

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 797**

51 Int. Cl.:

C07D 307/93 (2006.01)

C07C 209/58 (2006.01)

C07D 209/48 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2015 PCT/EP2015/051344**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015 WO15113903**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2015 E 15701198 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 3099671**

54 Título: **Procedimiento para producir 1-indanoles y 1-indanaminas**

30 Prioridad:

28.01.2014 EP 14152790

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

06.03.2018

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**FORD, MARK JAMES;
VORS, JEAN-PIERRE;
BAUDOIN, OLIVIER y
JANODY, SIMON**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 657 797 T3

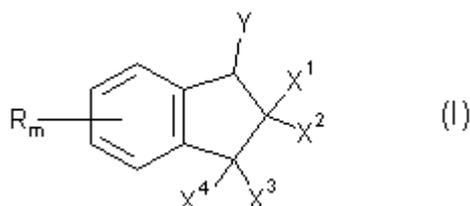
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

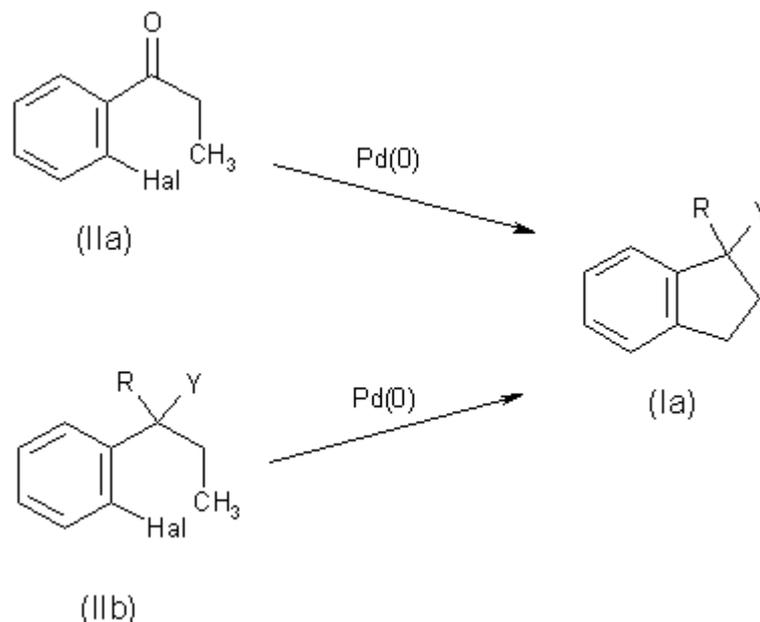
Procedimiento para producir 1-indanoles y 1-indanaminas

La invención está relacionada con un procedimiento para preparar 1-indanoles y 1-indanaminas que está basado en una arilación catalizada con paladio y con su uso como intermediario en la síntesis de sustancias químicas refinadas y de ingredientes agroquímicos activos.

Los 1-indanoles y las 1-indanaminas de fórmula (I), donde Y es un grupo hidroxilo o amino sustituido, constituyen un elemento estructural importante de una multitud de sustancias agroquímicas activas, según se revela, por ejemplo, en los documentos WO 2004/069814 A1 y WO 2007/112834 A1.



- 10 J. A. Pincock y col., en "The Photochemistry of Conformationally Rigid Benzylic Esters: 2,2-Dimethyl-1-indanyl Acetates and Pivalates", The Journal of Organic Chemistry, 1995, 13, 4067, describen la preparación de 1-indanoles por medio de la reducción de las 1-indanonas correspondientes.
- Hui Fang y col., en "Rapid Catalyst Screening by a Continuous-Flow Microreactor Interfaced with Ultra-High-Pressure Liquid Chromatography", The Journal of Organic Chemistry, 2010, 16, 5619, describen la síntesis de una indanamina a partir del 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo correspondiente o a partir de un precursor acilaminal. Por C. Pierre, O. Baudoin, Org. Lett. 2011, 13, 1816, y N. Martin, C. Pierre, M. Davi, R. Jazzar, O. Baudoin, O. Chem.-Eur. J. 2012, 18, 4480, se conocen reacciones de arilación catalizadas con paladio(0) en 2-halocetonas (IIa) o en compuestos que comprenden halógenos en la posición 2 (IIb). En el caso de los compuestos de partida (IIa) y (IIb), se trata, en ambos casos, de aquellos que comprenden un átomo de carbono en la posición 2 con relación al átomo halógeno en el anillo de fenilo que no comprende un átomo de hidrógeno (C=O en la fórmula IIa o CRY, donde R e Y no son respectivamente hidrógeno, en la fórmula IIb).



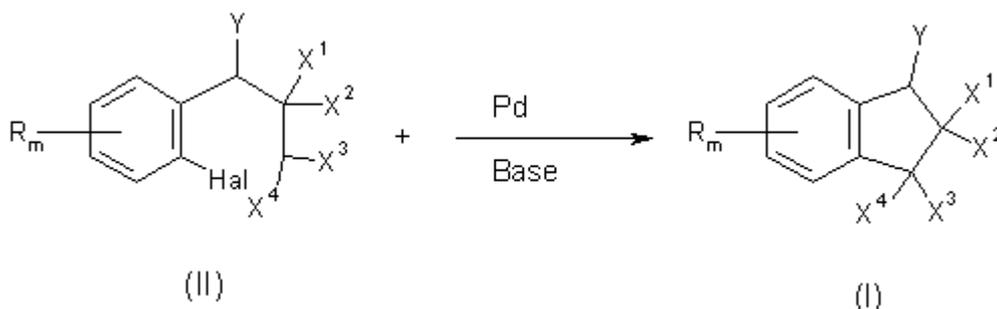
- Sin embargo, los procedimientos mencionados en estas publicaciones para preparar 1-indanoles y 1-indanaminas están limitados a escala de laboratorio, debido a que presentan numerosas desventajas y, por lo tanto, no son aplicables a la producción industrial. Otra desventaja muy significativa de los procedimientos conocidos por el estado de la técnica que están basados en una arilación catalizada con paladio en compuestos que comprenden halógenos en la posición 2 es el hecho de que solamente pueden ser puestos en práctica con aquellos compuestos de partida de las fórmulas (IIa) y (IIb) en los que hay un átomo de carbono en la posición 2 con relación al átomo halógeno en el anillo de fenilo que no comprende un átomo de hidrógeno, por lo que dan como resultado la formación de los 1-indanoles y las 1-indanaminas (Ia), en los cuales R no es hidrógeno.

Sin embargo, para preparar las sustancias agrícolas activas que se mencionaron con anterioridad, los 1-indanoles y las 1-indanaminas de fórmula (I) son de interés como intermediarios, es decir, aquellos en los cuales el átomo de carbono en el que se encuentra el radical Y todavía comprende un átomo de hidrógeno.

5 El objetivo de la presente invención es proveer un procedimiento para preparar 1-indanoles y 1-indanaminas con el que pudieran superarse las desventajas de los otros procedimientos conocidos por el estado de la técnica.

Recientemente, se ha descubierto que los 1-indanoles y las 1-indanaminas pueden ser preparados con un rendimiento elevado sometiendo 1-(2-halofenil)alcan-1-oles o 1-(2-halofenil)alcan-1-aminas a una arilación catalizada con paladio.

10 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar 1-indanoles y 1-indanaminas de la fórmula general (I), caracterizado porque se hacen reaccionar los 1-(2-halofenil)alcan-1-oles o las 1-(2-halofenil)alcan-1-aminas (II) a una temperatura elevada, con un catalizador a base de paladio y en presencia de ligandos del tipo de las fosfinas, una base y un solvente,



y donde los radicales, los símbolos y los índices son como se los define a continuación:

15 Y es NR^1R^2 u OR^3 ,
 R^1 es hidrógeno o COR^4 ,
 R^2 es COR^4 ,

o R^1 y R^2 forman juntos un grupo $COCH_2CH_2CO$ o CO-fenileno-CO,

20 R^3 es $Si(R^5)_3$ o pivaloil(2,2-dimetilpropanoilo),
 R^4 es (C_1-C_6) -alquilo o fenilo,
 R^5 es (C_1-C_6) -alquilo o fenilo,
 Hal es cloro, bromo o yodo,
 R es flúor, (C_1-C_3) -alquilo o (C_1-C_3) -alcoxilo,
 25 X^1 es hidrógeno o (C_1-C_6) -alquilo,
 X^2 es hidrógeno o (C_1-C_6) -alquilo,
 X^3 es hidrógeno o (C_1-C_6) -alquilo,
 X^4 es hidrógeno o (C_1-C_6) -alquilo,

o

30 X^1 y X^2 , o
 X^3 y X^4 , o
 X^1 y X^3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman en cada caso un anillo saturado con entre 3 y 7 miembros,

o

35 Y y X^1 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo saturado con entre 5 y 7 miembros,

m es 0, 1, 2 o 3.

40 Los catalizadores a base de paladio apropiados abarcan, por ejemplo, el $Pd(OAc)_2$, el Pd_2dba_3 (la tris(dibencilidenacetona) de dipaladio(0)), el $PdCl_2$ y el $PdBr_2$, de los cuales se prefiere el $Pd(OAc)_2$. El catalizador a base de paladio suele usarse en una cantidad de entre el 0,1 % y el 10 % molar, preferiblemente en una cantidad de entre el 1 % y el 10 % molar, y más preferiblemente en una cantidad de entre el 1 % y el 5 % molar, con respecto al compuesto (II).

Los ligandos del tipo de las fosfinas apropiados abarcan, por ejemplo, las trialquilfosfinas, las tricicloalquilfosfinas, tales como la triciclohexilfosfina, las triarilfosfinas, tales como la trifenilfosfina, la tri-orto-tolilfosfina, las tri(4-

dimetilaminofenil)fosfinas y las alquildiarilfosfinas, tales como la butildifenilfosfina, de las cuales se prefiere en particular la trifenilfosfina. Las fosfinas también pueden ser usadas en forma de sales, por ejemplo, con HBF_4 . Los ligandos del tipo de las fosfinas suelen usarse en una cantidad de entre el 0,1 % y el 10 % molar, preferiblemente entre el 1 % y el 10 % molar, y más preferiblemente entre el 1 % y el 5 % molar, con respecto al compuesto (II).

- 5 Los catalizadores a base de paladio y los ligandos del tipo de las fosfinas pueden usarse como compuestos separados o convenientemente en forma de un complejo formado con antelación, por ejemplo, como el tetrakis(trifenilfosfinil)paladio, que resulta particularmente preferido.

- 10 Las bases apropiadas abarcan, por ejemplo, los carbonatos, los hidrogencarbonatos, los fosfatos, los alcóxidos y los carboxilatos de metales alcalinos, tales como el Li_2CO_3 , el Na_2CO_3 , el K_2CO_3 , el NaHCO_3 , el KHCO_3 , el K_3PO_4 , el K_2HPO_4 , el NaOMe, el NaOEt, el NaOiPr, el NaOtBu, el KOMe, el KOEt, el KOiPr, el KOtBu, el NaOAc, el KOAc, el NaOPiv (el pivalato de sodio), el KOPiv, el NaOCOPh o el KOCOPh, así como las mezclas de cualquiera de ellos. Se prefieren las mezclas de carbonatos y carboxilatos. En particular, se prefiere una mezcla de K_2CO_3 y KOPiv. La base suele usarse en una proporción molar de entre 1 y 5 con respecto al compuesto (II).

- 15 Los solventes apropiados abarcan, por ejemplo, los aromáticos, tales como el tolueno, el xileno, el clorobenceno o el anisol; los éteres, tales como el éter dibutílico, el éter difenílico o los éteres de poliglicol; los ésteres, tales como el acetato de butilo o el acetato de isopropilo; las amidas, tales como la dimetilacetamida, la dimetilformamida o la dibutilformamida, o las mezclas de cualquiera de ellos. En particular, se prefieren los solventes aromáticos, tales como el xileno.

- 20 El procedimiento de preparación de acuerdo con la invención suele ponerse en práctica a una temperatura elevada, de entre más de 100 °C y el punto de ebullición del respectivo solvente. Se prefiere una temperatura en el intervalo de entre 120 °C y 150 °C. Si el punto de ebullición del respectivo solvente debiera ser inferior, resulta conveniente trabajar bajo presión.

El procedimiento se pone en práctica preferiblemente con aquellos compuestos de las fórmulas mencionadas con anterioridad, donde los radicales, los símbolos y los índices son como se indica a continuación:

- 25 Y es NR^1R^2 u OR^3 ,
 R^1 es hidrógeno o COR^4 ,
 R^2 es COR^4 ,
 R^3 es $\text{Si}(\text{R}^5)_3$ o 2,2-dimetilpropanoílo,
 R^4 es terbutilo,
30 R^5 es isopropilo,
Hal es bromo o yodo,
R es flúor, metilo o metoxilo,
 X^1 es hidrógeno o metilo,
 X^2 es hidrógeno o metilo,
35 X^3 es hidrógeno o metilo,
 X^4 es hidrógeno o metilo,

o

- 40 X^1 y X^2 , o
 X^3 y X^4 , o
 X^1 y X^3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman en cada caso un anillo saturado con entre 3 y 7 miembros,

o

- Y y X^1 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo saturado con entre 5 y 7 miembros,

- 45 m es 0, 1, 2 o 3.

En la fórmula (I) y en todas las fórmulas más adelante, los radicales alquilo con más de dos átomos de carbono pueden comprender una cadena lineal o ramificada. Los radicales alquilo abarcan, por ejemplo, el metilo, el etilo, el n-propilo, el isopropilo, el n-butilo, el isobutilo, el terbutilo, el 2-butilo, pentilos, hexilos, tales como el n-hexilo, el isohexilo o el 1,3-dimetilbutilo.

- 50 Los ejemplos a continuación explican la invención.

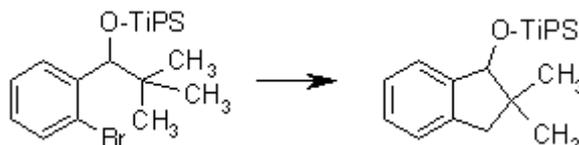
Las abreviaturas usadas en este caso significan:

Ac representa acetato, Cy representa ciclohexilo, Cyp representa ciclopentilo,
Me representa metilo, Ph representa fenilo, Piv representa pivalato y
TiPs representa triisopropilsililo.

Instrucciones generales:

En presencia de un gas inerte, se combina el catalizador a base de paladio (0,015 mmol, 5 % molar), y opcionalmente un ligando del tipo de las fosfinas (0,03 mmol, 10 % molar), con una base, por ejemplo, el pivalato de potasio (0,030 mmol, 10 % molar), y K_2CO_3 (0,3 mmol, 1,0 eq), y luego se agrega el solvente (3 ml de xileno) y un compuesto de fórmula (II) (0,3 mmol, 1,0 eq). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos y a continuación se calienta hasta 140 °C y se agita a esta temperatura durante 16 horas. Una vez que la mezcla de reacción se ha enfriado hasta la temperatura ambiente, se filtra, se extrae el solvente y se purifica el residuo por medio de cromatografía.

Ejemplo 1: Preparación de 2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)triisopropilsilano a partir de [1-(2-bromofenil)-2,2-dimetilpropoxi](triisopropil)silano



La reacción fue llevada a cabo de acuerdo con las instrucciones generales, con el 5 % molar de $Pd(PPh_3)_4$, y dio como resultado un rendimiento del 89 %.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 293 K) δ 1,01 (s, 3H), 1,06-1,25 (m, 24H), 2,60 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 2,75 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 7,11-7,22 (m, 3H), 7,29-7,38 (m, 1H).

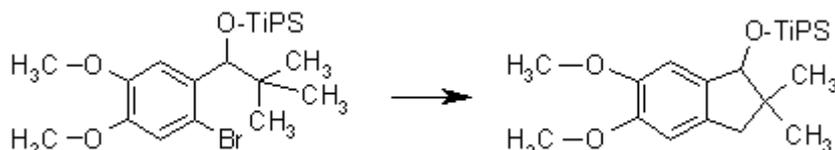
Ejemplo 2: Preparación de ((2',3'-dihidrospro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)triisopropilsilano a partir de [1-(2-bromofenil)-ciclopropiletoxi](triisopropil)silano



La reacción fue llevada a cabo de acuerdo con las instrucciones generales con el 5 % molar de $Pd(PPh_3)_4$, y dio como resultado un rendimiento del 69 %.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 293 K) δ 0,70-0,82 (m, 1H), 0,85-0,96 (m, 1H), 1,00-1,27 (m, 23H), 2,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 5,60 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,67-6,76 (m, 1H), 7,17-7,27 (m, 2H), 7,39-7,46 (m, 1H).

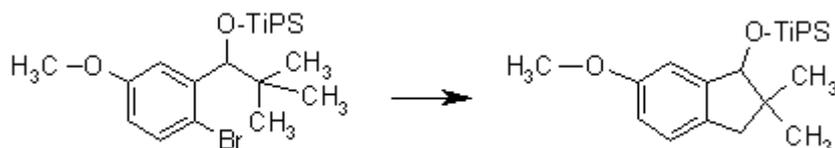
Ejemplo 3: Preparación de ((5,6-dimetoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)triisopropilsilano a partir de [1-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-2,2-dimetilpropoxi](tri-terbutil)silano



La reacción fue llevada a cabo de acuerdo con las instrucciones generales con el 5 % molar de $Pd(PPh_3)_4$, y dio como resultado un rendimiento del 84 %.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 293 K) δ 1,02 (s, 3H), 1,06-1,25 (m, 24H), 2,53 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 2,69 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,85 (s, 6H), 4,86 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,89 (s, 1H).

Ejemplo 4: Preparación de ((6-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)triisopropilsilano a partir de [1-(2-bromo-5-metoxifenil)-2,2-dimetilpropoxi](tri-terbutil)silano

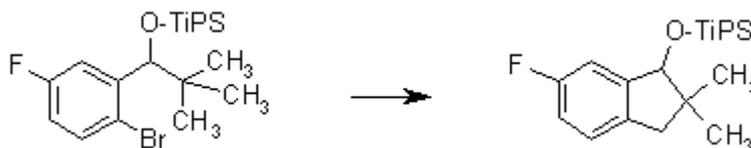


La reacción fue llevada a cabo de acuerdo con las instrucciones generales con el 5 % molar de $Pd(PPh_3)_4$, y dio como resultado un rendimiento del 81 %.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 293 K) δ 0,98 (s, 3H), 1,05-1,28 (m, 24H), 2,54 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 2,65 (d, $J = 14,8$ Hz,

1H), 3,79 (s, 3H), 4,90 (s, 1H), 6,73 (dd, J = 2,5, 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

Ejemplo 5: Preparación de ((6-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)trisisopropilsilano a partir de [1-(2-bromo-5-fluorofenil)-2,2-dimetilpropoxi](tri-terbutil)silano



5 La reacción fue llevada a cabo de acuerdo con las instrucciones generales con el 5 % molar de Pd(PPh₃)₄, y dio como resultado un rendimiento del 84 %.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293 K) δ 1,00 (s, 3H), 1,06-1,26 (m, 24H), 2,55 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,68 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 6,87 (ddd, J = 2,5, 8,1, 9,2 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 5,2, 8,1 Hz, 1H).

Ejemplo 6: Preparación de 2,2-dimetilpropanoato de 2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo a partir de 2,2-dimetilpropanoato de 1-(2-bromofenil)-2,2-dimetilpropilo

10

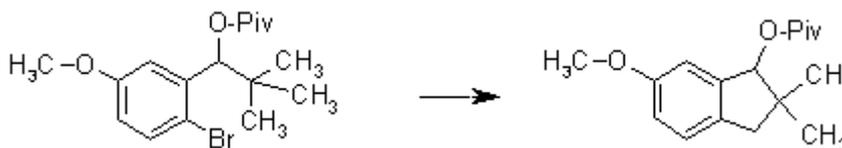


La reacción fue llevada a cabo de acuerdo con las instrucciones generales con el 5 % molar de Pd(PPh₃)₄, y dio como resultado un rendimiento del 95 %.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293 K) δ 1,09 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,21 (s, 9H), 2,69 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 7,09-7,29 (m, 4H).

15

Ejemplo 7: Preparación de 2,2-dimetilpropanoato de 6-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo a partir de 2,2-dimetilpropanoato de 1-(2-bromo-5-metoxifenil)-2,2-dimetilpropilo

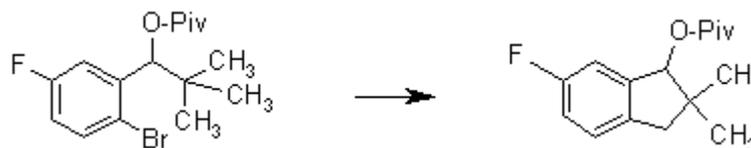


La reacción fue llevada a cabo de acuerdo con las instrucciones generales con el 5 % molar de Pd(PPh₃)₄, y dio como resultado un rendimiento del 88 %.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293 K) δ 1,09 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,22 (s, 9H), 2,63 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 5,79 (s, 1H), 6,77-6,84 (m, 2H), 7,05-7,12 (m, 1H).

20

Ejemplo 8: Preparación de 2,2-dimetilpropanoato de 6-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo a partir de 2,2-dimetilpropanoato de 1-(2-bromo-5-fluorofenil)-2,2-dimetilpropilo

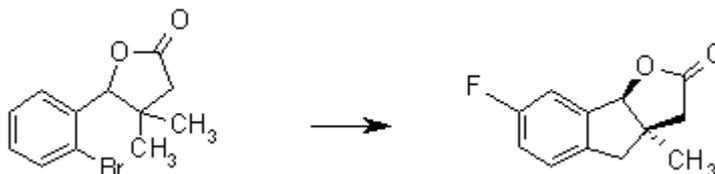


25

La reacción fue llevada a cabo de acuerdo con las instrucciones generales con el 5 % molar de Pd(PPh₃)₄, y dio como resultado un rendimiento del 76 %.

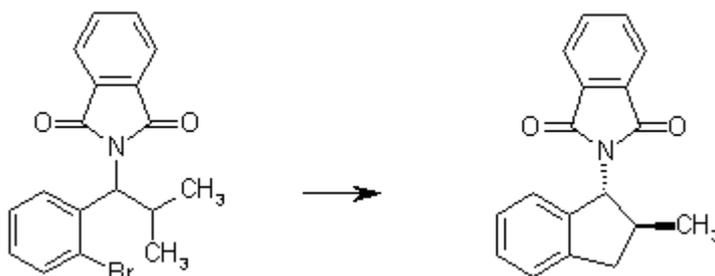
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293 K) δ 1,08 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,22 (s, 9H), 2,65 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 6,87-6,99 (m, 2H), 7,08-7,15 (m, 1H).

30

Ejemplo 9: Preparación de (3aR*,8bS*)-3a-metil-3,3a,4,8b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-b]furan-2-ona a partir de 5-(2-bromofenil)-4,4-dimetildihidrofuran-2(3H)-ona

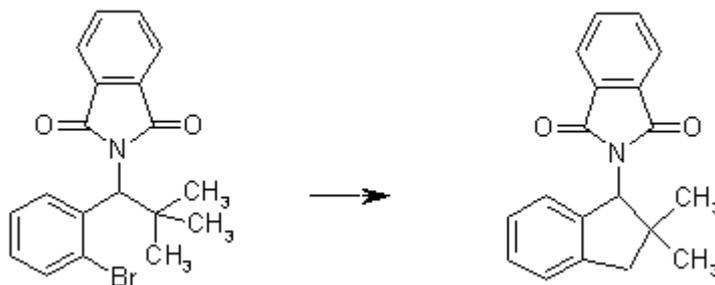
5 La reacción fue llevada a cabo de acuerdo con las instrucciones generales con el 5 % molar de Pd(PPh₃)₄, y dio como resultado un rendimiento del 88 %.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293 K) δ 1,34 (s, 3H), 2,45 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,51 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 7,13-7,29 (m, 3H), 7,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H).

Ejemplo 10: Preparación de 2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)isoindolin-1,3-diona a partir de 2-[1-(2-bromofenil)-2-metilpropil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

10 La reacción fue llevada a cabo de acuerdo con las instrucciones generales con el 5 % molar de Pd(PPh₃)₄, y dio como resultado un rendimiento del 54 % del isómero trans.

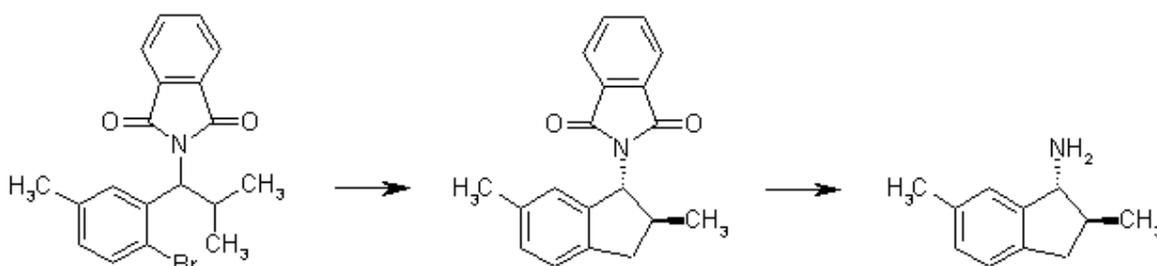
15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293 K) δ 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,65 (dd, J = 8,6, 15,6 Hz, 1H), 3,00-3,18 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 8,2, 15,6 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11-7,19 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H), 7,82-7,91 (m, 2H).

Ejemplo 11: Preparación de 2-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)isoindolin-1,3-diona a partir de 2-[1-(2-bromofenil)-2,2-dimetilpropil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

20 La reacción fue llevada a cabo de acuerdo con las instrucciones generales con el 5 % molar de Pd(PPh₃)₄, y dio como resultado un rendimiento del 86 %.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293 K) δ 0,64 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 2,34 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,9 (s, 1H), 6,66-6,77 (m, 2H), 6,80-6,89 (m, 2H), 7,16-7,33 (m, 3H), 7,42-7,49 (m, 1H).

25 **Ejemplo 12: Preparación de (1R,2S)-2,6-dimetilindan-1-amina a partir de 2-[1-(2-bromo-5-metilfenil)-2-metilpropil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, mediante el uso de 2-[(1R,2S)-2,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona**



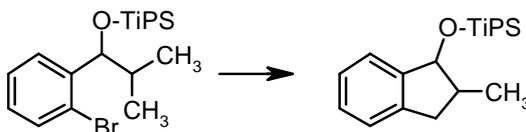
La reacción fue llevada a cabo inicialmente de acuerdo con las instrucciones generales con el 5 % molar de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, y dio como resultado un rendimiento del 55 % del producto primario.

5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 293 K) δ 1,24 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,58 (dd, $J = 8,0, 15,7$ Hz, 1H), 2,97-3,15 (m, 1H), 3,32 (dd, $J = 8,2, 15,7$ Hz, 1H), 5,37 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,70-7,78 (m, 2H), 7,80-7,90 (m, 2H).

Luego se combinó una solución de 0,17 mmol de 2-(2,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)isoindolin-1,3-diona en 1 ml de metanol y 1 ml de THF a 0 °C con 1,7 mmol de hidrato de hidrazina. Posteriormente, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo fue separado entre DCM y agua, y la fase orgánica fue aislada y lavada con NaHCO_3 saturado. Después de llevar a cabo un secado sobre MgSO_4 y una concentración, se obtuvo el producto como un sólido, con un rendimiento del 98 %.

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 293 K) δ 1,25 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,68 (s, 2H), 1,90-2,08 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,44 (dd, $J = 9,5, 15,3$ Hz, 1H), 2,99 (dd, $J = 7,7, 15,3$ Hz, 1H), 3,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H).

15 **Ejemplo 13: Preparación de triisopropil((2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)silano a partir de [1-(2-bromofenil)-2-metilpropoxi](triisopropil)silano**



Esta reacción fue llevada a cabo con diversos catalizadores a base de paladio, ligandos del tipo de las fosfinas y cantidades de bases. A este respecto, los resultados que se obtuvieron bajo las diversas condiciones se detallan en la siguiente tabla.

20

N.º	Catalizador a base de paladio	Fosfina	K_2CO_3	KOPiv	Rendimiento teórico
13a	5 % molar de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$		100 % molar	10 % molar	55 % de cis, 8 % de trans
13b	5 % molar de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	10 % molar de PCy_3	110 % molar	10 % molar	47 % de cis, 5 % de trans
13c	5 % molar de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	10 % molar de PCyp_3	110 % molar	10 % molar	41 % de cis, 5 % de trans
13d	5 % molar de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	10 % molar de PPh_3	100 % molar	10 % molar	57 % de cis, 6 % de trans
13e	5 % molar de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	10 % molar de $\text{P}(4\text{-Me}_2\text{N-Ph})_3$	100 % molar	10 % molar	48 % de cis, 9 % de trans

Isómero cis: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 293 K) δ 0,99 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,08-1,25 (m, 21H), 2,56-2,68 (m, 2H), 2,92 (dd, $J = 7,1, 15,7$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,17-7,25 (m, 3H), 7,35-7,43 (m, 1H).

25 Isómero trans: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 293 K) δ 1,05-1,31 (m, 24H), 2,34-2,57 (m, 2H), 3,10-3,33 (m, 1H), 4,98 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,19-7,28 (m, 3H), 7,37-7,46 (m, 1H).

X³ y X⁴, o

X¹ y X³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman en cada caso un anillo saturado con entre 3 y 7 miembros,

o

5 Y y X¹, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo saturado con entre 5 y 7 miembros,

m es 0, 1, 2 o 3.

3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que como catalizador a base de paladio se usa un compuesto del grupo que consiste en Pd(OAc)₂, tris(dibencilidenacetona) de dipaladio(0), PdCl₂ y PdBr₂.

10 4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que se usa Pd(OAc)₂.

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se usa trifenilfosfina como ligando.

6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que se usa tetrakis(trifenilfosfinil)paladio como catalizador de paladio combinado y como ligando.

15 7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el catalizador a base de paladio y el ligando o la combinación de estos se emplean en cada caso en una cantidad de entre el 0,1 % y el 10 % molar, con respecto al compuesto (II).

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el catalizador a base de paladio y el ligando o la combinación de estos se emplea en cada caso en una cantidad de entre el 1 % y el 5 % molar, con respecto al compuesto (II).

20 9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, usándose como base una mezcla de un carbonato de metal alcalino y un pivalato de metal alcalino.

10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, empleándose la base en una proporción molar de entre 1 y 5 con respecto al compuesto (II).

25 11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, usándose como disolvente un solvente del grupo de los aromáticos.