

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 600**

51 Int. Cl.:

C07F 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2010 E 10742535 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2459580**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de bromuro de tri-terc-butilfosfina paladio(I) dímero**

30 Prioridad:

30.07.2009 US 229982 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.12.2013

73 Titular/es:

**JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED
COMPANY (100.0%)
5th Floor 25 Farringdon Street
London EC4A 4AB, GB**

72 Inventor/es:

**COLACOT, THOMAS JOHN;
HOOPER, MARK WILLIAM y
GRASA, GABRIELA ALEXANDRA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 433 600 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

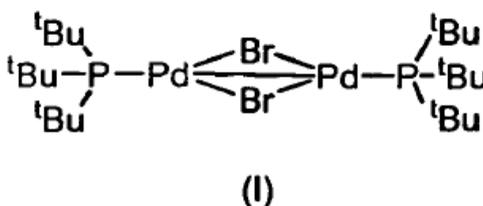
Procedimiento para la preparación de bromuro de tri-terc-butilfosfina paladio(I) dímero.

La presente invención se refiere a la preparación de complejos de metal precioso, en particular un complejo de fosfina paladio.

- 5 El bromuro de tri-terc-butilfosfina paladio(I) dímero $\{[Pd(P^tBu_3)(\mu-Br)]_2\}$ es un catalizador activo para reacciones de acoplamiento cruzado. El bromuro de tri-terc-butilfosfina paladio(I) dímero ha sido preparado por Mingos et al empleando o bien $Pd_2dba_3.C_6H_6$ o bien una combinación $Pd_2dba_3.C_6H_6$ y $Pd(COD)Br_2$ (J. Chem. Soc. Dalton Trans. (1996) 4313 y J. Organomet. Chem. 600 (2000) 198). El propio $Pd_2dba_3.C_6H_6$ se prepara por cristalización de $Pd(dba)_2$ en un volumen grande de C_6H_6 . El $Pd_2dba_3.C_6H_6$ es un catalizador altamente sensible al aire que requiere
- 10 condiciones de alto vacío y baja temperatura para la cristalización.

Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento alternativo para la preparación de complejos de metal precioso, en particular bromuro de tri-terc-butilfosfina paladio(I) dímero.

Por tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un complejo de fórmula (I):



- 15 que comprende las etapas de:

- (a) mezclar $Pd(\text{diolefina})Br_2$ y tBu_3P en un disolvente; y
- (b) añadir un hidróxido alcalino para formar el complejo de fórmula (I).

- El procedimiento de la presente invención no utiliza $Pd_2dba_3.C_6H_6$ como material de partida. Por tanto, se puede evitar la cristalización de $Pd(dba)_2$. Además, se facilita la preparación de $[Pd(P^tBu_3)(\mu-B)]_2$ ya que el complejo no
- 20 llega a contaminarse con ligando dba. El procedimiento de la presente invención resulta por tanto más adecuado para la producción a gran escala.

Con preferencia, el compuesto de $Pd(\text{diolefina})Br_2$ contiene una diolefina cíclica, más preferentemente 2,5-norbornadieno (NBD) o 1,5-ciclooctadieno (COD). Compuestos adecuados de $Pd(\text{diolefina})Br_2$ incluyen por tanto $Pd(COD)Br_2$ y $Pd(NBD)Br_2$. En particular se prefiere $Pd(COD)Br_2$.

- 25 Alternativamente, la diolefina puede ser reemplazada por dos moléculas de una monoolefina. En este caso, la monoolefina puede ser seleccionada del grupo consistente en un alqueno C_{2-10} de cadena lineal, un alqueno C_{2-10} de cadena ramificada, un cicloalqueno C_{5-10} y combinaciones de los mismos. Más preferentemente, la monoolefina es etileno o cicloocteno.

- El compuesto de $Pd(\text{diolefina})Br_2$ y el ligando tBu_3P se mezclan entre sí en un disolvente. El disolvente se puede
- 30 seleccionar del grupo consistente en alcohol C_{1-10} de cadena lineal, ramificada o cíclico, un hidrocarburo aromático C_{6-10} y combinaciones de los mismos. Con preferencia, el disolvente se elige del grupo consistente en metanol, etanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 3-metil-2-butanol, 2-metil-2-butanol, 3-metil-1-butanol, benceno, tolueno y combinaciones de los mismos. Disolventes particularmente preferidos son metanol y tolueno. La concentración de $Pd(\text{diolefina})Br_2$ en el disolvente es con preferencia de 0,05 mol/l a 2,5 mol/l aproximadamente y más
- 35 preferentemente de 0,2 mol/l a 2 mol/l aproximadamente.

- El ligando tBu_3P se puede emplear como un sólido o, más preferentemente, como una solución en un disolvente tal como tolueno o tetrahidrofurano (THF). Se puede emplear cualquier concentración adecuada de tBu_3P en el disolvente, aunque es preferible que la relación molar de $Pd(\text{diolefina})Br_2: ^tBu_3P$ sea de 1:1 aproximadamente. Si se desea, la relación molar de tBu_3P puede encontrarse en un ligero exceso con respecto a la cantidad molar de $Pd(\text{diolefina})Br_2$. Por ejemplo, la cantidad de tBu_3P en la mezcla de reacción puede ser calculada para proporcionar
- 40 un exceso molar de hasta 10% aproximadamente con respecto a la cantidad requerida para la reacción estequiométrica.

En la combinación de Pd(diolefina)Br₂ y ^tBu₃P en el disolvente, los componentes se pueden mezclar en cualquier orden adecuado, aunque preferentemente se añade primero el Pd(diolefina)Br₂ al disolvente, seguido por ^tBu₃P.

5 En una modalidad particularmente preferida de la invención, los disolventes que pueden ser empleados en la etapa (a) pueden comprender al menos una proporción de tolueno. Los presentes inventores han comprobado que la inclusión de una cantidad adecuada de tolueno se traduce en la obtención del complejo de fórmula (I) en una forma más cristalina. A este respecto, el disolvente como el descrito anteriormente para la etapa (a) puede comprender tolueno, o bien el ligando ^tBu₃P puede ser añadido a la mezcla de reacción como una solución en tolueno.

10 Una vez que el compuesto Pd(diolefina)Br₂ y el ligando ^tBu₃P se mezclan entre sí en el disolvente, con preferencia la mezcla de reacción se agita a una temperatura del orden de -10° C a 35° C aproximadamente, preferentemente de -5° C a 30° C aproximadamente. La mezcla puede ser agitada durante un periodo, por ejemplo, preferentemente de 1 min a 3 horas aproximadamente, más preferentemente de 5 min a 2 horas aproximadamente y con suma preferencia de 10 min a 1 hora aproximadamente.

15 Se añade un hidróxido alcalino a la mezcla de Pd(diolefina)Br₂ y ^tBu₃P. Preferentemente, la relación molar de Pd(diolefina)Br₂:hidróxido alcalino es de 1:1 aproximadamente. Si se desea, la cantidad molar del hidróxido alcalino puede encontrarse en un ligero exceso con respecto a la cantidad molar de Pd(diolefina)Br₂. Por ejemplo, la cantidad de hidróxido alcalino a la mezcla de reacción puede ser calculada para proporcionar un exceso molar de hasta 10% aproximadamente con respecto a la cantidad requerida para la reacción estequiométrica.

20 El hidróxido alcalino puede ser hidróxido potásico o hidróxido sódico, con preferencia hidróxido sódico. Según una modalidad, el hidróxido alcalino se añade a la mezcla de reacción como un sólido. Alternativamente, el hidróxido alcalino puede ser disuelto en un alcohol C₁₋₁₀ de cadena lineal, ramificada o cíclico y se añade entonces a la mezcla de reacción como una solución. Alcoholes adecuados metanol, etanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 3-metil-2-butanol, 2-metil-2-butanol, 3-metil-1-butanol o una combinación de los mismos. Con preferencia, el alcohol es metanol. La solución de hidróxido alcalino/alcohol se puede emplear en cualquier concentración adecuada, por ejemplo, del orden de 0,05 mol/l a 3 mol/l aproximadamente, con preferencia de 0,1 mol/l a 2,5 mol/l aproximadamente.

Después de la adición del hidróxido alcalino, preferentemente la mezcla de reacción se agita a una temperatura del orden de -10° C a 35° C aproximadamente, con preferencia de -5° C a 30° C aproximadamente. La mezcla se puede agitar durante un periodo, por ejemplo preferentemente de 1 min a 4 horas aproximadamente, más preferentemente de 5 min a 3,5 horas aproximadamente y con suma preferencia de 10 min a 3 horas aproximadamente.

30 Una vez terminada la reacción, el complejo de fórmula (I) se separa de la mezcla de reacción por cualquier método adecuado que sea dependiente de la forma física del producto. Por ejemplo, cuando se desea recuperar el complejo de fórmula (I) como un sólido, el complejo puede ser precipitado en la mezcla de reacción por la adición de un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol). El complejo puede ser entonces aislado por filtración, decantación o centrifugado. El complejo separado se lava preferentemente con más disolvente y luego se seca. El secado puede ser efectuado empleando métodos adecuados, por ejemplo, a temperaturas del orden de 10-60° C aproximadamente y con preferencia 20-40° C aproximadamente bajo un vacío de 1-30 mbar aproximadamente durante 1 hora aproximadamente a 5 días aproximadamente.

40 Es preferible que todas las etapas en la preparación y aislamiento del complejo de fórmula (I) se lleven a cabo bajo una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón). Además, dado que el complejo de fórmula (I) no es estable en agua, es preferible controlar la cantidad de agua que puede estar presente en cualquiera de los disolventes utilizados. En una modalidad de la invención, por tanto, los disolventes son anhidros.

El procedimiento de la presente invención da lugar a un alto rendimiento y el catalizado obtenido es puro. En consecuencia, según otro aspecto, la presente invención proporciona un complejo de fórmula (I) obtenible de acuerdo con el procedimiento como se ha descrito anteriormente.

45 La invención será ilustrada adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

50 Después de desgasificar tres veces bajo vacío/N₂, se hizo reaccionar Pd(COD)Br₂ (4,4 mol, 1,66 kg) en suspensión en tolueno (2,3 litros) con un equivalente molar de ^tBu₃P (4,5 mol, 909 g neto, 12% p/p en tolueno) a temperatura ambiente durante 30 min. La solución resultante se hizo reaccionar con un equivalente molar de hidróxido sódico NaOH (4,6 mol, 185 g) en solución en MeOH (2,2 litros) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió más metanol (19 litros) para precipitar el producto y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1

hora antes de ser filtrada y lavada bajo condiciones inertes con metanol para proporcionar el producto como un sólido de color verde oscuro. Rendimiento total = 90%. NMR y el análisis elemental indican un producto puro como $[\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})(\mu\text{-Br})_2 (\text{Pd}(\text{I}))]$. Elemental: C = 37,4 (37,0); H = 7,13 (7,0); Br = 20,95 (20,56)

Ejemplo 2

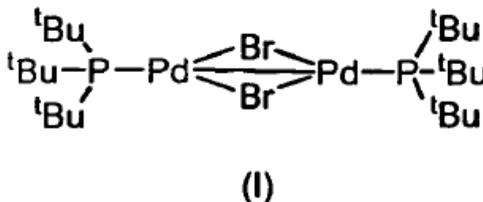
- 5 Después de desgasificar tres veces bajo vacío/ N_2 , se hizo reaccionar $\text{Pd}(\text{COD})\text{Br}_2$ (133 mmol, 50 g) en suspensión en tolueno (70 ml) con un equivalente molar de tBu_3P (135 mmol, 27,3 g neto, 12% p/p en tolueno) a -5°C durante 15 min. La solución resultante se hizo reaccionar con un equivalente molar de hidróxido sódico NaOH (135 mmol, 5,4 g) en solución en MeOH (60 ml) a -5°C durante 30 min. Se añadió más metanol (3,5 litros) para precipitar el producto y la mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 1,5 hora antes de ser filtrada y lavada bajo condiciones inertes con metanol para proporcionar el producto como un sólido de color verde oscuro. Rendimiento total = 85%. NMR y el análisis elemental indican un producto puro como $[\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})(\mu\text{-Br})_2 (\text{Pd}(\text{I}))]$. Elemental: C = 37,03 (37,0); H = 7,65 (7,0); Br = 20,33 (20,56)

Ejemplo 3

- 15 Un matraz de tres cuellos y de 2 litros se cargó con $\text{Pd}(\text{COD})\text{Br}_2$ (133 mmol, 50 g) y se desgasificó tres veces bajo vacío/ N_2 . Se añadieron luego 500 ml de metanol empleando una cánula. Se añadió entonces tBu_3P (135 mmol, 27 g) como una solución al 10% en THF en peso durante un periodo de 15 min. Se obtuvo una mezcla de reacción de color verde. Después de 10-15 min de agitación se añadieron, empleando la técnica de la cánula, 5,4 g de NaOH puro (99,9%) disuelto en 800 ml de MeOH anhidro, desgasificado. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante otros 35 min. El sólido de color verde oscuro se filtró empleando una frita Schlenk bajo condiciones inertes estrictas. El producto se lavó a fondo con 3 x 200 ml de MeOH anhidro bajo nitrógeno o hasta que los lavados resulten esencialmente incoloros. Se secó el sólido bajo vacío durante 6 horas aproximadamente, con el fin de obtener un polvo que fluye libremente (rendimiento: 45 g). Análisis: ^{31}P NMR In C_6D_6 : 87,7 PPM; ^1H NMR: Triplete muy próximo en 1,45 PPM. Elemental: C = 36,2 (37,0); H = 6,88 (7,0); Br = 20,00 (20,56)

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un complejo de fórmula (I):



que comprende las etapas de:

- 5 (a) mezclar Pd(diolefina)Br₂ y tBu₃P en un disolvente; y
 (b) añadir un hidróxido alcalino para formar el complejo de fórmula (I).
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde la diolefina es una diolefina cíclica.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, en donde la diolefina cíclica es 2,5-norbornadieno (NBD) o 1,5-ciclooctadieno (COD).
- 10 4. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde la diolefina comprende dos moléculas de una monoolefina.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en donde la monoolefina se elige del grupo consistente en un alqueno C₂₋₁₀ de cadena lineal, un alqueno C₂₋₁₀ de cadena ramificada, un cicloalqueno C₅₋₁₀ y combinaciones de los mismos.
6. Procedimiento según la reivindicación 4, en donde la monoolefina es etileno o cicloocteno.
- 15 7. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el disolvente se elige del grupo consistente en un alcohol C₁₋₁₀ de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclico, un hidrocarburo aromático C₆₋₁₀ y combinaciones de los mismos.
8. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el disolvente se elige del grupo consiste en metanol, etanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol-3-metil-2-butanol, 2-metil-2-butanol, 3-metil-1-butanol, benceno, tolueno y combinaciones de los mismos.
- 20 9. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el hidróxido alcalino es hidróxido potásico o hidróxido sódico.
10. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde la concentración de Pd(diolefina)Br₂ en el disolvente es de 0,05 mol/l a 2,5 mol/l aproximadamente.
11. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde la relación molar de Pd(diolefina)Br₂:tBu₃P es de 1:1 aproximadamente.
- 25 12. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde la relación molar de Pd(diolefina)Br₂:hidróxido alcalino es de 1:1 aproximadamente.
13. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde la etapa (a) y la etapa (b) se llevan a cabo independientemente a una o más temperaturas entre -10° C y 35° C aproximadamente.