

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 052**

21 Número de solicitud: 201331585

51 Int. Cl.:

**C07B 37/02** (2006.01)

**B01J 31/02** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**30.10.2013**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**04.05.2015**

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES  
CIENTÍFICAS (CSIC) (100.0%)**

**Serrano nº 117  
28006 Madrid ES**

72 Inventor/es:

**CARRILLO FUMERO, Romen;  
MARTÍN RUIZ, Tomás y  
PINACHO CRISÓSTOMO, Fernando Rodrigo**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

54 Título: **Procedimiento de preparación de derivados de tipo arilo-heteroarilo y arilo-arilo y compuestos obtenidos**

57 Resumen:

Procedimiento de preparación de derivados de tipo arilo—heteroarilo y arilo-arilo y compuestos obtenidos. El objeto de la presente invención es un procedimiento de preparación de derivados de tipo arilo — heteroarilo y arilo - arilo a partir de anilinas o sales de diazonio y de compuestos aromáticos, que pueden ser arilos o heteroarilo, en el cual se utilizan materiales que aportan ácido ascórbico o sus derivados como catalizadores.

Constituyen igualmente un objeto de la presente invención los compuestos obtenidos mediante el referido procedimiento.

ES 2 535 052 A1

## PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE TIPO ARILO-HETEROARILO Y ARILO-ARILO Y COMPUESTOS OBTENIDOS

### DESCRIPCIÓN

#### 5 OBJETO DE LA INVENCIÓN

El objeto de la presente invención es un procedimiento de preparación de derivados de tipo arilo – heteroarilo y arilo-arilo a partir de anilinas o sales de diazonio y de compuestos aromáticos, que pueden ser arilos o heteroarilo, en el cual se utilizan materiales que aportan ácido ascórbico o sus derivados como catalizadores.

10

Constituyen igualmente un objeto de la presente invención los compuestos obtenidos mediante el procedimiento.

#### ESTADO DE LA TÉCNICA

15 Los acoplamientos arilo-arilo, y arilo-heteroarilo, son reacciones tremendamente importantes en la industria debido que se utilizan comúnmente para la síntesis de gran cantidad de fármacos, aditivos alimentarios, productos agroquímicos, colorantes, fragancias, etc.

20 Tradicionalmente se ha recurrido a metales de transición (Pd, Pt, Cu, Fe) para catalizar dichas reacciones, lo cual conlleva multitud de etapas de purificación para eliminar cualquier traza de metales en el producto final, y además genera residuos industriales de complicado tratamiento. Por otro lado, en este tipo de acoplamientos suele ser necesaria la pre-activación de las posiciones reaccionantes, comúnmente como ácidos borónicos, haluros de arilo, organo-magnesianos, etc. Todo ello, supone pasos de reacción adicionales, tiempos  
25 más largos para la obtención de la molécula final, una mayor carga económica y probablemente una merma en el rendimiento global. Por ello el desarrollo de metodologías sintéticas para el acoplamiento de arilos sin metales y mediante activación C-H (sin pre-activación) supone una ventaja importantísima desde el punto de vista económico y medio-ambiental, y por lo tanto, es muy atractivo desde el punto de vista industrial.

30

Sin embargo, no existen muchos precedentes en la bibliografía científica de tales tipos de metodologías y los que existen son bastante recientes: Itami et al. (*Org. Lett.* **2008**, *10*, 4673) utilizan *tert*-butóxido potásico para promover el acoplamiento de heterociclos nitrogenados deficientes en electrones y halo arenos; Hayashi et al. (*J. Am. Chem. Soc.*

2010, 132, 15537) usan derivados de la 1,10-fenantrolina para catalizar la arilación de benceno con haluros de arilo promovidas por *terc*-butóxido sódico; Lei et al. (*J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 16737) también utilizan *terc*-butóxido potásico para realizar el mismo tipo de reacciones pero añadiendo como catalizador orgánico dimetiletilendiamina; Shi et al. (*Nat. Chem.* 2010, 2, 1044) utilizan 1,10-fenantrolina para catalizar la arilación de arenos con haluros de arilo promovidas por *terc*-butóxido potásico; König et al. (*J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 2958) utilizando la eosina Y como catalizador en un proceso de foto-reducción, son capaces de acoplar sales de diazonio de arilos con heteroarenos. Sin embargo, en todos estos casos existen ciertas desventajas para la aplicación industrial:

- 5
- 10 . Largos tiempos de reacción
  - . Utilización de catalizadores que son tóxicos (fenantrolina) y/o corrosivos (*terc*-butóxido potásico)
  - . Es necesaria la aplicación de energía externa, ya sea calentamiento a alta temperatura o bien irradiación con luz visible.

15

El procedimiento objeto de la presente invención representa un gran avance metodológico para el acoplamiento arilo-heteroarilo y arilo-arilo, en ausencia de metales y con activación C-H (es decir, sin pre-activación).

## 20 **EXPLICACIÓN DE LA INVENCION**

Constituye un objeto de la presente invención un procedimiento de preparación de derivados de tipo arilo – heteroarilo y arilo - arilo que comprende las siguientes etapas:

- 25 . disolución de una sal de diazonio y un compuesto aromático en un disolvente
- . adición de un catalizador
- 25 . reacción durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 12 horas
- . aislamiento de los productos de la reacción.

Se emplea como catalizador un material que aporte ácido ascórbico o cualquiera de sus derivados.

30

La sal de diazonio puede generarse a partir de anilina o un derivado de la anilina y un agente nitrosante.

En una realización preferente del procedimiento de la invención, el compuesto aromático es un heterociclo que se selecciona entre furano, tiofeno, *N*-Boc-pirrol, benzofurano, 3-bromofurano, furfural, *N*-Boc-indol o *N*-óxido de piridina.

- 5 En otra forma de realización, el compuesto aromático se selecciona entre tioanisol, durenol, antraceno o benceno.

10 Cuando se opta por generar la sal de diazonio, el derivado de la anilina se selecciona entre 4-nitroanilina, 4-cloroanilina, 2-yodo-4-nitroanilina, 2-yodo-4-fluoroanilina, ácido 3-aminobenzoico, ácido 4-aminobenzoico, 4-aminobenzoato de etilo, 2-aminoantraquinona, 4-metil-anilina, 4-metoxianilina o 2-fenoxianilina y el agente nitrosante se selecciona entre nitrito de *tert*-butilo, nitrito de amilo, nitrito sódico o nitrito de tetrabutylamonio.

15 El disolvente empleado en la etapa de disolución de la sal de diazonio y el compuesto aromático se selecciona entre acetonitrilo, nitrometano, dimetilsulfóxido (DMSO), agua, *N,N*-dimetilformamida (DMF), diclorometano o tetrahidrofurano (THF).

20 En cuanto al catalizador, se añade en una cantidad suficiente para aportar entre 0.01 y 0.1 equivalentes de ácido ascórbico. En diversas realizaciones del procedimiento de la invención, se emplea como catalizador, zumo de cualquier cítrico, particularmente de naranja, limón, lima, mandarina o pomelo o combinaciones de los mismos o bien trozos de cáscara de cualquier cítrico, particularmente naranja, limón, lima, mandarina o pomelo o mezclas de los mismos.

25 En otro modo de realización se aporta directamente ácido ascórbico.

30 La etapa de aislamiento de los productos de la reacción se lleva a cabo mediante la realización de una cabeza con gel de sílice y eliminación del disolvente, purificándose posteriormente los productos en columna cromatográfica.

Constituye igualmente un objeto de la presente invención los productos tipo arilo - heteroarilo y arilo-arilo obtenidos mediante el procedimiento referido en los párrafos anteriores.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

La característica diferencial de la reacción objeto de la presente invención respecto al estado de la técnica es que está catalizada por cualquier material capaz de aportar ácido ascórbico o sus derivados. La reacción transcurre a temperatura y presión ambiente. El procedimiento consiste en disolver una sal de diazonio y el heterociclo aromático (furano, tiofeno, *N*-Boc-pirrol, benzofurano, etc.) en el disolvente adecuado, a lo que se añade el material que aporta ácido ascórbico o cualquiera de sus derivados de manera catalítica. Además, la sal de diazonio también puede ser generada *in situ* sin merma del rendimiento, por lo que se pueden utilizar anilinas como productos de partida, que normalmente son abundantes, baratas y fáciles de sintetizar. Para realizar este procedimiento se disuelve la anilina, un agente nitrosante (nitrito de *tert*-butilo, de amilo, nitrito sódico o nitrito de tetrabutilamonio) y el heterociclo aromático en el disolvente adecuado y se le añaden cantidades catalíticas de un material que aporte ácido ascórbico o un derivado de éste. Esta reacción, en sus dos versiones, también se puede realizar sobre compuestos aromáticos, tales como: benceno, antraceno, dureno, etc. Obviamente, esta metodología sintética representa un gran avance para la construcción de derivados tipo arilo-heterociclo aromáticos y arilo-arilos ya que no utiliza metales pesados ni ninguna otra sustancia orgánica que represente un peligro para la salud o para el medio ambiente. Además del producto deseado, la reacción tan solo genera nitrógeno gaseoso, ácido dehidroascórbico y una sal inorgánica (como cloruro sódico), y en el caso de la generación *in situ* de la sal de diazonio, también se genera un alcohol (*tert*-butanol, alcohol iso amílico) o agua.

El aislamiento de los productos finales es también muy sencillo. Consiste en realizar una cabeza añadiendo gel de sílice y eliminando el disolvente, y posterior purificación por columna cromatográfica.

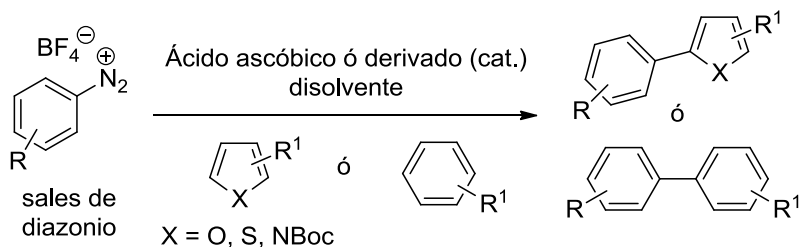
La presente metodología es por lo tanto una manera rápida, sencilla, económica y limpia de obtener derivados arilo-heteroarilo y arilo-arilo. Evita purificaciones costosas para eliminar metales pesados, y no genera ningún tipo de residuo tóxico. También es una metodología energéticamente eficiente lo que ayuda a reducir la huella de carbono del producto final. Por último parte de reactivos muy baratos y abundantes. Por todo ello, esta metodología tiene un gran potencial de aplicación en la síntesis de fármacos en la industria farmacéutica, de colorantes para la industria alimentaria y textil, de sustancias agroquímicas, y de multitud de materiales orgánicos.

**MODO DE REALIZACIÓN DE LA INVENCIÓN**

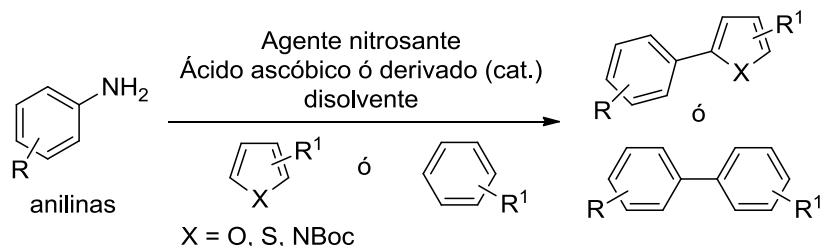
El procedimiento se puede resumir en dos esquemas generales de reacción:

Esquema 1 en donde se muestra el acoplamiento arilo-heteroarilo y arilo-arilo a partir de las sales de diazonio:

5

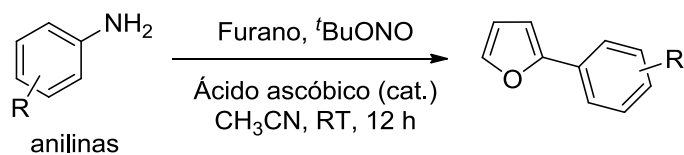
**Esquema 1**

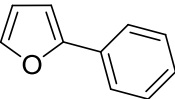
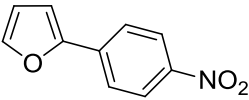
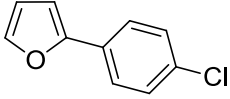
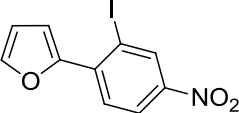
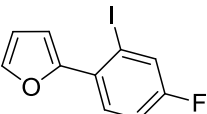
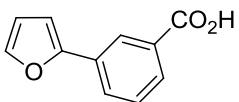
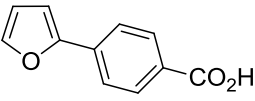
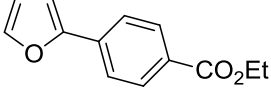
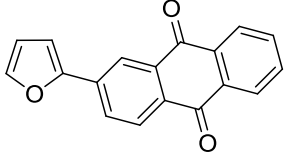
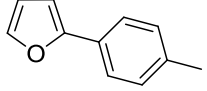
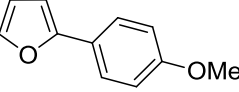
10 Esquema 2 donde se contempla el acoplamiento arilo-heteroarilo y arilo-arilo a partir de las anilinas:

**Esquema 2**

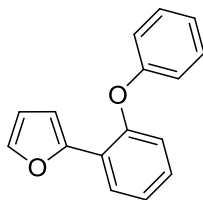
15 En el primer caso se utiliza como material de partida las sales de diazonio (tetrafluoroboratos) previamente preparadas de las correspondientes anilinas, mientras que en el segundo caso se utiliza como producto de partida las anilinas, a partir de las cuales se generan *in situ* las sales de diazonio a través de su reacción con los agentes nitrosantes.

20 A continuación se muestran una serie de ejemplos donde se utiliza el furano como heteroarilo y se varía la anilina:



Anilina <sup>a</sup>	Producto	Rendimiento
Anilina		33
4-nitroanilina		76
4-cloroanilina		71
2-yodo-4-nitroanilina		82
2-yodo-4-fluoroanilina		53
Acido 3-aminobenzoico		71
Acido 4-aminobenzoico		80
4-aminobenzoato de etilo		64
2-aminoantraquinona		70
4-metilanilina		37
4-metoxianilina		23

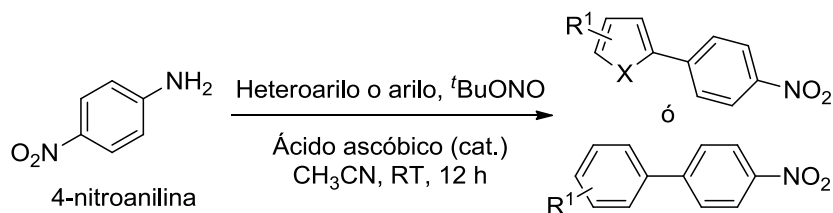
2-fenoxianilina



51

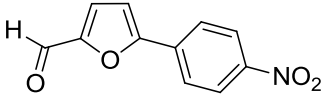
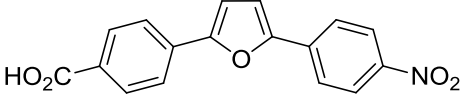
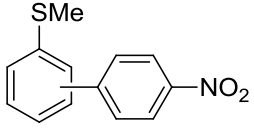
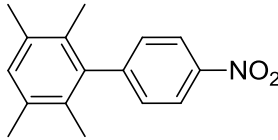
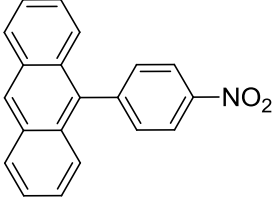
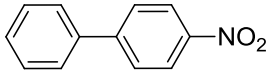
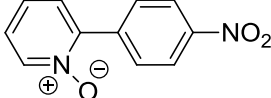
a) Se disuelve la anilina (0.5 mmol) en acetonitrilo (5 mL) en atmósfera inerte y se añade el furano (10 equivalentes). Se añaden 1.5 equivalentes de *tert*-butil nitrito (0.75 mmol) y por último 0.1 equivalentes de ácido ascórbico (0.05 mmol) disueltos en 0.1 mL de DMSO. Se deja 12h agitando a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. Pasado ese tiempo, se añade gel de sílice, y se elimina el disolvente bajo presión reducida a 40°C. Con dicha cabeza, se realiza una columna cromatográfica en gel de sílice, con el eluyente adecuado en cada caso.

En la siguiente tabla se utiliza la 4-nitroanilina y se varían los heteroarilos y los arilos:



Anillo aromático <sup>a</sup>	Producto	Rendimiento
Tiofeno <sup>b</sup>		67
<i>N</i> -Boc-Pirrol <sup>c</sup>		71
Benzofurano		39
<i>N</i> -Boc-Indol		46
3-Bromofurano		66



Furfural		61
Ácido 4-(2-furil)-benzoico		62
Tioanisol	 (3:1, orto:para)	69
Dureno		40
Antraceno		83
Benceno <sup>d</sup>		51
N-óxido de piridina		47

a) Se disuelve la 4-nitroanilina (0.5 mmol) en acetonitrilo (5 mL) en atmósfera inerte y se añade el compuesto aromático correspondiente (2 equivalentes, 1 mmol, excepto que se especifique lo contrario). Se añaden 1.5 equivalentes de *tert*-butil nitrito (0.75 mmol) y por último 0.1 equivalentes de ácido ascórbico (0.05 mmol) disueltos en 0.1 mL de DMSO. Se deja 12h agitando a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. Pasado ese tiempo, se añade gel de sílice, y se elimina el disolvente bajo presión reducida a 40°C. Con dicha cabeza, se realiza una columna cromatográfica en gel de sílice, con el eluyente adecuado en cada caso; b) Se utilizaron 10 equivalentes de tiofeno; c) Se utilizaron 10 equivalente de *N*-Boc-Pirrol; d) Se utilizaron 20 equivalentes de benceno.

## REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de derivados de tipo arilo–heteroarilo y arilo-arilo que comprende las siguientes etapas:

- 5
- . disolución de una sal de diazonio y un compuesto aromático en un disolvente
  - . adición de un catalizador
  - . reacción durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 12 horas
  - . aislamiento de los productos de la reacción

10 caracterizado porque se emplea como catalizador un material que aporte ácido ascórbico o cualquiera de sus derivados.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la sal de diazonio se genera a partir de anilina o un derivado de la anilina y un agente nitrosante.

15 3.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el compuesto aromático es un heterociclo que se selecciona entre furano, tiofeno, *N*-Boc-pirrol, benzofurano, 3-bromofurano, furfural, *N*-Boc-indol o *N*-óxido de piridina.

20 4.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el compuesto aromático se selecciona entre tioanisol, dureno, antraceno o benceno.

25 5.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque el derivado de la anilina se selecciona entre 4-nitroanilina, 4-cloroanilina, 2-yodo-4-nitroanilina, 2-yodo-4-fluoroanilina, ácido 3-aminobenzoico, ácido 4-aminobenzoico, 4-aminobenzoato de etilo, 2-aminoantraquinona, 4-metilanilina, 4-metoxianilina o 2-fenoxianilina.

30 6.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado porque el agente nitrosante utilizado para general la sal de diazonio se selecciona entre nitrito de *terc*-butilo, nitrito de amilo, nitrito sódico o nitrito de tetrabutilamonio.

7.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el disolvente empleado en la etapa de disolución de la sal de diazonio y el compuesto

aromático se selecciona entre acetonitrilo, nitrometano, dimetilsulfóxido (DMSO), agua, *N,N*-dimetilformamida (DMF), diclorometano o tetrahidrofurano (THF).

5 **8.-** Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el catalizador se añade en una cantidad suficiente para aportar entre 0.01 y 0.1 equivalentes de ácido ascórbico.

**9.-** Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque se emplea como catalizador zumo de cualquier cítrico.

10

**10.-** Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque se emplea como catalizador zumo de naranja, limón, lima, mandarina, pomelo o combinaciones de los mismos.

15 **11.-** Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque se emplea como catalizador trozos de cáscara de cualquier cítrico.

20 **12.-** Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque se emplea como catalizador trozos de cáscara de naranja, limón, lima, mandarina, pomelo o mezclas de los mismos.

**13.-** Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque se emplea como catalizador directamente ácido ascórbico.

25 **14.-** Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque el aislamiento de los productos de la reacción se lleva a cabo mediante la realización de una cabeza con gel de sílice y eliminación del disolvente.

30 **15.-** Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque tras obtener la cabeza, los productos se purifican en columna cromatográfica.

**16.-** Compuestos arilo-heteroarilo o arilo-arilo obtenidos mediante un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 15.



- ②① N.º solicitud: 201331585  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 30.10.2013  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07B37/02** (2006.01)  
**B01J31/02** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	B KONIG et al., Journal American Chemical Society 2012, vol 134, nº 6, págs 2958-2961. "Metal-free, visible-light-mediated direct C-H arylation of heteroarenes with aryl diazonium salts"	1-16
A	Journal American Chemical Society 2010, vol 132, nº 47, págs 16737-16740. "Organocatalysis in cross-coupling: DMDA-catalyzed direct C-H arylation of unactivated benzene"	1-16

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia  
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
13.02.2015

Examinador  
M.P. Fernández Fernández

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07B, B01J

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, ESPACENET, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 13.02.2015

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-16	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-16	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	B KONIG et al., Journal American Chemical Society 2012, vol 134, nº 6, págs 2958-2961. "Metal-free, visible-light-mediated direct C-H arylation of heteroarenes with aryl diazonium salts"	2012
D02	Journal American Chemical Society 2010, vol 132, nº 47, págs 16737-16740. "Organocatalysis in cross-coupling: DMDA-catalyzed direct C-H arylation of unactivated benzene"	2010

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

El objeto de la solicitud, reivindicaciones 1-16, es un procedimiento para la preparación de compuestos del tipo arilo-arilo y arilo-heteroarilo que consiste en:

disolver una sal de diazonio, generada a partir de un derivado de anilina, y un compuesto aromático en un disolvente  
adicionar un catalizador libre de metales y  
aislar el producto de reacción

El procedimiento se caracteriza porque se utiliza como catalizador ácido ascórbico.

El documento D1 divulga una arilación directa de heteroarenes con sales de diazonio aromáticas utilizando como catalizador eosina Y. El documento D2 divulga la arilación de benceno catalizada por DMEDA (dimetiletilén-1,2-diamina) en presencia de t-butoxido de K, en ambos casos se elimina el uso de un catalizador metálico.

No se ha encontrado divulgada en el estado de la técnica la utilización de ácido ascórbico como catalizador, además no sería obvio para un técnico en la materia deducir, a partir del uso como catalizadores de eosina o DMEDA, la posible utilización de ácido ascórbico como catalizador en este tipo de acoplamientos ya que no se aprecia relación entre los catalizadores más próximos del estado de la técnica y el ácido ascórbico.

En consecuencia, se considera que las reivindicaciones 1-16 de la solicitud son nuevas e inventivas, de acuerdo a lo dispuesto en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.