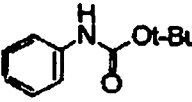
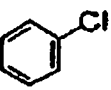
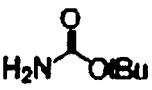
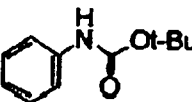
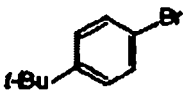
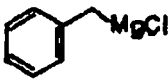
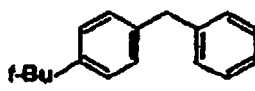
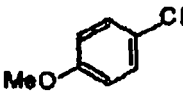
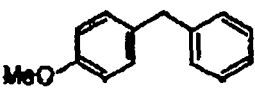
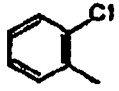
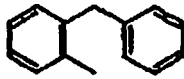
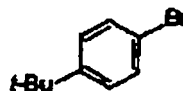
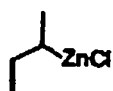
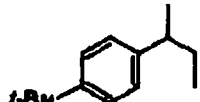
Entrada	Haluro	amina	Producto	Condición	Rendimiento (%)
1				2/4 mol% (Pd/L) Ca <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / Tolueno 100 °C, 15 h	84
2				1/2 mol% (Pd/L) PhONa / Tolueno 100 °C	89
3				0.5/1 mol% (Pd/L) K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> / Tolueno 80 °C	99
4				1/2 mol% (Pd/L) PhONa / Tolueno 100 °C	86

TABLA 25

Reacción de Acoplamiento Cruzada de Haluros de Arilo con Reactivo de Grignard al utilizar catalizador Pd/Ph<sub>5</sub>FcP(tBu)<sub>2</sub>

Entrada	Haluro	Grignard	Producto	Condición	Rendimiento (%)
1				1 / 2 mol % (Pd/L) Et <sub>2</sub> O, l.a.	97
2		.		1 / 2 mol % (Pd/L) Et <sub>2</sub> O-THF, l.a. a 45 °C	75
3		.		1 / 2 mol % (Pd/L) Et <sub>2</sub> O-THF, l.a. a 100 °C	88
4				1 / 2 mol % (Pd/L) Et <sub>2</sub> O, l.a.	76

Pd/L = Pd(dba)<sub>2</sub> / Ph<sub>5</sub>FcP(t-Bu)<sub>2</sub>

## ES 2 300 356 T3

### F. Reacciones de Haluro de Arilo con Olefinas

El método de la presente invención también se puede utilizar para hacer reaccionar haluros de arilo con olefinas utilizando química Heck como se muestra en las Tablas 24 y 25.

Métodos Generales. Los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN se registran en un Espectrómetro Bulker DPX 400 MHz, espectrómetro General Electric QE 300 MHz, o un espectrómetro General Electric Omega 500 con tetrametilsilano o disolvente apropiado residual como una referencia. Se desarrollan análisis elementales por Robertson Microlabs, Inc., Madison, NJ. Los rendimientos para el producto final en la Tabla 26 se refiere a rendimientos aislados de los compuestos de más de 95% de pureza, como se determina por  $^1\text{H}$ -RMN y cromatografía capilar de gas (GC). Todos los espectros  $^{31}\text{P}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN se desacoplan de protón. Se desarrollan análisis GC en un instrumento HP-5890 series II equipado con un registrador inteligente HP3395. Los espectros GC/MS se registran en un instrumento HP5890 equipado con un Analizador de Espectro de Masa HP5971A. Se desarrollan ambos GC y GC/MS utilizando una columna de metil silicona HP-1. Los rendimientos reportados en la Tabla 26 son un promedio de dos corridas. Se compran acrilato de metilo, 2-bromoanisol, 4-bromoanisol, 4-bromotolueno, 1-bromonaftaleno, 4-bromobenzotrifluoruro, bromobenceno, y 2-(3-bromofenil)-1,3-dioxolano Aldrich y se utilizan sin purificación adicional. Se compran dioxano y dimetilformamida como grado anhidro y se almacenan en un secador. Se compran propil metil cetona y butironitrilo de Aldrich y se desgasifican antes de uso. Se compra trietilamina de Aldrich y se seca sobre tamices moleculares antes de uso. Se destilan éter, tolueno, tetrahidrofurano, benceno, y pentano de sodio/benzofenona.

Procedimiento General Reacciones Heck Catalizadas con Paladio a Temperatura ambiente: Los resultados y condiciones de reacción se muestran en la Tabla 26. Un procedimiento típico se da para la reacción de Entrada 1 en la Tabla 26.

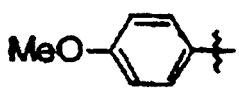
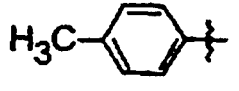
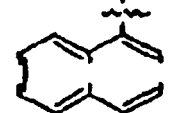
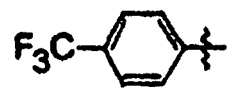
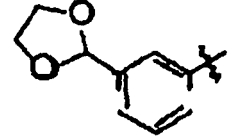
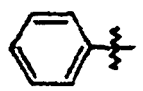
Un frasco de 4 mL se carga con 4-bromoanisol (187 mg, 1.00 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (14.4 mg, 0.0250 mmol),  $\text{Ph}_5\text{FcP}(\text{t-Bu})_2$  (35.5 mg, 0.0500 mmol), y 1 mL de DMF anhidro. El frasco se sella con un tapón que contiene un septo PTFE y se remueve del secador. se agrega  $\text{NEt}_3$  (167  $\mu\text{L}$ , 1.20 mmol) mediante jeringa. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción luego se vierte en una solución de cloruro de litio saturada y se extrae (3 x 10 mL) con éter. El éter se evapora bajo vacío, y el producto se aísla por cromatografía flash, eluyendo con 15% de acetato de etilo/hexanos, para dar 176 mg (92%) de éster de metilo de ácido 3-(4-metoxi-fenil)acrílico.

(Tabla pasa a página siguiente)

## ES 2 300 356 T3

TABLA 26

Reacciones Heck a Temperatura ambiente de Bromuros de Arilo<sup>a</sup>

Entrada	Ar	Rendimiento (%)
$\text{ArBr} + \text{CH}_2=\text{CH}-\text{R} \xrightarrow[1.2 \text{ eq. NEt}_3, \text{ DMF, RT}]{2.5 \text{ mol\% Pd(dba)}_2, 5.0 \text{ mol\% L}} \text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}$		
$\text{R} = \text{X}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OMe} \quad \text{L} = \text{Ph}_5\text{FcP}(t\text{-Bu})_2$		
1		91
2		91
3		95
4		88
5		89
6		94

<sup>a</sup> Las reacciones se conducen en una escala de 1 mM en DMF durante 20 H utilizando 1.0 equiv. de haluro de arilo, 1.1 equiv. de sustrato de vinilo, 2.5 mol% Pd(dba)<sub>2</sub>, 5.0 mol% L, y 1.1 equiv. de NEt<sub>3</sub>. Los rendimientos aislados son un promedio de dos corridas.

Datos Espectroscópicos de los productos en la Tabla 26:

Tabla 26, Entrada 1. Los datos espectroscópicos <sup>1</sup>H RMN de éster de metilo de ácido 3-(4-metoxi-fenil)acrílico son idénticos a aquellos descritos previamente (Littke, A. F.; Fu, G. C. J. Org. Chem. 1999, 64, 10-11).

Tabla 26, Entrada 2. Los datos espectroscópicos <sup>1</sup>H RMN de éster de metilo de ácido 3-p-tolil-acrílico son idénticos a aquellos descritos previamente (Lewis, F. D.; Oxman, J. D.; Gibson, L. L.; Hampsch, H. L.; Quillen, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 3005-3015).

Tabla 26, Entrada 3. Los datos espectroscópicos <sup>1</sup>H RMN de éster de metilo de ácido 3-naftalen-1-il-acrílico son idénticos a aquellos descritos previamente (Lee, T.; Jones, J. B. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 10260-10268).

Tabla 26, Entrada 4. Los datos espectroscópicos <sup>1</sup>H RMN de éster de metilo de ácido 3-(4-trifluorometil-fenil)-acrílico son idénticos a aquellos descritos previamente (Lewis, F. D.; Oxman, J. D.; Gibson, L. L.; Hampsch, H. L.; Quillen, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 3005-3015).

## ES 2 300 356 T3

Tabla 26, Entrada 5. éster de metilo de ácido 3-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-acrílico.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.80 (s, 3H), 4.03-4.16 (m, 4H), 5.82 (s, 1H), 6.47 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 7.7, 7.8$  Hz, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.70 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  51.67, 65.29, 103.1, 118.2, 125.9, 128.3, 128.8, 128.9, 134.5, 138.7, 144.4, 167.2. MS: m/z, 233 ( $\text{M}^+ -1$ ).

5

Tabla 26, Entrada 6. Los datos espectrocópicos  $^1\text{H}$  RMN de éster de metilo de ácido 3-fenil-acrílico son idénticos a aquellos del material auténtico (Aldrich).

10

Aunque la invención se ha mostrado y descrito con respecto a modalidades ilustrativas de estas, se debe apreciar que los precedentes y varios cambios, omisiones y adiciones en la forma y detalle de estos se pueden hacer sin apartarse del espíritu y alcance de la invención según se delinea en las reivindicaciones. Todas las patentes, solicitudes de patente, y publicaciones en la literatura mencionadas aquí se incorporan como referencia en su totalidad.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

5 1. Un catalizador de metal de transición, **caracterizado** por: un metal del Grupo 8; y un ligando que tiene la estructura



20 en donde R es t-Bu, R', y R'' son grupos orgánicos que tienen 1-15 átomos de carbono, n = 4-5 y m = 0-4.

2. El catalizador de metal de transición de la reivindicación 1, **caracterizado** porque R' es Fenilo, y m = 0.

25 3. El catalizador de metal de transición de la reivindicación 1, **caracterizado** porque R' es MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, n = 5, y m = 0.

4. El catalizador de metal de transición de la reivindicación 1, **caracterizado** porque R' es F<sub>3</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, n = 5, y m = 0.

30 5. El catalizador de metal de transición de la reivindicación 1, **caracterizado** porque R' es metilo, n = 5, y m = 0.

6. El catalizador de metal de transición de la reivindicación 1, **caracterizado** porque R'' es o-tolilo, n = 4, y m = 0.

35 7. Un método para formar un compuesto que tiene un enlace carbono-oxígeno aromático o vinilo, carbono-nitrógeno, o carbono-carbono, **caracterizado** por la etapa de: hacer reaccionar un primer sustrato y un segundo sustrato en la presencia de un catalizador de metal de transición, en donde dicho primer sustrato comprende un reactivo de haluro de arilo o un reactivo de sulfonato de arilo, y dicho segundo sustrato comprende un reactivo de alcohol, un reactivo alcóxido, un reactivo silanol, un reactivo silóxido, un reactivo amina, un reactivo organoboro, un reactivo organozinc, un reactivo organomagnesio, un reactivo malonato, un reactivo cianoacetato, o un reactivo olefínico, y en donde dicho catalizador de metal de transición comprende un metal del Grupo 8 y un ligando que tiene la estructura

40



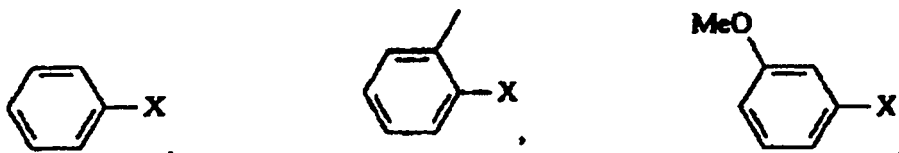
55 en donde R es t-Bu y R' son grupos orgánicos que tienen 1-15 átomos de carbono, y n = 4-5; bajo condiciones de reacción efectivas para formar dicho compuesto, en donde dicho compuesto tiene un enlace carbono-oxígeno aromático, carbono-nitrógeno, o carbono-carbono entre dicho primer sustrato y dicho segundo sustrato.

60

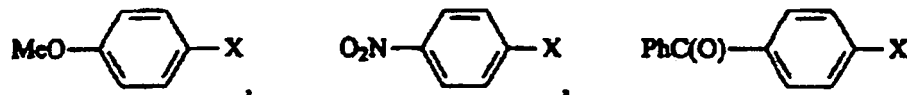
65

8. El método de la reivindicación 7, **caracterizado** porque dicho primer sustrato se selecciona de:

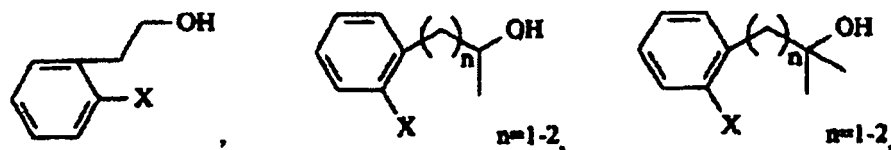
5



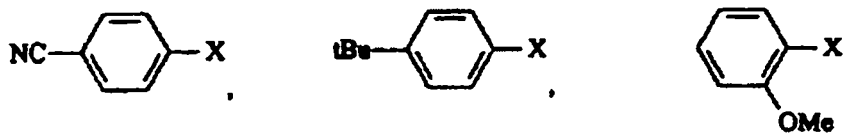
10



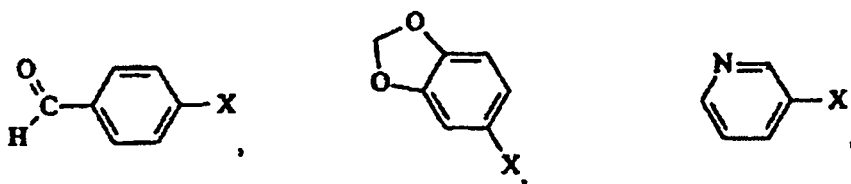
15



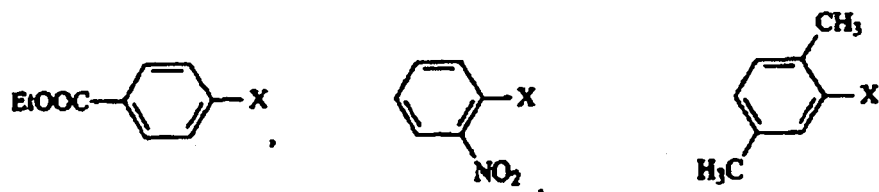
25



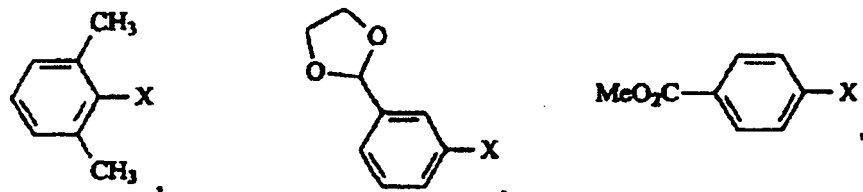
30



40



50



55



60

y combinaciones de estos,

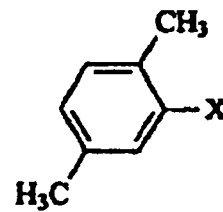
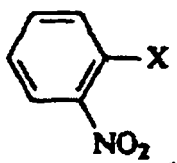
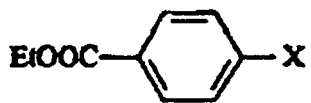
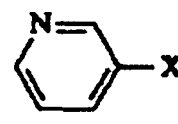
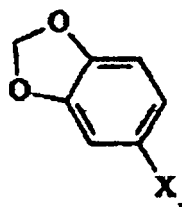
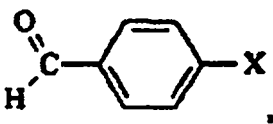
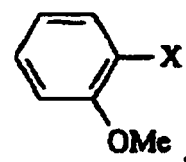
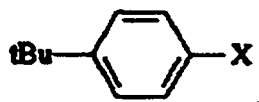
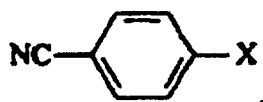
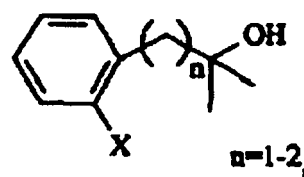
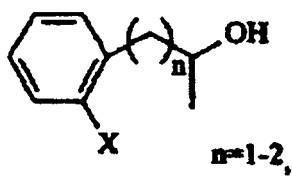
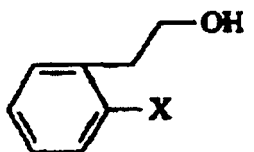
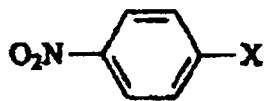
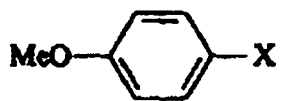
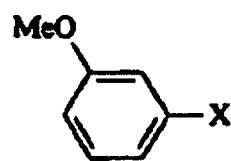
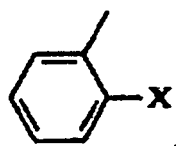
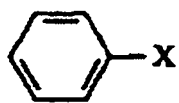
65

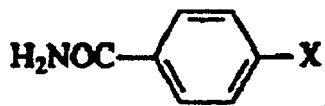
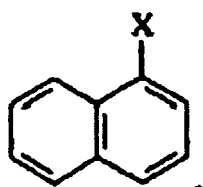
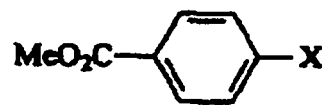
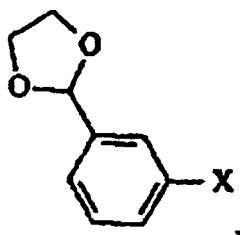
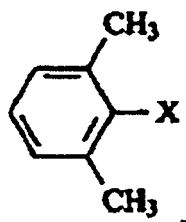
**caracterizado** porque X se selecciona de bromo, cloro, flúor, y yodo.

## ES 2 300 356 T3

9. El método de la reivindicación 7, **caracterizado** porque dicho segundo sustrato se selecciona de NaO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OMe, NaO-tBu, NaO-Si-(tBu)Me<sub>2</sub>, HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OMe, HO-tBu, HO-Si-(tBu)Me<sub>2</sub>, morfolina, dibutilamina, anilina, n-butilamina, n-hexilamina, metilnilina, aminotolueno, ácido organoborónico, indol, y combinaciones de estos.
- 5 10. El método de la reivindicación 9, **caracterizado** porque dicho ácido organoborónico se selecciona de ácido o-tolilborónico, ácido fenilborónico, ácido p-trifluorometilfenilborónico, ácido p-metoxifenilborónico, ácido o-metoxifenilborónico, ácido 4-clorofenilborónico, ácido 4-formilfenilborónico, ácido 2-metilfenilborónico, ácido 4-metoxifenilborónico, ácido 1-naftilborónico, y combinaciones de estos.
- 10 11. El método de la reivindicación 7, **caracterizado** porque dicho reactivo de organozinc se selecciona de cloruro de n-butilzinc, cloruro de secbutilzinc, cloruro de fenilzinc, y combinaciones de estos.
12. El método de la reivindicación 7, **caracterizado** porque dicho reactivo de organomagnesio se selecciona de bromuro de butilmagnesio, cloruro de fenilmagnesio, y combinaciones de estos.
- 15 13. El método de la reivindicación 7, **caracterizado** porque dicho reactivo de malonato es malonato de dietilo.
14. El método de la reivindicación 7, **caracterizado** porque dicho reactivo de cianoacetato es cianoacetato de etilo.
- 20 15. El método de la reivindicación 7, **caracterizado** porque dicho reactivo olefínico se selecciona de estireno, acrilato de n-butilo, acrilato de metilo, y combinaciones de estos.
16. El método de la reivindicación 7, **caracterizado** porque dicha etapa de reacción adicionalmente tiene lugar en la presencia de una base seleccionada de hidróxidos de metal alcali, alcóxidos de metal alcali, carbonatos de metal, amidas de metal alcali, arilóxidos de metal alcali, fosfatos de metal alcali, aminas terciarias, hidróxidos de tetraalquilamonio, bases orgánicas diaza, y combinaciones de estos.
- 25 17. El método de la reivindicación 7, **caracterizado** porque dicho metal del Grupo 8 se selecciona de paladio, platino, níquel, y combinaciones de estos.
- 30 18. El método de la reivindicación 7, **caracterizado** porque en dicho ligando, R' es Fenilo.
19. El método de la reivindicación 7, **caracterizado** porque en dicho ligando, R' es MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, y n = 5.
- 35 20. El método de la reivindicación 7, **caracterizado** porque en dicho ligando, R' es F<sub>3</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, y n = 5.
21. El método de la reivindicación 7, **caracterizado** porque en dicho ligando, R' es metilo, y n = 5.
22. El método de la reivindicación 7, **caracterizado** porque en dicho ligando, R'' es o-tolilo, y n = 4.
- 40 23. El método de la reivindicación 7, **caracterizado** porque dicho catalizador de metal de transición se prepara a partir de un complejo dieno o alqueno de dicho complejo de metal de transición del Grupo 8 combinado con dicho ligando.
- 45 24. El método de la reivindicación 23, **caracterizado** porque dicho complejo de alqueno del metal de transición del Grupo 8 es di(bencilideno)acetona.
25. El método de la reivindicación 7, **caracterizado** porque dicho catalizador de metal de transición se prepara *in situ* en dicha reacción.
- 50 26. El método de la reivindicación 7, **caracterizado** porque dicho catalizador de metal de transición se ancla o se apoya en un soporte.
27. El método de la reivindicación 7, **caracterizado** porque dichas condiciones de reacción comprenden tiempos de reacción de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas, y temperaturas de reacción de aproximadamente 22°C a aproximadamente 150°C.
- 55 28. El método de la reivindicación 7, **caracterizado** porque dichas condiciones de reacción adicionalmente comprenden un disolvente seleccionado de hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos aromáticos clorinados, éteres, agua, alcoholes alifáticos, y combinaciones de estos.
- 60 29. El método de la reivindicación 7, **caracterizado** por la etapa de: hacer reaccionar un primer sustrato y un segundo sustrato en la presencia de un catalizador de metal de transición, en donde dicho primer sustrato comprende un reactivo de haluro de arilo o un reactivo de sulfonato de arilo seleccionado de:
- 65

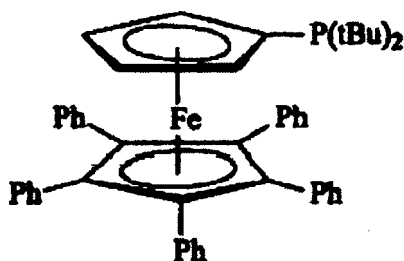
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65





y combinaciones de estos,

en donde X se selecciona de bromo, cloro, flúor, yodo, y sulfonato; y dicho segundo sustrato se selecciona de NaO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OMe, NaO-tBu, NaO-Si-(tBu)Me<sub>2</sub>, HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OMe, HO-tBu, HO-Si-(tBu)Me<sub>2</sub>, morfolina, dibutilamina, anilina, n-butilamina, n-hexilamina, metilanilina, aminotolueno, reactivos de organoboro, reactivos de organozinc, reactivos de organomagnesio, indoles, cianoacetato de etilo, malonato de dietilo, acrilato de metilo, y combinaciones de estos; y en donde dicho catalizador de metal de transición comprende un metal del Grupo 8 seleccionado de paladio, platino, y níquel, y un ligando que tiene la estructura



en un disolvente seleccionado de hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos aromáticos clorinados, éteres, agua, alcoholes alifáticos, y combinaciones de estos, bajo condiciones de reacción efectivas para formar dicho compuesto, en donde dicho compuesto tiene un enlace carbono-oxígeno aromático, carbono-nitrógeno, o carbono-carbono entre dicho primer sustrato y dicho segundo sustrato.

30. El método de la reivindicación 29, **caracterizado** porque dicho reactivo de organoboro es un ácido organoborónico seleccionado de ácido o-tolilborónico, ácido fenilborónico, ácido p-trifluorometilfenilborónico, ácido p-metoxifenilborónico, ácido o-metoxifenilborónico, ácido 4-clorofenilborónico, ácido 4-formilfenilborónico, ácido 2-metilfenilborónico, ácido 4-metoxifenilborónico, ácido 1-naftilborónico, y combinaciones de estos.

31. El método de la reivindicación 29, **caracterizado** porque dicho reactivo de organozinc se selecciona de cloruro de n-butilzinc, cloruro de secbutilzinc, cloruro de fenilzinc, y combinaciones de estos.

32. El método de la reivindicación 29, **caracterizado** porque dicho reactivo de organomagnesio se selecciona de bromuro de butilmagnesio, cloruro de fenilmagnesio, y combinaciones de estos.

33. El método de la reivindicación 29, **caracterizado** porque dicho catalizador de metal de transición se prepara a partir de un complejo dieno o alqueno de dicho complejo de metal de transición del Grupo 8 combinado con dicho ligando.

34. El método de la reivindicación 33, **caracterizado** porque dicho complejo de alqueno del metal de transición del Grupo 8 es di(bencilideno)acetona.

35. El método de la reivindicación 29, **caracterizado** porque dicha etapa de reacción adicionalmente tiene lugar en la presencia de una base seleccionada de hidróxidos de metal alcali, alcóxidos de metal alcali, carbonatos de metal, amidas de metal alcali, arilóxidos de metal alcali, fosfatos de metal alcali, aminas terciarias, hidróxidos de tetraalquilamonio, bases orgánicas diaza, y combinaciones de estos.

## ES 2 300 356 T3

36. El método de la reivindicación 29, **caracterizado** porque dicho catalizador de metal de transición se prepara *in situ* en dicha reacción.

5 37. El método de la reivindicación 29, **caracterizado** porque dicho catalizador de metal de transición se ancla o se apoya en un soporte.

38. El método de la reivindicación 29, **caracterizado** porque dichas condiciones de reacción comprenden tiempos de reacción de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas, y temperaturas de reacción de aproximadamente 22°C a aproximadamente 150°C.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65