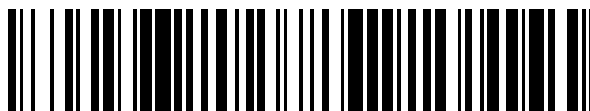


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 038**

51 Int. Cl.:

C07F 15/00 (2006.01)

C07F 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.01.2010** **PCT/GB2010/050035**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.11.2010** **WO10128316**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2010** **E 10700450 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017** **EP 2427468**

54 Título: **Preparación de un complejo metálico**

30 Prioridad:

06.05.2009 US 175942 P

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

31.10.2017

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;
GRASA, GABRIELA ALEXANDRA y
LI, HONGBO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 640 038 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

Preparación de un complejo metálico

La presente invención se refiere a la preparación de complejos metálicos, en particular, complejos de Pd(0).

5 En las dos últimas décadas, la tecnología de acoplamiento cruzado catalizada por paladio ha emergido como una de las herramientas más potentes en la síntesis orgánica, tanto en la academia como en la industria. Aunque Pd(II) o Pd(0) junto con un ligando pueden facilitar la catálisis de acoplamiento cruzado, está bien establecido que $L_nPd(0)$ (L_n = número de ligandos) es la especie catalítica activa en el ciclo. Sin embargo, durante la etapa inicial de reducir Pd(II) a Pd(0), parece haber una carencia de estudios cuidadosos para la comprensión del mecanismo.

10 Existe un interés creciente en el uso de complejos de $Pd(0)(R_3P)_2$ preformados como catalizadores, en lugar de generar el catalizador *in situ*, ya que evita el manejo de ligandos de fosfina pirofóricos o sensibles al aire, elimina los períodos de inducción y reduce los productos secundarios no deseados o a veces no hay reacción (Grasa, GA, Colacot, T. J. Org. Lett., 2007, 9, 5489). Sin embargo, no hay muchos ejemplos de catalizadores de $Pd(0)(R_3P)_2$ disponibles comercialmente hoy en día, ya que su síntesis y escalado son tediosos. En la literatura se describen algunos métodos para la síntesis de compuestos $Pd(0)(R_3P)_2$. El método que usa $Pd(\eta^3-C_3H_5)(\eta^5-C_5H_5)$ como precursor (Yoshida, T.; Otsuka, S. Inorg. Synth., 1990, 28, 113) experimenta a menudo inestabilidad y volatilidad (Norton, DM, Mitchell, EA, Botros, NR, Jessop, PG, Baird, MC. J. Org. Chem., 2009, 74, 6674); mientras que la ruta que implica $Pd_2(dba)_3$ (Hartwig, J.F. Organometallics 1995, 14, 3030) a menudo requiere recristalización, que utiliza gran cantidad de disolvente en condiciones criogénicas, por lo tanto, difícil de escalar. Más recientemente, se reporta $Pd(\eta^3-1-PhC_3H_4)(\eta^5-C_5H_5)$ (Norton, DM, Mitchell, EA, Botros, NR, Jessop, PG, Baird, MCJ Org. Chem., 74, 6674) como un nuevo precursor para sintetizar $L_2Pd(0)$ *in situ*, aunque su escalabilidad para la producción industrial es aún desconocida.

25 El documento US4196135 describe la preparación de $Pd[(o-tol)_3]_2$. Sin embargo, este método no se pudo reproducir. El principal subproducto era un material insoluble negro, típico del paladio reducido y del complejo de paladio(II) de partida. Hartwig et al. no fueron capaces de reproducir esta síntesis incluso cambiando las condiciones de reacción (Hartwig, J.F. Organometallics 1995, 14, 3030). El documento US3799961 describe la preparación de $Pd(Ph_3P)_4$.

Sumario de la invención

30 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento alternativo para la preparación de complejos de metal Pd(0). El proceso es general, seguro y eficiente y puede llevarse a cabo a escala industrial. Además, el procedimiento puede emplear precursores estables al aire, de bajo costo y fácilmente disponibles, y en algunas realizaciones se pueden obtener rendimientos casi cuantitativos de los complejos.

En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un complejo de $Pd(0)L_n$, en el que L es un ligando y n es 2, que comprende las etapas de:

a. hacer reaccionar un complejo de Pd(II) en al menos un disolvente con una base y un ligando L; y

35 b. si es necesario, añadir una base adicional, opcionalmente en al menos un disolvente, para formar el complejo de $Pd(0)L_n$;

en el que al menos uno de los disolventes en las etapas a y b son independientemente iguales o diferentes y en donde el complejo de Pd(II) se selecciona del grupo que consiste en $Pd(olefina)_x(Hal)_2$, $Pd(Hal)_2$ y $M_2Pd(Hal)_4$, en el que,

cada Hal es independientemente un haluro,

40 M es un catión,

x es 1 o 2,

y en donde,

cuando x = 1, la olefina es una diolefina,

cuando x = 2, la olefina es una monoolefina.

45 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un complejo de $Pd(0)L_n$, en el que L es un ligando y n es 3 o 4, que comprende las etapas de:

a. hacer reaccionar un complejo de Pd(II) en al menos un disolvente con una base y un ligando L; y

b. si es necesario, añadir una base adicional, opcionalmente en al menos un disolvente, para formar el complejo de $Pd(0)L_n$;

en el que al menos uno de los disolventes en las etapas a y b son independientemente iguales o diferentes y en donde el complejo de Pd(II) se selecciona del grupo que consiste en Pd(olefina)_x(Hal)₂ y M₂Pd(Hal)₄,

en donde,

cada Hal es independientemente un haluro,

5 M es un catión,

x es independientemente 1 o 2,

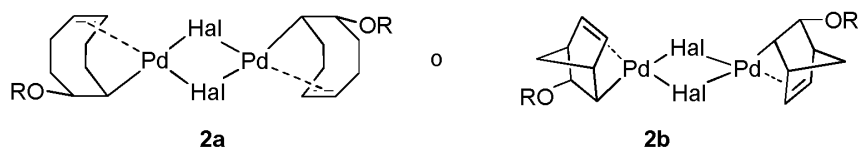
y en donde,

cuando x = 1, la olefina es una diolefina,

cuando x = 2, la olefina es una monoolefina.

10 En otro aspecto más, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un complejo L₂Pd(H)(Hal) que comprende las etapas de:

a'. opcionalmente preparar un complejo de Pd(II) de fórmula 2a o 2b:



15 que comprende hacer reaccionar Pd(diolefina)(Hal)₂ con una base en (i) hidróxido en agua, (ii) un alcóxido en disolvente, o (iii) hidróxido en un alcohol ROH, opcionalmente en al menos un disolvente,

en donde,

cada Hal es independientemente un haluro;

cada R es independientemente H o un grupo alquilo C1-15 lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido; y

la diolefina es ciclooctadieno o norbornadieno; y

20 b'. hacer reaccionar el complejo de Pd(II) de fórmula 2a o 2b con el ligando L y, si se requiere, al menos un disolvente, para formar el complejo de L₂Pd(H)(Hal),

en donde,

al menos uno de los disolventes de las etapas a' y b' son independientemente iguales o diferentes.

En otro aspecto más, la invención proporciona un complejo de Pd(0)L₂ que es [t-Bu₂(p-PhMe₂N)P]₂Pd.

25 Descripción de las figuras

La Figura 1 es la estructura cristalográfica de rayos X de di-μ-bromo[(1,4,5-η)-8-metoxi-4-cicloocten-1-il]dipaladio, 9Br.

La Figura 2 es la estructura cristalográfica de rayos X de (Cy₃P)₂Pd(H)Br.

Descripción detallada de ciertas realizaciones de la invención

30 Tal como se ha mencionado, un aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de un complejo de Pd(0)L_n, en el que L es un ligando y n es 2, que comprende las etapas de:

a. hacer reaccionar un complejo de Pd(II) en al menos un disolvente con una base y un ligando L; y

b. si es necesario, añadir una base adicional, opcionalmente en al menos un disolvente, para formar el complejo de Pd(0)L_n;

35 en el que al menos uno de los disolventes en las etapas a y b son independientemente iguales o diferentes y en donde el complejo de Pd(II) se selecciona del grupo que consiste en Pd(olefina)_x(Hal)₂, Pd(Hal)₂ y M₂Pd(Hal)₄,

en donde,

cada Hal es independientemente un haluro,

M es un catión,

x es 1 o 2,

y en donde,

cuando x = 1, la olefina es una diolefina,

5 cuando x = 2, la olefina es una monoolefina.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un complejo de $\text{Pd}(0)\text{L}_n$, en el que L es un ligando y n es 3 o 4, que comprende las etapas de:

a. hacer reaccionar un complejo de Pd(II) en al menos un disolvente con una base y un ligando L; y

10 b. si es necesario, añadir una base adicional, opcionalmente en al menos un disolvente, para formar el complejo de $\text{Pd}(0)\text{L}_n$;

en el que al menos uno de los disolventes en las etapas a y b son independientemente iguales o diferentes y en donde el complejo de Pd(II) se selecciona del grupo que consiste en $\text{Pd}(\text{olefina})_x(\text{Hal})_2$ y $\text{M}_2\text{Pd}(\text{Hal})_4$,

en donde,

cada Hal es independientemente un haluro,

15 M es un catión,

x es independientemente 1 o 2,

y en donde,

cuando x = 1, la olefina es una diolefina,

cuando x = 2, la olefina es una monoolefina.

20 n puede ser 2 o 4. Los complejos de $\text{Pd}(0)\text{L}_n$ son por lo tanto $\text{Pd}(0)\text{L}_2$ y $\text{Pd}(0)\text{L}_4$.

Cuando n = 2, el complejo de Pd(II) es preferiblemente $\text{Pd}(\text{olefina})_x(\text{Hal})_2$, $\text{Pd}(\text{Hal})_2$ o $\text{M}_2\text{Pd}(\text{Hal})_4$, especialmente $\text{Pd}(\text{olefina})_x(\text{Hal})_2$.

25 Preferiblemente, la diolefina contiene una diolefina cíclica, más preferiblemente 2,5-norbornadieno (NBD) o 1,5-ciclooctadieno (COD). Alternativamente, la diolefina cíclica puede ser reemplazada por dos moléculas de una olefina tal como etileno o dos moléculas de un cicloalqueno C_{5-10} .

El haluro puede ser cloruro, bromuro o yoduro, preferiblemente cloruro o bromuro. Como se usa en la presente memoria, "haluro" y "Hal" pueden usarse indistintamente.

El catión M puede ser un catión de metal alcalino (por ejemplo, Na^+ o K^+) o un catión de ion amonio (NH_4^+).

30 El complejo de $\text{M}_2\text{Pd}(\text{Hal})_4$ puede prepararse *in situ* haciendo reaccionar un complejo de $\text{Pd}(\text{Hal})_2$ con una sal de metal alcalino o una sal de amonio. Preferiblemente, la sal es un haluro de metal alcalino (tal como NaCl, NaBr, KCl o KBr) o una sal de haluro de amonio (tal como NH_4Cl o NH_4Br). Ejemplos de complejos de $\text{M}_2\text{Pd}(\text{Hal})_4$ formados por consiguiente son $\text{Na}_2\text{Pd}(\text{Hal})_4$, $\text{K}_2\text{Pd}(\text{Hal})_4$ y $(\text{NH}_4)_2\text{Pd}(\text{Hal})_4$. La ventaja de preparar un complejo de $\text{M}_2\text{Pd}(\text{Hal})_4$ *in situ* es que un complejo de este tipo es usualmente más soluble y más reactivo que $\text{Pd}(\text{Hal})_2$.

35 Los complejos de Pd(II) adecuados incluyen PdCl_2 (por ejemplo, una sal de PdCl_2 o una solución de PdCl_2), PdBBr_2 , complejos de $\text{Pd}(\text{diolefina})(\text{haluro})_2$ tales como $\text{Pd}(\text{COD})\text{Br}_2$, $\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{NBD})\text{Br}_2$, $\text{Pd}(\text{NBD})\text{Cl}_2$, complejos de $\text{Pd}(\text{monofosfina})_2(\text{Hal})_2$ tales como complejos de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ y $\text{M}_2\text{Pd}(\text{Hal})_4$ tales como Na_2PdCl_4 , K_2PdCl_4 o $(\text{NH}_4)_2\text{PdCl}_4$.

40 El complejo de Pd(II) está presente en al menos un disolvente y puede estar en forma de una suspensión o solución. El disolvente utilizado puede ser cualquier disolvente adecuado y puede seleccionarse entre disolventes próticos, disolventes apróticos o combinaciones de los mismos. Ejemplos de disolventes próticos son agua o alcoholes (tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, t-butanol o alcohol bencílico). Ejemplos de disolventes apróticos son disolventes aromáticos (tales como tolueno o benceno), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), dioxano, metil-terc-butil-éter (MTBE) o éter dietílico), cetonas (tales como acetona), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo), nitrilos (tales como acetonitrilo), amidas (por ejemplo, dimetilformamida (DMF), N-metil-pirrolidina (NMP) o dimetilacetamida (DMAc)) o alcanos (tales como isómeros de pentano, hexano o heptano).
45 Los disolventes particularmente preferidos son agua, alcoholes y/o disolventes aromáticos, especialmente agua, metanol, etanol y/o tolueno.

La base puede ser un hidróxido, alcóxido, carbonato, acetato o fosfato y preferiblemente, hidróxido o alcóxido.

Los hidróxidos adecuados incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio) o hidróxidos de tetraalquilamonio. Los hidróxidos preferidos son hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de tetrabutilamonio.

- 5 Alcóxidos adecuados incluyen alcóxidos de metal alcalino (por ejemplo, alcóxido de litio, alcóxido de sodio o alcóxido de potasio) o alcóxidos de tetraalquilamonio. Un alcóxido preferido es metóxido de sodio.

- 10 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal, ramificada o cíclica, opcionalmente sustituido, preferiblemente de 1 a 15 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C_1 - C_{15} incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo y similares. El término "alcóxido" debe interpretarse en consecuencia.

Los carbonatos adecuados incluyen carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato de sodio o carbonato de potasio). Un carbonato preferido es carbonato de sodio.

- 15 Fosfatos adecuados incluyen fosfatos de metales alcalinos (por ejemplo, fosfatos de litio, fosfatos de sodio o fosfatos de potasio). Un fosfato preferido es fosfato de sodio.

Los acetatos adecuados incluyen acetatos de metal alcalino (por ejemplo, acetatos de litio, acetatos de sodio o acetatos de potasio). Un acetato preferido es acetato de sodio.

La base está preferiblemente presente en cantidades estequiométrica o en exceso en el complejo de Pd(II).

- 20 La base se puede añadir a la mezcla de reacción como una solución en al menos un disolvente. Los disolventes adecuados serán generalmente similares a los anteriormente mencionados en relación con el complejo de Pd(II). Cuando el disolvente es un disolvente prótico, el disolvente puede ser agua, un alcohol o una combinación de los mismos. Son particularmente preferidos el metanol y/o el agua. En una realización, al menos un disolvente comprende un disolvente prótico cuando la base es un hidróxido, carbonato, fosfato o acetato.

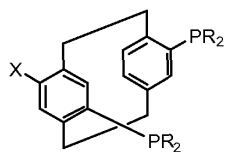
- 25 Cuando el disolvente es aprótico, se prefieren disolventes aromáticos, en particular tolueno. En una realización, el disolvente es un disolvente aprótico cuando la base es un alcóxido.

- 30 Cuando el complejo de Pd(II) es Pd(diolefina)(haluro)₂, se ha descubierto que se forma un dímero de Pd(II) como un compuesto intermedio en la reacción del Pd(diolefina)(haluro)₂ con una base en un disolvente. Es posible aislar el dímero de Pd(II) usando métodos conocidos por un experto en la técnica antes de hacer reaccionar el complejo con el ligando L (si se desea). Alternativamente, también es posible añadir una solución del ligando L directamente a la solución del dímero de Pd(II).

Cuando la base es un hidróxido en agua, los inventores creen que el dímero de Pd(II) formado es un dímero de Pd(II) (hidroxil-olefina). Cuando la base es un alcóxido o hidróxido en alcohol, los inventores creen que el dímero de Pd(II) formado es un dímero de Pd(II) (alcoxi-olefina).

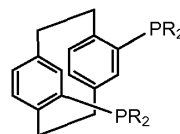
- 35 El ligando L puede ser un compuesto de fósforo. Puede utilizarse cualquier compuesto de fósforo adecuado capaz de formar una interacción ligando-metal con el átomo de Pd. En el ligando, cada átomo de fósforo está unido covalentemente a 3 átomos de carbono (fosfinas terciarias) o a z heteroátomos y 3-z átomos de carbono, siendo z = 1, 2 o 3. Preferiblemente, el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en N y O.

- 40 El ligando de fósforo puede ser monodentado, por ejemplo, PPh_3 o bidentado. El ligando puede ser quiral o aquiral, aunque en muchos casos se prefiere que el ligando de fósforo sea quiral. Se ha descrito una variedad de ligandos de fósforo quiral y se dispone de revisiones, por ejemplo, véase W. Tang y X. Zhang, Chem Rev. 2003, 103, 3029 - 3070 y J.C. Carretero, Angew. Chem. Int. Ed., 2006, 45, 7674-7715. Los ligandos de fósforo que se pueden usar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a los siguientes tipos estructurales:

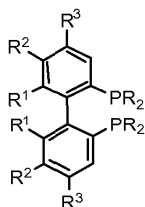


PARAFOS
X = grupo funcional
R = arilo, alquilo

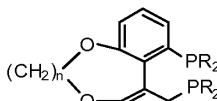
incluyendo X = H:



FANEFOS

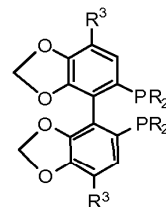


Bifenilo Sustituido:
R = arilo y alquilo
R¹ = alquilo, alcoxi
R² = H, alquilo, alcoxi, haluro
R³ = H, alquilo

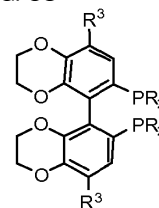


TUNAFOS C_n

incluyendo:



SEGPOS



SINFOS

R¹ = OMe: **BIFEP**

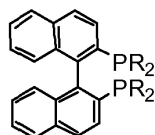
R¹ = OMe, R² = Cl: Cl, MeO **BIFEP**

R¹ y R³ = Me, R² = OMe: **BIMOP**

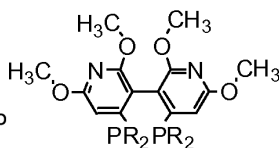
R¹ = Me: **BIFEMP**

R¹ y R³ = Me: **TETRAFEMP**

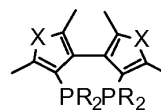
R¹, R² y R³ = Me: **HEXAFEMP**



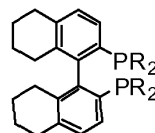
BINAP, R = arilo y alquilo



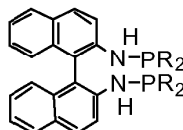
P-FOS
R = arilo, alquilo



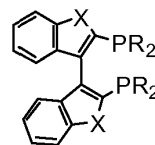
TMBITOP
R = arilo, alquilo
X = O, S, N



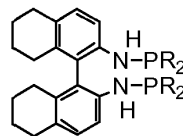
H⁸-BINAP, R = arilo y alquilo



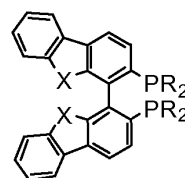
BINAM-P, R = arilo, alquilo y Oarilo, Oalquilo



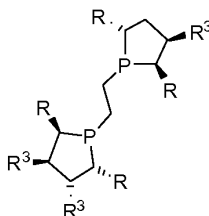
BITANAP
R = arilo, alquilo
X = O, S, N



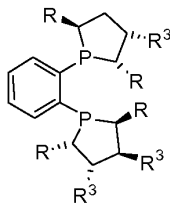
H⁸-BINAM-P, R = arilo, alquilo y Oarilo, Oalquilo



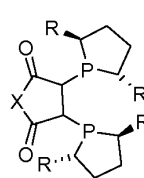
R = arilo, alquilo
X = O **BIBFUP**
X = NH o S



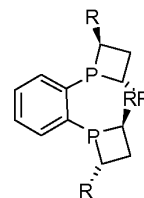
Tipo BPE
R = alquilo, arilo, CH₂OR²
R³ = H o OR²
R² = alquilo

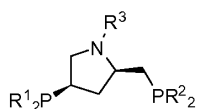


Tipo DUFOS
R = alquilo, CH₂OR²
R³ = H o OR²
R² = alquilo



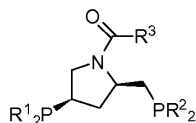
Tipo Malfos
X = O, NR





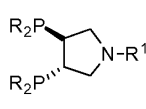
BPPM

R¹ = alquilo, arilo
R² = alquilo, arilo
R³ = alquilo sustituido



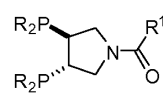
BPPM amida

R¹ = alquilo, arilo
R² = alquilo, arilo
R³ = alquilo, arilo, OR⁴, NR⁴₂
R⁴ = alquilo, arilo



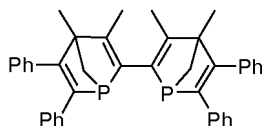
DEGFOS

R = arilo
R¹ = alquilo (sustituido)
R² = alquilo, arilo

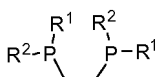


DEGFOS amida

R = arilo
R¹ = alquilo, arilo, OR², NR²₂
R² = alquilo, arilo

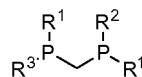


BIPNOR



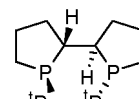
DIPAMP

R¹ = fenilo
R² = 4-MeO-fenilo

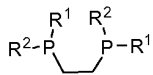


TCFP

R¹ = R² = terc-Bu
R³ = Me

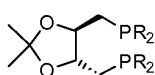


TANGFOS



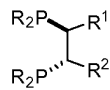
MINIFOS

R¹ diferente de R²
R¹, R² alquilo o arilo



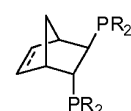
DIOP

R = alquilo, arilo

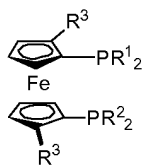


QUIRAFOS

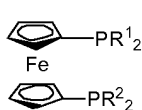
R¹ = R² alquilo
PROFOS
R² = alquilo R¹ = H



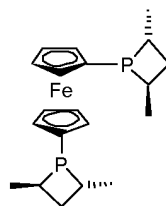
(Re)-Norfos
R = alquilo, arilo



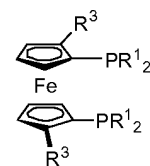
incluyendo



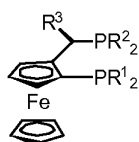
DIPFC: R¹ = R² = sec Pr
DCyPFC: R¹ = R² = Cy



Me - FERROTANO

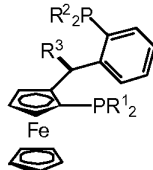


FERROFOS
R¹ = alquilo, arilo
R³ = 3-pentilo



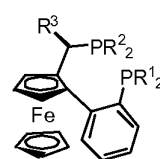
JOSIFOS

R¹ = alquilo, arilo
R² = alquilo, arilo
R³ = alquilo, arilo



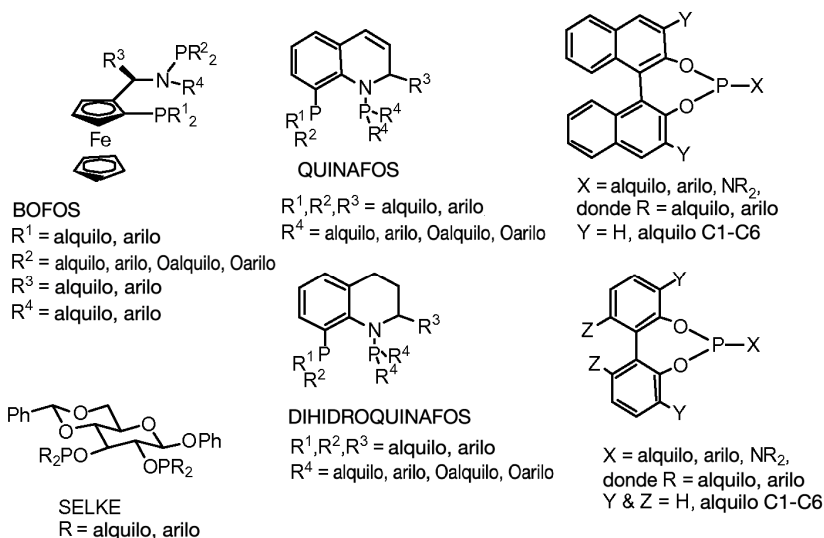
TANIAFOS

R¹ = alquilo, arilo
R² = alquilo, arilo
R³ = alquilo



WALFOS

R¹ = alquilo, arilo
R² = alquilo, arilo



En las estructuras anteriores -PR₂ puede ser -P(alquilo)₂ en la que alquilo es preferiblemente alquilo C₁-C₁₀, -P(arilo)₂ donde arilo incluye fenilo y naftilo que puede estar sustituido o no sustituido o -P(O-alquilo)₂ y -P(O-arilo)₂ con alquilo y arilo como se ha definido anteriormente. -PR₂ es preferiblemente -P(arilo)₂ donde arilo incluye fenilo, tolilo, xililo o anisilo o -P(O-arilo)₂. Si -PR₂ es -P(O-arilo)₂, los grupos O-arilo más preferidos son aquellos basados en 1,1'-bifenol y 1,1'-binaftol quiral o aquiral sustituido. Alternativamente, los grupos R en el átomo de P pueden estar unidos como parte de una estructura cíclica.

Los grupos sustituyentes pueden estar presentes en los sustituyentes alquilo o arilo en los ligandos de fósforo. Tales grupos sustituyentes son típicamente grupos alquilo C₁₋₆ ramificados o lineales tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo y ciclohexilo.

Los ligandos de fósforo se utilizan preferiblemente en su forma de enantiómero único. Estos ligandos de fósforo están generalmente disponibles comercialmente y su preparación es conocida. Por ejemplo, la preparación de ligandos de PARAFOSE se presenta en el documento WO 04/111065, la preparación de ligandos de Bofoz en los documentos WO 02/26750 y US6906212, la preparación de ligandos de QUINAFOS en el documento US6720281, la preparación de ligandos de H⁸-BinamP en el documento US5919981 y la preparación de ligandos de dihidroquinafos en el documento WO 2008/041029.

Los ligandos de fósforo preferidos incluyen fenil-di-t-butilfosfina, 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-t-butilfosfino)ferroceno, trifenilfosfina, triciclohexilfosfina, tri(terc-butil)fosfina, tris(p-tolil)fosfina, tris(o-tolil)fosfina, tris(p-metoxifenil)fosfina, di-terc-butil-neopentilfosfina, tris(p-trifluorometilfenil)fosfina, tris(2,4,6-trimetoxifenil)fosfina, tris(2,4,6-trimetil)fosfina, tris(2,6-dimetilfenil)fosfina, 1-adamantil-di-t-butilfosfina, bencildi-1-adamantilfosfina, butildi-1-adamantilfosfina, ciclohexildi-t-butilfosfina, ciclohexil-difenilfosfina, 2-di-t-butilfosfino-1,1'-binaftilo, 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo, 2-di-t-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-di-t-butilfosfino-2'-metilbifenilo, 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo, 2-di-t-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri-i-propilbifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 2-di-t-ciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-di-t-ciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo, 2-di-ciclohexilfosfino-2'-metilbifenilo, 2-difenilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, (4-dimetil-aminofenil)(terc-butil)₂-fosfina, 1,2-bis(di-terc-butilfosfinometil)benceno, 1,3-bis(di-terc-butilfosfinometil)propano, 1,2-bis(di-fenilfosfino-metil)benceno, 1,2-bis(di-fenilfosfino)etano, 1,2-bis(difenilfosfino)propano, 1,2-bis(di-fenilfosfino) butano, 1,1'-bis(di-fenilfosfino)ferroceno, N-(2-metoxifenil)-2-(di-t-butilfosfino)pirrol, 1-(2-metoxifenil)-2-(di-ciclohexilfosfino)pirrol, N-fenil-2-(di-t-butilfosfino)indol, N-fenil-2-(di-t-butilfosfino)pirrol, N-fenil-2-(diciclohexilfosfino)indol, N-fenil-2-(di-ciclohexilfosfino)pirrol o 1-(2,4,6-trimetilfenil)-2-(diciclohexilfosfino)imidazol. Se prefieren particularmente trifenilfosfina, tributilfosfina, 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-t-butilfosfino)ferroceno, triciclohexilfosfina, tris(o-tolil)fosfina, di-terc-butil-neopentilfosfina, fenil-di-t-butilfosfina o (4-dimetil-aminofenil)(terc-butil)₂-fosfina.

El ligando puede estar presente en una cantidad estequiométrica o en exceso con respecto al complejo de Pd(II), preferiblemente en cantidades estequiométricas. Cuando se utilizan cantidades estequiométricas, la metodología no requiere el uso de ligandos costosos en exceso (tales como fosfinas) como sacrificio de agentes reductores y por lo tanto hace que el proceso sea altamente eficiente y económico en átomos para la producción comercial.

El ligando L se puede añadir a la mezcla de reacción como una solución en al menos un disolvente. Los disolventes adecuados serán generalmente similares a los anteriormente mencionados en relación con el complejo de Pd(II). Se prefieren alcoholes, disolventes aromáticos y/o cetonas, especialmente metanol, etanol, tolueno y acetona.

Los disolventes que pueden usarse en las etapas a y b pueden ser iguales o diferentes. En una realización, los disolventes pueden ser un solo disolvente prático (tal como metanol o agua) o una combinación de disolventes

próticos (por ejemplo, agua, etanol y/o metanol). Alternativamente, los disolventes pueden ser una combinación de disolventes apróticos y próticos (tales como tolueno, acetona, metanol, etanol y/o agua).

Si se desea, la etapa a y/o la etapa b pueden llevarse a cabo bajo una atmósfera inerte, tal como bajo atmósfera de nitrógeno o argón. Preferiblemente, el ligando L se hace reaccionar bajo una atmósfera inerte.

- 5 Los reactivos se pueden añadir en cualquier orden adecuado, pero en un procedimiento preferido de la invención, el
ligando L junto con un disolvente (si se utiliza) se añaden a una mezcla de reacción del complejo de Pd(II) en al
menos un disolvente y la base en un disolvente (si se utiliza). Este orden de etapas prepara deseablemente
complejos de Pd(0)L₂. En otro procedimiento preferido de la invención, la base junto con un disolvente (si se utiliza)
se añaden a una mezcla de reacción del complejo de Pd(II) en al menos un disolvente y el ligando L en un
10 disolvente (si se usa). Este orden de etapas prepara deseablemente los complejos de Pd(0)L₂ o Pd(0)L₄.

En una realización, cuando $n = 2$, el complejo de $\text{Pd}(0)\text{L}_n$ preparado se selecciona del grupo que consiste en:

- 15
- $[\text{t-Bu}_2\text{PhP}]_2\text{Pd}$;
 - $[\text{t-Bu}_2(\text{p-PhMe}_2\text{N})\text{P}]_2\text{Pd}$;
 - $[\text{Cy}_3\text{P}]_2\text{Pd}$;
 - $[\text{t-Bu}_3\text{P}]_2\text{Pd}$;
 - $[\text{P}(\text{C}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{Ph}_5)(\text{t-Bu})_2]_2\text{Pd}$;
 - $[(\text{o-tol})_3\text{P}]_2\text{Pd}$;
 - $[\text{t-Bu}_2(\text{neopentil})\text{P}]_2\text{Pd}$; y

En una realización, cuando $n = 4$, el complejo de $\text{Pd}(0)\text{L}_n$ preparado es $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$.

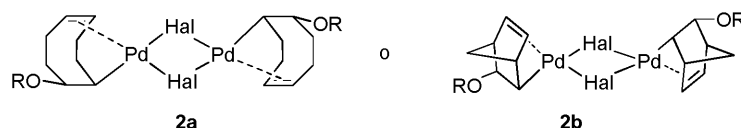
- 20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un complejo de Pd(0)L₂ que es Pd[(4-dimetil-aminofenil)(terc-butil)fosfina]₂.

El procedimiento de la invención se puede llevar a cabo preferiblemente a una o más temperaturas en el intervalo de aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 120°C, más preferiblemente de aproximadamente -5°C hasta aproximadamente 80°C. Se prefiere que la temperatura se mantenga por debajo de la temperatura de descomposición y, por tanto, cuando se sabe que el complejo de Pd(II), los productos intermedios Pd(II) y/o los complejos de Pd(0)L_n se descomponen dentro de los intervalos de temperatura dados anteriormente, la temperatura debe mantenerse por debajo de la temperatura de descomposición.

La reacción puede llevarse a cabo durante un período de aproximadamente varios minutos hasta aproximadamente 24 horas, pero normalmente se completa en aproximadamente 10 horas. Al finalizar, el complejo de $\text{Pd(0)}\text{L}_n$ se separa de la mezcla de reacción por cualquier método apropiado que depende de la forma física del producto. Cuando el complejo de $\text{Pd(0)}\text{L}_n$ es un sólido, por ejemplo, el complejo puede ser filtrado del sobrenadante, opcionalmente lavado y secado. El secado se puede realizar usando métodos conocidos, por ejemplo, a temperaturas en el intervalo de 10-60°C y preferiblemente de 20-40°C a un vacío de 1-30 mbar durante 1 hora a 5 días. Si se desea, el complejo puede recristalizarse.

- 35 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un complejo de $L_2Pd(H)(Hal)$ que comprende las etapas de:

a'. opcionalmente preparar un complejo de Pd(II) de fórmula 2a o 2b:



- 40 que comprende hacer reaccionar $\text{Pd}(\text{dolefina})(\text{Hal})_2$ con (i) hidróxido en agua, (ii) un alcóxido en disolvente, o (iii) hidróxido en un alcohol ROH, opcionalmente en al menos un disolvente, en donde,

cada Hal es independientemente un haluro:

cada R es independientemente H o un grupo alquilo C₁₋₁₅ lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido; y

la diolefina es ciclooctadieno o norbornadieno; y

b'. hacer reaccionar el complejo de Pd(II) de fórmula 2a o 2b con el ligando L y, si se requiere, al menos un disolvente, para formar el complejo de $L_2Pd(H)(Hal)$,

en donde,

al menos uno de los disolventes de las etapas a' y b' es independientemente igual o diferente.

- 5 Las bases, disolventes, ligandos adecuados, así como las condiciones de reacción y de aislamiento serán generalmente similares a los previamente mencionados más arriba.

El procedimiento es ventajoso ya que los inventores no conocen ningún método eficiente sintéticamente viable para acceder a los complejos de tipo $L_2Pd(H)(Hal)$.

En una realización, el proceso comprende además la etapa de:

- 10 c'. hacer reaccionar el complejo de $L_2Pd(H)(Hal)$ para formar un complejo de $Pd(0)L_n$ en el que n es 2, 3 o 4.

Cuando la etapa a' no se lleva a cabo o el complejo de Pd(II) de fórmula 2a o 2b se aísla antes de llevar a cabo la etapa b', la etapa c' puede requerir la adición de una base adicional para formar el complejo de $Pd(0)L_n$. Sin embargo, cuando se realiza la etapa a' y el complejo de fórmula 2a o 2b se prepara *in situ*, no será necesaria ninguna base adicional, ya que puede haber suficiente base restante de la etapa a'.

- 15 Los complejos obtenidos por los métodos de la presente invención son puros y pueden contener subproductos muy bajos o nulos. En algunas realizaciones, los complejos de la presente invención tienen una pureza $\geq 80\%$, en algunas realizaciones $\geq 85\%$, en algunas realizaciones $\geq 90\%$, en algunas realizaciones $\geq 95\%$, en algunas realizaciones $\geq 98\%$, en algunas realizaciones $\geq 99\%$, en algunas realizaciones $\geq 99,9\%$.

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

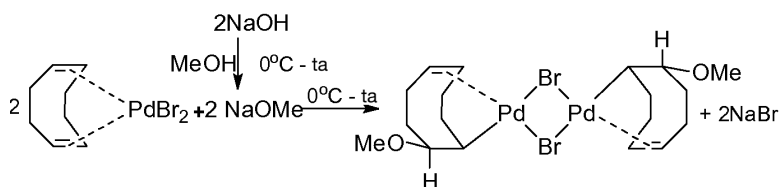
20 Ejemplos

Todos los disolventes y reactivos se adquirieron de fuentes comerciales (por ejemplo, Alfa Aesar) y se usaron tal como se recibieron. Todos los ligandos o precursores de metales preciosos se obtuvieron de Johnson Matthey Catalysis & Chiral Technologies o Alfa Aesar. Todas las reacciones se realizaron en atmósfera inerte con la línea de Schlenk junto con una caja de guantes de vacío. Los espectros de RMN 1H , ^{13}C y ^{31}P se registraron en un espectrómetro Bruker-400 MHz a temperatura ambiente en C_6D_6 (Alfa Aesar). Los análisis elementales de todos los compuestos se realizaron en Robertson Microlit Laboratories Inc., 29 Samson Ave., Madison, NJ -07940.

- 25 Se obtuvieron cristales individuales de di- μ -bromo[(1,4,5- η)-8-metoxi-4-cicloocten-1-il]dipaladio, 9Br y $(Cy_3P)_2Pd(H)Br$ por difusión lenta a partir de metanol/tolueno y se determinaron las estructuras mediante análisis de rayos X en la Universidad de Delaware, utilizando el difractor de rayos X de CCD de APEX Bruker-AXS equipado con un colimador de monocapa. Los datos cristalográficos se depositaron en el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge con los números de depósito, CCDC 752566 y CCDC 752565, respectivamente.

30 Ejemplo 1

Síntesis de Di- μ -bromo[(1,4,5- η)-8-metoxi-4-cicloocten-1-il] dipaladio, 9Br



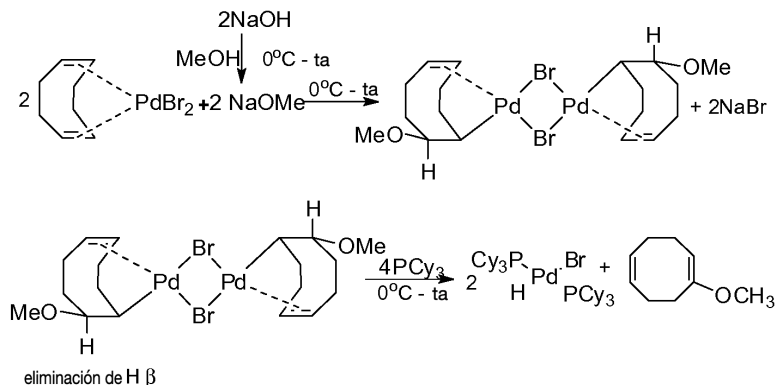
- 35 Se añadió una solución de NaOH en 1 mL de metanol (1,5 mmol, 0,06 g) a $Pd(COD)Br_2$ (1,3 mmol, 0,5 g) suspendido en 2 mL de tolueno a $0^\circ C$. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a $0^\circ C$ y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío, se lavó con 1 mL de metanol frío y se secó al alto vacío para obtener el producto del título con un rendimiento del 92% (sólido blanquecino, 0,4 g). RMN 1H (C_6D_6): δ (ppm) 5,83 (m, 2H), 5,64 (m, 2H), 4,11 (b, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,12 (s, 6H), 1,40 - 2,20 (m, 16H). RMN ^{13}C (C_6D_6): δ (ppm) 107,9, 102,9, 81,6, 56,2, 53,4, 34,8, 31,1, 27,9, 26,5. Análisis elemental: $C_{18}H_{30}Pd_2Br_2O_2$; Calculado: C, 33,21, H, 4,64; Encontrado: C, 33,08, H, 4,58.

40 La estructura cristalográfica de rayos X del compuesto del título se presenta en la Figura 1. Los elipsoides térmicos se muestran al 50% de probabilidad (se omitieron los átomos de hidrógeno para mayor claridad). Distancias de enlace seleccionadas (Å) y ángulos (grados): C1-C2, 1,373 (9); C5-C6, 1,512 (9); Pd-C6, 2,062 (7); Pd-Br, 2,644 (1); Br-Pd-Br, 88,55 (2); C1-Pd-C6, 281,1 (3).

La estructura molecular del dímero de organopaladio revela la oxidación del paladio de la COD a través del ataque nucleofílico del anión MeO^- en uno de sus dobles enlaces. La longitud C1-C2 de 1,373 Å es típica de un doble enlace C=C, mientras que la distancia C5-C6 (1,512 Å) indica claramente un enlace C-C sencillo. La distancia Pd-C6 es 2,062 Å, típica de un enlace δ de Pd-C.

5 Ejemplo 2

Síntesis de $(\text{Cy}_3\text{P})_2\text{Pd}(\text{H})\text{Br}$



Se añadió una solución de NaOH en metanol (2,7 mmol, 0,11 g, 1,5 mL de MeOH) a $\text{Pd}(\text{COD})\text{Br}_2$ (2,7 mmol, 1 g) suspendido en 3,5 mL de tolueno a 0°C. La solución resultante se hizo reaccionar a continuación con triciclohexilfosfina (Cy_3P) (5,4 mmol, 1,4 g) en 10 mL de tolueno bajo atmósfera de N_2 a 0°C durante 2 h. A esta solución se le añadieron 20 mL de metanol para precipitar el producto, que se filtró a continuación, se lavó con metanol (3 x 10 mL) y se secó a alto vacío para obtener 1,7 g del producto como un sólido blanco con un rendimiento del 85%. RMN ^1H (C_6D_6): δ (ppm) 2,39 (t, 6H), 2,24 (d, 12H), 1,83 (m, 30H), 1,38 (m, 18H), -13,06 (1H). RMN ^{31}P (C_6D_6): δ (ppm) 41,9 (s). Análisis elemental: $\text{C}_{36}\text{H}_{67}\text{BrP}_2\text{Pd}$; Calculado: C, 57,79; H, 9,03; Br, 10,68; Encontrado: C, 57,83; H, 8,91; Br, 10,32.

La estructura cristalográfica de rayos X del compuesto del título se presenta en la Figura 2. Los elipsoides térmicos se muestran con una probabilidad del 50% (se omitieron los átomos de hidrógeno para mayor claridad). Distancias de unión seleccionadas (Å) y ángulos (grados): Pd-Br, 2,532 (1); Pd-P1, 2,308 (1); P1-Pd-P2, 163,38 (2); P1-Pd-Br, 98,43 (5).

20 Ejemplo 3

Aislamiento de metoxi-ciclooctadieno

El filtrado del procedimiento anterior para sintetizar $(\text{Cy}_3\text{P})_2\text{Pd}(\text{H})\text{Br}$ se evaporó a sequedad y se extrajo el residuo con 20 mL de pentano. El disolvente se evaporó y el producto se secó a alto vacío para proporcionar el producto del título con un rendimiento del 81% (aceite amarillo, 0,3 g). Se encontró que este aceite era una mezcla de dos isómeros estructurales: 1-metoxi-1,5-ciclooctadieno y 6-metoxi-1,4-ciclooctadieno con una relación de 76:24 por RMN. RMN ^1H (C_6D_6): 1-metoxi-1,5-ciclooctadieno δ (ppm) 5,69 (m, 2H), 4,60 (t, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,2-2,6 (m, 8H). 6-metoxi-1,4-ciclooctadieno RMN ^1H (C_6D_6): δ (ppm) 6,06 (b, 1H), 5,85 (b, 1H), 5,60-5,70 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 1,2 - 2,37 (m, 6H). Análisis elemental: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$; Calculado: C, 78,21; H, 10,21. Encontrado: C, 78,05; H, 10,09. GC-MS: $m/z = 138,3$

30 Complejos de $\text{Pd}(0)\text{L}_2$

Ejemplo 4

$\text{Pd}[\text{P}(\text{t-Butil})_3]_2$

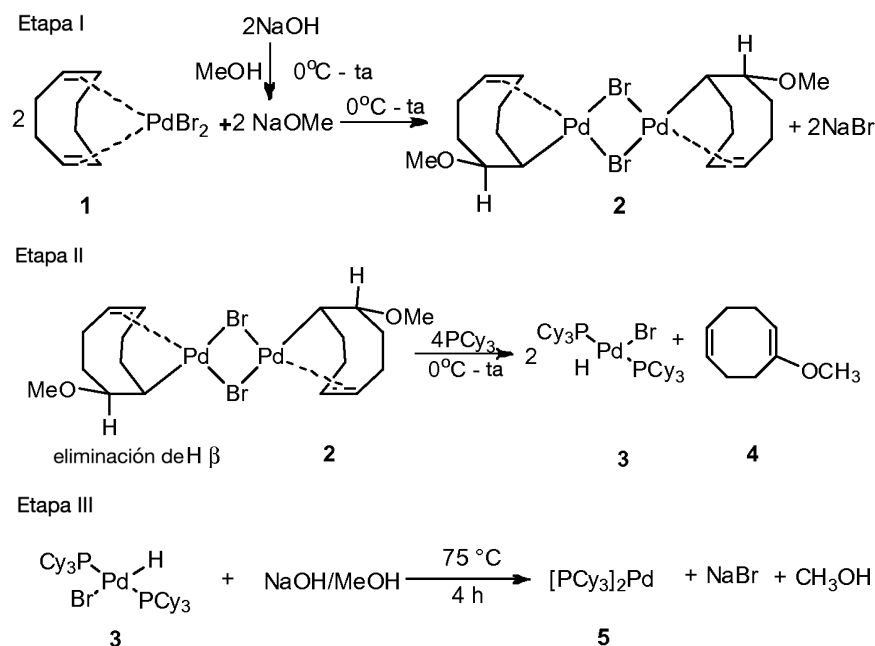
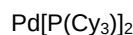
Se hizo reaccionar la suspensión de $\text{Pd}(\text{COD})\text{Br}_2$ en tolueno con 2 equivalentes molares de hidróxido de sodio NaOH a -5°C en solución de metanol, después se hizo reaccionar la solución resultante con 2 equivalentes molares de tri(t-butil)fosfina en tolueno bajo atmósfera de N_2 a -5°C durante 0,5 h. Se añadió más metanol y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora para precipitar el producto antes de filtrar, se lavó con metanol para producir el producto como un sólido cristalino blanco brillante. Rendimiento total = 95%; la RMN y el ensayo elemental indican un producto puro como $\text{Pd}[\text{P}(\text{t-Butil})_3]_2$. RMN ^1H (C_6D_6): δ (ppm) 1,59 (t, 54H). RMN ^{31}P (C_6D_6): δ 86,5 (s). Análisis elemental: $\text{C}_{24}\text{H}_{54}\text{P}_2\text{Pd}$; Calculado: C, 56,40%; H, 10,65%; P, 12,12%; Encontrado: C, 56,39%; H, 10,88%; P, 11,85%.

Ejemplo 5

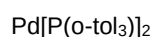
Se hizo reaccionar dicloruro de ciclooctadieno de paladio $\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2$ en suspensión en agua con 4 equivalentes molares de hidróxido de sodio en solución acuosa a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se hizo reaccionar la suspensión resultante con 2 equivalentes molares de $\text{t-Bu}_3\text{P} \cdot \text{HBF}_4$ a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 durante 3 h. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó para producir el producto como un sólido blanquecino. Rendimiento total del 85%. La RMN indicó un producto puro como $\text{Pd}[\text{t-Bu}_3\text{P}]_2$ ($\text{Pd}(0)$).

Ejemplo 6

Se hizo reaccionar la suspensión de $\text{Pd}(\text{COD})\text{Br}_2$ en tolueno con 2 equivalentes molares de hidróxido de sodio NaOH a -5°C en solución de metanol, después se hizo reaccionar la solución resultante con 2 equivalentes molares de Q-Phos en tolueno a -5°C bajo atmósfera de N_2 durante 2 h. Se añadieron tres equivalentes molares más de NaOH en solución de metanol y la mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C durante 6 h. Se añadió más metanol para precipitar el producto y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de filtrar, se lavó con metanol para producir el producto como un sólido rosado brillante. Rendimiento total = 95%. La RMN y el ensayo elemental indican un producto puro como $\text{Pd}[\text{Q-Phos}]_2$ ($\text{Pd}(0)$). RMN ^1H (THF-d8): δ (ppm) 0,82 (d, 36H), 4,50 (s ancho, 4H), 4,75 (s ancho, 4H), 6,82 - 7,13 (m, 50H). RMN ^{31}P (THF-d8): δ (ppm) 59,0 (s). Análisis elemental: $\text{C}_{96}\text{H}_{94}\text{Fe}_2\text{P}_2\text{Pd}$; Calculado: C, 75,47; H, 6,20; P 4,05; Encontrado: C, 74,96; H, 6,31; P, 3,81. El análisis es coherente con los datos de la literatura (Mann, G., Shelby, Q, Roy, A.H., Hartwig, J.F. Organometallics, 2003, 22, 2775).

Ejemplo 7

Se hizo reaccionar la suspensión de $\text{Pd}(\text{COD})\text{Br}_2$ en tolueno con 4 equivalentes molares de hidróxido de sodio NaOH a -5°C en solución de metanol, después se hizo reaccionar la solución resultante con 2 equivalentes molares de triciclohexilfosfina (PCy_3) en tolueno bajo atmósfera de N_2 a -5°C durante 0,5 h y a temperatura ambiente durante 0,5 h, luego se calentó a 75°C durante 4 h. Se añadió más metanol para precipitar el producto antes de filtrar, se lavó con metanol para producir el producto como un sólido blanco. Rendimiento total = 85%. La RMN y el ensayo elemental indican un producto puro como $\text{Pd}[\text{P}(\text{Cy}_3)]_2$ ($\text{Pd}(0)$). RMN ^1H (C_6D_6): δ (ppm) 2,34 (d, 12H), 1,95 (m, 18H), 1,80 (m, 18H), 1,39 (m, 18H). RMN ^{31}P (C_6D_6): δ (ppm) 39,2 (s). Análisis elemental: $\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{P}_2\text{Pd}$; Calculado: C, 64,80; H, 9,97; P, 9,28; Encontrado: C, 64,98; H, 9,83; P, 8,98.

Ejemplo 8

Se hizo reaccionar la suspensión de dibromuro de ciclooctadieno $\text{Pd}(\text{COD})\text{Br}_2$ en tolueno con 2 equivalentes molares de hidróxido sódico NaOH a -5°C en solución metanólica, se hizo reaccionar después la solución resultante con 2 equivalentes molares de tris(orto-tolil)fosfina $\text{P}(\text{o-tol}_3)$ en tolueno a -5°C bajo atmósfera de N_2 durante 2 h. Se añadió más metanol para precipitar el producto y la mezcla de reacción se agitó durante la noche antes de filtrar, se lavó con tolueno y metanol para producir el producto como sólido amarillo brillante. Rendimiento total = 91%. El ensayo elemental indicó un producto puro como $\text{Pd}[\text{P}(\text{o-tol}_3)]_2$ ($\text{Pd}(0)$). RMN ^1H (C_6D_6): δ (ppm) 7,20 (m, 18H), 6,91 (m, 6H), 3,09 (s, 18H), RMN ^{31}P (C_6D_6) δ (ppm) -7,3 (s). Análisis elemental: $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{P}_2\text{Pd}$; Calculado: C, 70,54; H, 5,92; P, 8,66; Encontrado: C, 70,41; H, 5,93; P, 8,59. El análisis es consistente con los datos de la literatura (Paul, F., Patt, J., Hartwig, J.F. *Organometallics* 1995, 14, 3030).

10 Ejemplo 9

$\text{Pd}[\text{DtBNpP}]_2$ (DtBNpP = di-t-butil-neopentilfosfina)

La suspensión de dibromuro de ciclooctadieno de paladio $\text{Pd}(\text{COD})\text{Br}_2$ en metanol se hizo reaccionar con 2 equivalentes molares de hidróxido de sodio a -5°C en solución de metanol. La suspensión resultante se hizo reaccionar a continuación con 2 equivalentes molares de di-t-butil-neopentilfosfina (DtBNpP) en metanol a -5°C bajo atmósfera de N_2 durante 2 h, se filtró, se lavó con metanol para producir el producto en forma de un sólido blancuzco. Rendimiento total = 85%. La RMN y el ensayo elemental indican un producto puro como $\text{Pd}[\text{DtBNpP}]_2$ ($\text{Pd}(0)$). RMN ^1H (C_6D_6): δ (ppm) 1,5 (s ancho, 22H), 1,44 (t, 36H) RMN ^{31}P (C_6D_6): δ 45,5 (s). Análisis elemental: $\text{C}_{26}\text{H}_{58}\text{P}_2\text{Pd}$; Calculado: C, 57,93; H, 10,84; Encontrado: C, 58,02; H, 10,80.

Ejemplo 10

20 $\text{Pd}[(4\text{-dimetil-aminofenil}) (\text{terc-butil})_2\text{-fosfina}]_2$

Se hizo reaccionar la suspensión de dibromuro de ciclooctadieno de paladio $\text{Pd}(\text{COD})\text{Br}_2$ en tolueno con 3 equivalentes molares de hidróxido de sodio NaOH a -5°C en solución metanólica, se hizo reaccionar después la solución resultante con 2 equivalentes molares de [(4-dimetilaminofenil)(terc-butil) $_2$ -fosfina en tolueno bajo atmósfera de N_2 a -5°C durante 0,5 h y a temperatura ambiente durante 0,5 h, luego se calentó a 60°C durante 0,5 h. Se añadió más metanol para precipitar el producto antes de filtrar, se lavó con metanol para producir el producto como un sólido blanquecino. Rendimiento total = 85%. La RMN y el ensayo elemental indican un producto puro como $\text{Pd}[(4\text{-dimetil-aminofenil})(\text{t-butil})_2\text{P}]_2$ ($\text{Pd}(0)$). RMN ^1H (C_6D_6): δ (ppm) 8,57 (b, 4H), 6,74 (d, 4H), 2,61 (s, 12H), 1,76 (36H). RMN ^{31}P (C_6D_6): δ 64,5 (s). Análisis elemental: $\text{C}_{32}\text{H}_{56}\text{P}_2\text{N}_2\text{Pd}$; Calculado: C, 60,32; H, 8,86; P, 9,72; N, 4,40; Encontrado: C, 60,04; H, 8,77; P, 9,60; N, 4,40.

30 Ejemplo 11

$\text{Pd}[\text{Ph}(\text{t-Bu})_2\text{P}]_2$

La suspensión de dibromuro de ciclooctadieno de paladio $\text{Pd}(\text{COD})\text{Br}_2$ en metanol se hizo reaccionar con 3 equivalentes molares de hidróxido de sodio a -5°C en solución de metanol. La suspensión resultante se hizo reaccionar a continuación con 2 equivalentes molares de fenil-di-t-butilfosfina $\text{Ph}(\text{t-Bu})_2\text{P}$ en metanol a -5°C bajo atmósfera de N_2 durante 4 h antes de filtración, se lavó con metanol para producir el producto como un sólido blanquecino. Rendimiento total = 95%. La RMN y el ensayo elemental indican un producto puro como $\text{Pd}[\text{Ph}(\text{t-Bu})_2\text{P}]_2$ ($\text{Pd}(0)$). RMN ^1H (C_6D_6): δ (ppm) 8,58 (b, 4H), 7,29 (m, 6H), 1,56 (t, 36H). RMN ^{31}P (C_6D_6): δ (ppm) 67,6 (s). Análisis elemental: $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{P}_2\text{Pd}$; Calculado: C, 61,03; H, 8,41; P, 11,24; Encontrado: C, 60,58; H, 8,56; P, 10,95.

Complejos de $\text{Pd}(0)\text{L}_4$

40 Ejemplo 12

$\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$

Se hizo reaccionar dicloruro de trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio, $\text{trans-(PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ en una suspensión de tolueno con 2 equivalentes molares de trifenilfosfina (PPh_3) y 2 equivalentes molares de hidróxido de sodio en solución metanólica a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 durante 2 h. Se añadió más metanol para precipitar el producto antes de filtrar, se lavó con metanol para producir el producto como un sólido amarillo brillante. Rendimiento total 75%. La RMN indicó un producto puro como $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ ($\text{Pd}(0)$).

Ejemplo 13

$\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$

Se hizo reaccionar dicloruro de ciclooctadieno de paladio $\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2$ en una suspensión de metanol con 2 equivalentes molares de hidróxido de potasio en solución de metanol a temperatura ambiente durante 0,5 h. La suspensión resultante se hizo reaccionar luego con 2 equivalentes molares de PPh_3 a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 durante 2 h. El producto se filtró, se lavó con agua y metanol para producir el producto como un

sólido amarillo brillante. Rendimiento total del 93%. La RMN y el ensayo elemental indicaron un producto puro como $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ ($\text{Pd}(0)$).

Ejemplo 14

$\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$

- 5 Se mezcló una solución acuosa de dicloruro de paladio (0,21 kg de solución de $\text{Pd}/1$ kg) con etanol y se hizo reaccionar con 4 equivalentes molares de PPh_3 en etanol a temperatura ambiente durante 0,5 h. La suspensión resultante se hizo reaccionar con 5,5 equivalentes molares de hidróxido de potasio (25% p/p en H_2O) y se agitó la suspensión amarilla resultante a 70°C bajo atmósfera de N_2 durante 3 h, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente, filtración, lavando con H_2O /etanol al 10%, H_2O , y etanol, y secando para producir el producto como un sólido amarillo brillante. Rendimiento total 82%. La RMN indicó un producto puro como $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ ($\text{Pd}(0)$).

Ejemplo 15

$\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$

- 15 Se hizo reaccionar dicloruro de paladio PdCl_2 con 2 equivalentes molares de NH_4Cl en metanol a 60°C durante 1,5 h. La suspensión resultante se hizo reaccionar con 4 equivalentes molares de PPh_3 en tolueno a 60°C durante 10 min. La suspensión amarilla se hizo reaccionar con 2 equivalentes molares de solución de $[\text{Bu}_4\text{N}]\text{OH}$ (50% p/p en H_2O) a 60°C bajo atmósfera de N_2 durante 1 h, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente, filtración, lavado con metanol, H_2O y metanol y secado para producir el producto como un sólido amarillo brillante. Rendimiento total 66%. La RMN indicó un producto puro como $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ ($\text{Pd}(0)$).

Ejemplo 16

20 $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$

- 25 Se mezcló una solución acuosa de dicloruro de paladio (0,21 kg de $\text{Pd}/1$ kg de solución) con metanol y se hizo reaccionar con 4 equivalentes molares de PPh_3 en tolueno a 60°C durante 10 min. La suspensión amarilla se hizo reaccionar con 5,5 equivalentes molares de solución de $[\text{Bu}_4\text{N}]\text{OH}$ (50% p/p en H_2O) a 60°C bajo atmósfera de N_2 durante 2 h, seguido de más adición de metanol para precipitar el producto, enfriamiento a temperatura ambiente, filtración, lavado con metanol y secado para producir el producto como un sólido amarillo brillante. Rendimiento total del 85%. La RMN y el ensayo elemental indicaron un producto puro como $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ ($\text{Pd}(0)$).

Ejemplo 17

$\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$

- 30 El dicloruro de paladio PdCl_2 se hizo reaccionar con 2 equivalentes molares de KCl en metanol a 60°C durante 1,5 horas. La suspensión resultante se hizo reaccionar con 4 equivalentes molares de PPh_3 en tolueno a 60°C durante 10 min. La suspensión amarilla se hizo reaccionar con 2 equivalentes molares de solución de KOH en metanol a 60°C bajo atmósfera de N_2 durante 3 h, seguido de adición de metanol, enfriamiento a temperatura ambiente, filtración, lavado con H_2O /metanol al 20% y secado para producir el producto como un sólido amarillo brillante. Rendimiento total 89%. La RMN indicó un producto puro como $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ ($\text{Pd}(0)$).

Ejemplo 18

$\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$

- 40 Se hizo reaccionar dicloruro de paladio PdCl_2 con 2 equivalentes molares de NaBr en EtOH a 60°C durante 1,5 horas. La suspensión resultante se hizo reaccionar con 4 equivalentes molares de PPh_3 en tolueno a 60°C durante 1 h. La suspensión amarilla se hizo reaccionar con 2 equivalentes molares de solución de KOH en metanol a 60°C bajo atmósfera de N_2 durante 3 h, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente, adición de H_2O , filtración, lavado con $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ al 30% y EtOH y secado para producir el producto como un sólido amarillo brillante. Rendimiento total del 80%. La RMN indicó un producto puro como $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ ($\text{Pd}(0)$).

Ejemplo 19

$\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$

- 45 Se mezcló una solución acuosa de dicloruro de paladio (0,21 kg de $\text{Pd}/1$ kg de solución) con metanol y se hizo reaccionar con 4 equivalentes molares de PPh_3 en acetona a 60°C durante 1 h. La suspensión resultante se hizo reaccionar con 5,5 equivalentes molares de hidróxido de potasio (25% p/p en H_2O) y la suspensión amarilla resultante se agitó a 60°C bajo atmósfera de N_2 durante 1 h, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente, filtración, lavando con H_2O /metanol al 30%, H_2O , y metanol y secado para producir el producto como un sólido amarillo brillante. Rendimiento total del 80%. La RMN indicó un producto puro como $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ ($\text{Pd}(0)$).

50

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un complejo de $\text{Pd}(0)\text{L}_n$, en el que L es un ligando y n es 2, que comprende las etapas de:
 - a. hacer reaccionar un complejo de $\text{Pd}(\text{II})$ en al menos un disolvente con una base y un ligando L; y
 - 5 b. si es necesario, añadir una base adicional, opcionalmente en al menos un disolvente, para formar el complejo de $\text{Pd}(0)\text{L}_n$;
 en el que al menos uno de los disolventes en las etapas a y b son independientemente iguales o diferentes y en donde el complejo de $\text{Pd}(\text{II})$ se selecciona del grupo que consiste en $\text{Pd}(\text{olefina})_x(\text{Hal})_2$, $\text{Pd}(\text{Hal})_2$ y $\text{M}_2\text{Pd}(\text{Hal})_4$, en el que,
 - 10 cada Hal es independientemente un haluro,
 - M es un catión,
 - x es 1 o 2,
 - y en donde,
 - cuando $x = 1$, la olefina es una diolefina,
 - 15 cuando $x = 2$, la olefina es una monoolefina.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el complejo de $\text{Pd}(\text{II})$ es $\text{Pd}(\text{olefina})_x(\text{Hal})_2$.
3. Un procedimiento para la preparación de un complejo de $\text{Pd}(0)\text{L}_n$, en el que L es un ligando y n es 3 o 4, que comprende las etapas de:
 - a. hacer reaccionar un complejo de $\text{Pd}(\text{II})$ en al menos un disolvente con una base y un ligando L; y
 - 20 b. si es necesario, añadir una base adicional, opcionalmente en al menos un disolvente, para formar el complejo de $\text{Pd}(0)\text{L}_n$;
 en el que al menos uno de los disolventes en las etapas a y b son independientemente iguales o diferentes y en donde el complejo de $\text{Pd}(\text{II})$ se selecciona del grupo que consiste en $\text{Pd}(\text{olefina})_x(\text{Hal})_2$ y $\text{M}_2\text{Pd}(\text{Hal})_4$,
 - 25 en donde,
 - cada Hal es independientemente un haluro,
 - M es un catión,
 - x es independientemente 1 o 2,
 - y en donde,
 - cuando $x = 1$, la olefina es una diolefina,
 - 30 cuando $x = 2$, la olefina es una monoolefina.
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que n es 4.
5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que en la etapa a, se añade el ligando L a una mezcla de reacción del complejo de $\text{Pd}(\text{II})$ en al menos un disolvente y la base.
6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que en la etapa a, se añade la base a una mezcla de reacción del complejo de $\text{Pd}(\text{II})$ en al menos un disolvente y el ligando L.
- 35 7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la base es un hidróxido, alcóxido, carbonato, fosfato o acetato.
8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que al menos los disolventes en las etapas a y b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en disolventes próticos, disolventes apróticos y combinaciones de los mismos.
- 40 9. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el ligando L es un ligando de fósforo.

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el ligando de fósforo es un ligando de fósforo quiral o aquiral, monodentado o bidentado en el que cada átomo de fósforo está unido covalentemente a 3 átomos de carbono o a z heteroátomos y 3-z átomos de carbono, en donde $z = 1, 2$ o 3 .

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en N y O.

12. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el ligando L es una fosfina seleccionada del grupo que consiste en fenil-di-t-butilfosfina, 1,2,3,4,5-pentofenil-1'-(di-t-butilfosfino)ferroceno, trifenilfosfina, triciclohexilfosfina, tri(terc-butil)fosfina, tris(p-tolil)fosfina, tris(o-tolil)fosfina, tris(p-metoxifenil)fosfina, di-terc-butil-neopentilfosfina, tris(p-trifluorometilfenil)fosfina, tris(2,4,6-trimetoxifenilo)fosfina, tris(2,4,6-trimetil)fosfina, tris(2,6-dimetilfenil)fosfina, 1-adamantil-di-t-butilfosfina, bencildi-1-adamantilfosfina, butildi-1-adamantilfosfina, ciclohexildi-t-butilfosfina, ciclohexil-difenilfosfina, 2-di-t-butilfosfino-1,1'-binaftilo, 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo, 2-di-t-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-di-t-butilfosfino-2'-metilbifenilo, 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo, 2-di-t-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri-i-propilbifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 2-di-t-ciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-di-t-ciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo, 2-di-ciclohexilfosfino-2'-metilbifenilo, 2-difenilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, (4-dimetilaminofenil)(terc-butil)₂fosfina, 1,2-bis(di-tertbutilfosfinometil)benceno, 1,3-bis(di-tertbutilfosfinometil)propano, 1,2-bis(di-fenilfosfino-metil)benceno, 1,2-bis(di-fenilfosfino)etano, 1,2-bis(difenilfosfino)propano, 1,2-bis(di-fenilfosfino)butano, 1,1'-bis(di-fenilfosfino)ferroceno, N-(2-metoxifenil)-2-(di-t-butilfosfino)pirrol, 1-(2-metoxifenil)-2-(di-ciclohexilfosfino)pirrol, N-fenil-2-(di-t-butilfosfino)indol, N-fenil-2-(di-t-butilfosfino)pirrol, N-fenil-2-(diciclohexilfosfino)indol, N-fenil-2-(di-ciclohexilfosfino)pirrol o 1-(2,4,6-trimetilfenil)-2-(diciclohexilfosfino)imidazol.

13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el complejo de Pd(0)L_n se selecciona del grupo que consiste en:

a. [t-Bu₂PhP]₂Pd;

b. [t-Bu₂(p-PhMe₂N)P]₂Pd;

c. [Cy₃P]₂Pd;

d. [t-Bu₃P]₂Pd;

e. [P(C₅H₄FeC₅Ph₅)(t-Bu)₂]₂Pd;

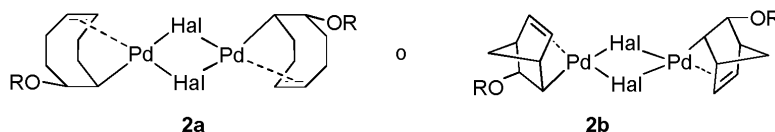
f. [(o-tol)₃P]₂Pd;

g. [t-Bu₂(neopentil)P]₂Pd.

14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el complejo de Pd(0)L_n es Pd[PPh₃]₄.

15. Un procedimiento para la preparación de un complejo de L₂Pd(H)(Hal) que comprende las etapas de:

a" preparar opcionalmente un complejo de Pd(II) de fórmula 2a o 2b:



que comprende hacer reaccionar Pd(diolefina)(Hal)₂ con (i) hidróxido en agua, (ii) un alcóxido en disolvente, o (iii) hidróxido en un alcohol ROH, opcionalmente en al menos un disolvente,

en donde,

cada Hal es independientemente un haluro;

cada R es independientemente H o un grupo alquilo C₁₋₁₅ lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido; y

la diolefina es ciclooctadieno o norbornadieno; y

b'. hacer reaccionar el complejo de Pd(II) de fórmula 2a o 2b con el ligando L y, si se requiere, al menos un disolvente, para formar el complejo de L₂Pd(H)(Hal),

en donde,

al menos uno de los disolventes de las etapas a' y b' es independientemente igual o diferente.

16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende además la etapa de:
- c'. hacer reaccionar el complejo de $L_2Pd(H)(Hal)$ para formar un complejo de $Pd(O)L_n$ en el que n es 2, 3 o 4.
17. Un complejo de $Pd(O)L_2$ que es $[t-Bu_2(p-PhMe_2N)P]_2Pd$.

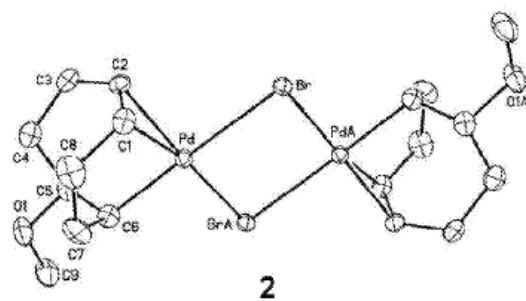


Figura 1

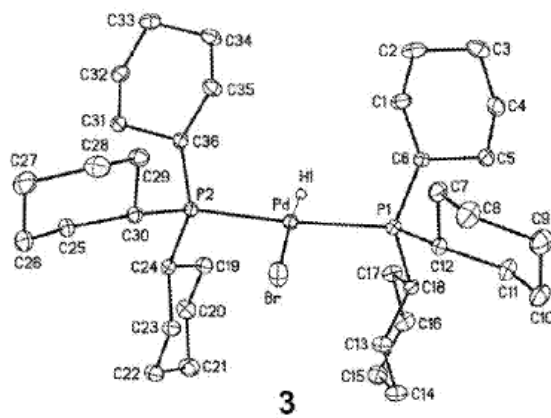


Figura 2