

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 994**

51 Int. Cl.:

C01D 15/00 (2006.01)

C01G 55/00 (2006.01)

C07F 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2011 E 11704845 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 2536662**

54 Título: **Procedimiento para preparar el complejo tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo**

30 Prioridad:

16.02.2010 US 305002 P

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

04.05.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

COLACOT, THOMAS JOHN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 534 994 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 preparar el complejo tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo

La presente invención se refiere a la preparación de un complejo metálico, en particular un cetonato α,β -insaturado de metal precioso.

- 5 Los cetonatos α,β -insaturados de metales preciosos tales como tris(dibencilidenacetona)dipaladio-(cloroformo) (es decir, $\text{Pd}_2\text{dba}_3\cdot\text{CHCl}_3$) se usan en muchos procedimientos químicos como catalizadores o como componentes de sistemas de catalizadores. El tris(dibencilidenacetona)dipaladio-(cloroformo) se fabrica normalmente a partir de cloruro de paladio (II). Por ejemplo, Ukai *et al*, J. Organomet. Chem., 65 (1974), 253-266 describen un procedimiento en dos etapas en el que el $\text{Pd}(\text{dba})_2$ aislado inicialmente se recristaliza en una mezcla de cloroformo y disolventes de éter. Se ha encontrado que este método tiene varias limitaciones cuando se aumenta la escala de la reacción. En primer lugar, puesto que $\text{Pd}(\text{dba})_2$ no es muy soluble en cloroformo, se necesitan grandes cantidades de cloroformo. En segundo lugar, con el fin de minimizar el tiempo de exposición del $\text{Pd}(\text{dba})_2$ al cloroformo caliente, el $\text{Pd}(\text{dba})_2$ se añade habitualmente a cloroformo en ebullición de manera suave y se filtra. Aunque esta etapa es posible a escala de laboratorio, se convierte en un problema creciente cuando se aumenta la escala de la reacción. En tercer lugar, se requiere una gran cantidad de dietil éter para precipitar/cristalizar el producto.

Zhao *et al*, J. Organomet. Chem., 691 (2006) 255 describen la síntesis de un derivado de ferroceno ciclopaladiado heteroanular [$\text{Pd}-\text{Cl}\{\text{C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4\text{CH}_4\text{N}=\text{CH}-\text{C}_4\text{H}_3\text{S}\}(\text{PPh}_3)$].

Milani *et al*, Organometallics, 1997, 16, 5064 describen la síntesis de complejos de paladio (II) bis-quelados dicatiónicos [$\text{Pd}(\text{N}-\text{N})_2\text{X}_2$].

20 Sumario de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento alternativo para la preparación de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-(cloroformo). El procedimiento es conveniente, económico, eficaz y puede llevarse a cabo a gran escala. En algunas realizaciones, pueden obtenerse rendimientos casi cuantitativos de $\text{Pd}_2\text{dba}_3\cdot\text{CHCl}_3$.

- 25 En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un complejo de Pd (II) con un haluro de metal alcalino en al menos un disolvente de alcohol; y

(b) hacer reaccionar el producto de la etapa (a) con una mezcla que comprende dibencilidenacetona, cloroformo y una base inorgánica para formar $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$.

- 30 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ que comprende la etapa de hacer reaccionar $\text{M}_2\text{Pd}(\text{Hal})_4$ con una mezcla que comprende dibencilidenacetona, cloroformo y una base inorgánica para formar $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$, en el que M es un catión de metal alcalino y Hal es un haluro.

Descripción detallada de determinadas realizaciones de la invención

- 35 Tal como se mencionó, un aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un complejo de Pd (II) con una sal de haluro de metal alcalino en al menos un disolvente de alcohol; y

(b) hacer reaccionar el producto de la etapa (a) con una mezcla que comprende dibencilidenacetona, cloroformo y una base inorgánica para formar $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$.

- 40 El complejo de Pd (II) se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en $\text{Pd}(\text{Hal})_2$, $\text{Pd}(\text{diolefina})(\text{Hal})_2$ y $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{Hal})_2$.

El haluro puede ser cloruro, bromuro o yoduro, preferiblemente cloruro o bromuro y más preferiblemente cloruro. Tal como se usa en el presente documento, "haluro" y "Hal" pueden usarse de manera intercambiable.

- 45 Preferiblemente, la diolefina contiene una diolefina cíclica, más preferiblemente 2,5-norbornadieno (NBD) o 1,5-ciclooctadieno (COD). Alternativamente la diolefina cíclica puede sustituirse por o bien dos moléculas de una olefina

tal como etileno o bien dos moléculas de un cicloalqueno C₅₋₁₀.

Los complejos de Pd (II) adecuados incluyen PdCl₂, PdBr₂, Pd(COD)Cl₂, Pd(COD)Br₂, Pd(NBD)Cl₂, Pd(NBD)Br₂, Pd(CH₃CN)₂Cl₂, Pd(CH₃CN)₂Br₂. PdCl₂ es un complejo de Pd (II) particularmente preferido.

5 El haluro de metal alcalino se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en haluro de litio, haluro de sodio, haluro de potasio y una combinación de los mismos. Los haluros de metales alcalinos adecuados incluyen cloruro de litio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, bromuro de litio, bromuro de sodio, bromuro de potasio. El cloruro de litio es un haluro de metal alcalino particularmente preferido. En una realización, el haluro de metal alcalino es anhidro.

10 El complejo de Pd (II) y el haluro de metal alcalino se hacen reaccionar en al menos un disolvente de alcohol. Por "disolvente de alcohol" quiere decirse un alcohol líquido que puede disolver el complejo de Pd (II) para formar disoluciones que están preferiblemente en el intervalo de 0,01 - 1 mo/lar. Los disolventes de alcohol adecuados tienen puntos de ebullición a presión atmosférica (es decir, 1,0135 x 10⁵ Pa) inferiores a aproximadamente 180°C, más preferiblemente inferiores a aproximadamente 160°C e incluso más preferiblemente inferiores a aproximadamente 120°C. Ejemplos preferidos son metanol, etanol, isómeros de propanol (es decir, n-propanol o i-propanol), isómeros de butanol (es decir, 1-butanol, 2-butanol o 2-metil-2-propanol), isómeros de pentanol (por ejemplo, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 2-metil-2-butanol, ciclopentanol), isómeros de hexanol (por ejemplo, 1-hexanol o ciclohexanol). Un disolvente de alcohol particularmente preferido es etanol.

Al combinar el complejo de Pd (II) y el haluro de metal alcalino en el al menos un disolvente de alcohol, los componentes pueden mezclarse en cualquier orden, aunque preferiblemente el complejo de Pd (II) se disuelve en primer lugar en el al menos un alcohol y luego se añade el haluro de metal alcalino.

20 Tras la reacción del complejo de Pd (II) con el haluro de metal alcalino, preferiblemente la mezcla se agita a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 50°C, más preferiblemente de desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 30°C y especialmente a aproximadamente temperatura ambiente (es decir, aproximadamente 25°C). La mezcla puede agitarse durante un periodo, por ejemplo, preferiblemente de 1 minuto a 24 horas. Cuando el complejo de Pd (II) se selecciona del grupo que consiste en Pd(Hal)₂, Pd(diolefina)(Hal)₂ y Pd(CH₃CN)(Hal)₂, se forma un complejo M₂Pd(Hal)₄ (en el que M es un catión de metal alcalino) en un disolvente de alcohol.

30 Si se desea, el producto de la etapa (a) en el al menos un disolvente de alcohol puede usarse directamente en la etapa (b). En este caso, puede ser deseable en primer lugar concentrar parcialmente una disolución del complejo en el al menos un disolvente de alcohol (por ejemplo, mediante métodos de destilación o separación) y/o filtrar la disolución para retirar cualquier material insoluble presente.

Sin embargo, puede ser deseable recuperar el producto de la etapa (a) antes de la etapa (b), en cuyo caso el producto de la etapa (a) puede separarse de la mezcla de reacción mediante cualquier método apropiado que depende de la forma física del producto.

35 El producto de la etapa (a) se hace reaccionar con una mezcla que comprende dibencilidenacetona, cloroformo y una base inorgánica para formar Pd₂(dba)₃.CHCl₃.

El ligando dibencilidenacetona puede usarse en el procedimiento de la invención tal como se obtiene del fabricante o puede purificarse de antemano (por ejemplo, mediante recristalización). Preferiblemente, la dibencilidenacetona está presente en exceso estequiométrico. Preferiblemente, la razón molar de complejo de Pd (II) : dibencilidenacetona es de aproximadamente 2 : 3,05 a aproximadamente 2 : 3,25 y más preferiblemente de aproximadamente 2 : 3,20.

40 El cloroformo está presente *in situ* durante la formación del complejo de Pd₂(dba)₃ y puede actuar como disolvente, así como reactivo. Por tanto, puede usarse cualquier cantidad adecuada de cloroformo.

La base inorgánica puede ser una base inorgánica débil tal como un acetato de metal alcalino. Los ejemplos adecuados de acetatos de metal alcalino incluyen acetato de litio, acetato de sodio y acetato de potasio. El acetato de sodio es una base inorgánica particularmente preferida.

45 En una realización preferida, la mezcla que comprende dibencilidenacetona, cloroformo y la base inorgánica puede comprender además al menos un alcohol. Los alcoholes adecuados serán generalmente similares a los mencionados previamente en lo anterior en relación con la etapa (a). En una realización, el alcohol es etanol.

50 En una realización de la invención, el producto de la etapa (a) se añade en una porción a la mezcla que comprende dibencilidenacetona, cloroformo y una base inorgánica. Sin embargo, en una realización particularmente preferida de la invención, el producto de la etapa (a) se añade a la mezcla que comprende dibencilidenacetona, cloroformo y una base inorgánica a lo largo de un periodo de tiempo de hasta aproximadamente 60 minutos y más preferiblemente de

hasta aproximadamente 30 minutos.

La reacción de la etapa (b) se lleva a cabo preferiblemente a una o más temperaturas entre aproximadamente 49°C y aproximadamente 53°C. Aunque la temperatura de reacción puede ser menor de aproximadamente 49°C, se ha encontrado que la dibencilidenacetona no se disuelve completamente en disolución con el resultado de que la reacción para formar el complejo $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ deseado puede no llegar a completarse. Cuando la temperatura de reacción es superior a aproximadamente 53°C, el complejo $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ puede experimentar reducción para producir metal paladio. Aunque se ha facilitado el intervalo de temperatura como de entre aproximadamente 49°C y aproximadamente 53°C, pueden ser aceptables ligeras variaciones (por ejemplo, 0,5°C) por debajo de aproximadamente 49°C y por encima de aproximadamente 53°C sin afectar adversamente a la reacción.

- 5
- 10 Cuando el producto de la etapa (a) se añade a lo largo de un periodo de tiempo, es deseable mantener la temperatura de reacción entre aproximadamente 49°C y aproximadamente 53°C. Sin desear limitarse por la teoría, se cree que esto impide que precipite la dibencilidenacetona de la mezcla de reacción debido a la disminución de la temperatura de la mezcla de reacción cuando se añade el producto de la etapa (a). Puesto que la dibencilidenacetona no se redisolverá rápidamente, la estequiometría de la reacción no se verá afectada
- 15 adversamente, ni siquiera si la temperatura de reacción volviese a una temperatura de entre aproximadamente 49°C y aproximadamente 53°C.

En una realización alternativa, el producto de la etapa (a) puede añadirse a la mezcla que comprende la dibencilidenacetona, el cloroformo y la base inorgánica y calentarse la reacción hasta entre aproximadamente 49°C y aproximadamente 53°C.

- 20 La mezcla puede removerse o agitarse durante un periodo, por ejemplo, preferiblemente de 1 minuto a 3 horas, más preferiblemente de 2 minutos a 1,5 horas y lo más preferiblemente de 2,5 minutos a 1 hora.

Los reactantes pueden añadirse en cualquier orden adecuado, pero en un procedimiento preferido de la invención el ligando dibencilidenacetona se pone en un recipiente de reacción, junto con el cloroformo, la base inorgánica y un alcohol (si se usa), se calienta y luego se añade el producto de la etapa (a).

- 25 La etapa (a) y/o la etapa (b) se llevan a cabo preferiblemente bajo una atmósfera inerte, tal como bajo nitrógeno o argón. Si el producto de la etapa (a) está en disolución antes de la etapa (b), la disolución puede desgasificarse antes de su reacción con la mezcla que comprende dibencilidenacetona, cloroformo y la base inorgánica.

En una realización, la mezcla de reacción puede enfriarse hasta temperatura ambiente (es decir, aproximadamente 25°C) y la mezcla de reacción removerse o agitarse durante este tiempo.

- 30 El producto de complejo $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ puede recuperarse directamente mediante filtración, decantación o centrifugación. Si se desea, una proporción del cloroformo y cualquier cantidad de alcohol (si está presente) puede evaporarse antes de la recuperación del complejo.

- 35 Como quiera que se recupere el complejo, el complejo separado se lava preferiblemente una o más veces con agua y, si se desea, alcohol y luego se seca. El complejo puede combinarse entonces con una cantidad adicional de alcohol y cloroformo, volver a filtrarse, lavarse con alcohol y secarse. El secado puede realizarse usando métodos conocidos, por ejemplo a temperaturas en el intervalo de 10-60°C y preferiblemente de 20-40°C a vacío de 1-30 mbar durante de 1 hora a 5 días. Si se desea, el complejo puede recristalizarse.

- 40 El complejo $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ puede prepararse a cualquier escala deseada. Por ejemplo, se ha encontrado que el procedimiento mencionado anteriormente puede ampliarse a escala de manera fiable para preparar más de 500 g de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ que comprende la etapa de hacer reaccionar $\text{M}_2\text{Pd}(\text{Hal})_4$ con una mezcla que comprende dibencilidenacetona, cloroformo y una base inorgánica para formar $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$, en el que M es un catión de metal alcalino (por ejemplo Li^+ , Na^+ o K^+) y Hal es un haluro.

- 45 Las bases inorgánicas adecuadas, así como las condiciones de reacción y aislamiento serán generalmente similares a las mencionadas previamente en lo anterior.

La invención se describirá adicionalmente en los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo

General

5 Se obtuvieron dicloruro de paladio y acetato de sodio anhidro de Johnson Matthey. Se obtuvo cloruro de litio de Alfa Aesar. Se obtuvo dibencilidenacetona (dba) de Espirit, R.U. (Wychem Limited). Se obtuvo cloroformo (al 99,9% A.C.S., calidad para HPLC) de Aldrich. Se registraron los espectros de IR en un instrumento de FT-IR Nicolet 360 como mezcla de $\text{KBr-Pd}_2(\text{dba})_3\text{-CHCl}_3$ usando el modo de reflexión.

Preparación de disolución de Li_2PdCl_4

Se añadieron dicloruro de paladio (200,2 g), cloruro de litio (108 g) y etanol (5400 ml) juntos bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la disolución de Li_2PdCl_4 y se lavaron los componentes insolubles con etanol (50-100 ml).

10 Preparación de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-CHCl}_3$

Se añadieron dibencilidenacetona (414,3 g, razón molar de 3,20), etanol (8360 ml), CHCl_3 (2250 ml) y acetato de sodio (720,4 g) juntos bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó la disolución.

15 Se desgasificó la disolución de Li_2PdCl_4 bajo nitrógeno y se añadió a la disolución de dba a lo largo de un periodo de 30 minutos a una temperatura de 50,6-53,2°C. Se mantuvieron las condiciones de reacción durante una hora más tras la adición de la disolución de Li_2PdCl_4 y se mantuvo la temperatura a 50,9-52,3°C.

20 Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante este tiempo. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó sobre el filtro el producto con agua desionizada (3000 ml) y se secó a vacío bajo nitrógeno durante 30 minutos. Se obtuvo un sólido de color púrpura negruzco que contenía cierta cantidad visible de acetato de sodio blanco. Se combinó el sólido con agua desionizada (11000 ml). Se agitó la disolución durante 15 minutos bajo nitrógeno y se filtró. Se lavó sobre el filtro el sólido de color púrpura negruzco con agua desionizada (1500 ml) y etanol (1500 ml). Se secó a vacío el sólido durante 30 minutos bajo nitrógeno.

25 Se combinó el sólido con etanol (1800 ml) y CHCl_3 (900 ml) y se agitó la disolución. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó sobre el filtro con etanol (50 ml). Se secó a vacío el sólido durante una hora bajo nitrógeno. Se puso el producto en una bandeja de vidrio y se secó a vacío durante 16 horas a 25-35°C y una presión de -15 pulgadas de Hg hasta peso constante para obtener el producto del título (97,76%; punto de fusión de 125-130°C).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$, que comprende las etapas de:
 - (a) hacer reaccionar un complejo de Pd (II) con un haluro de metal alcalino en al menos un disolvente de alcohol; y
 - (b) hacer reaccionar el producto de la etapa (a) con una mezcla que comprende dibencilidenacetona, cloroformo y una base inorgánica para formar $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el complejo de Pd (II) se selecciona del grupo que consiste en $\text{Pd}(\text{Hal})_2$, $\text{Pd}(\text{diolefina})(\text{Hal})_2$ y $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{Hal})_2$.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el haluro de metal alcalino se selecciona del grupo que consiste en haluro de litio, haluro de sodio, haluro de potasio y una combinación de los mismos.
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el haluro de metal alcalino es cloruro de litio.
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el al menos un disolvente de alcohol tiene un punto de ebullición inferior a 180°C a presión atmosférica.
6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura de desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 50°C .
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el producto de la etapa (a) se recupera antes de la etapa (b) o el producto de la etapa (a) se usa directamente en la etapa (b).
8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la razón molar de complejo de Pd (II) : dibencilidenacetona es de aproximadamente 2 : 3,05 a aproximadamente 2 : 3,25.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la razón molar de complejo de Pd (II) : dibencilidenacetona es de aproximadamente 2 : 3,20.
10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la base inorgánica es un acetato de metal alcalino.
11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el producto de la etapa (a) se añade a la mezcla que comprende dibencilidenacetona, cloroformo y una base inorgánica a lo largo de un periodo de tiempo de hasta aproximadamente 60 minutos.
12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa (b) se lleva a cabo a una o más temperaturas entre aproximadamente 49°C y aproximadamente 53°C .
13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla que comprende dibencilidenacetona, cloroformo y una base inorgánica comprende además al menos un alcohol.
14. Procedimiento para la preparación de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ que comprende la etapa de hacer reaccionar $\text{M}_2\text{Pd}(\text{Hal})_4$ con una mezcla que comprende dibencilidenacetona, cloroformo y una base inorgánica para formar $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$, en el que M es un catión de metal alcalino y Hal es un haluro.