

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 386**

51 Int. Cl.:

B01J 31/22 (2006.01)

B01J 31/24 (2006.01)

C07F 15/00 (2006.01)

C07F 15/04 (2006.01)

C07F 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2011** **PCT/GB2011/051171**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2011** **WO11161451**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2011** **E 11728654 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019** **EP 2585216**

54 Título: **Complejos de pi-alilpaladio y pi-alilníquel para uso como catalizadores en reacciones de acoplamiento carbono-carbono y carbono-nitrógeno**

30 Prioridad:

23.06.2010 US 357744 P

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

25.06.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**COLACOT, THOMAS JOHN;
JOHANSSON SEECHURN, CARIN C. C. y
PARISEL, SEBASTIEN LAURENT**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 769 386 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

Complejos de π -alilpaladio y π -alilníquel para uso como catalizadores en reacciones de acoplamiento carbono-carbono y carbono-nitrógeno

La presente invención se relaciona con complejos de metales de transición y, en particular, con complejos de π -alilo, tales como complejos de π -alilpaladio y π -alilníquel. La invención también se relaciona con el uso de los complejos de metales de transición en reacciones de acoplamiento.

En muchas reacciones mediadas por metales de transición, el catalizador activo se forma in situ por el adicional de un precursor de metal de transición, tal como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, y el ligando en cuestión. En estos procesos, generalmente se requiere una cantidad excesiva de ligando, lo que puede ser desventajoso si el coste del ligando es alto, además de las dificultades de almacenamiento y manipulación si el ligando es sensible al aire.

Como alternativa a la preparación del catalizador activo in situ, es posible preparar complejos de metales de transición preformados que comprenden una relación de átomo de metal de transición a ligando bien definida.

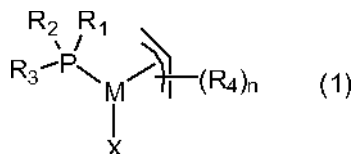
Los documentos WO99/47474 y WO01 6057 (ambos de Ciba Specialty Chemicals Holdings Inc.) describen varios complejos de alilpaladio que contienen ligandos de fosfina terciarios. Los ligandos ejemplificados son ligandos de trialquilfosfina. Grabulosa et al, *Organometallics*, 2005, 24, 4961-4973 describe una serie de compuestos neutros de π -alilpaladio que contienen fosfinas monodentadas P-estereogénicas S-PPhRR' (R = 1-naftilo, 9-fenantrilo, u o-bifenililo y R' = CH_3 -, i- C_3H_8 - y Ph_3SiCH_2 -).

Se han desarrollado complejos que superen los problemas asociados con la técnica anterior.

Resumen de la invención

Se han descubierto una clase de complejos de π -alilpaladio y π -alilníquel, que pueden emplearse para efectuar una variedad de reacciones, tales como reacciones de formación de enlaces C-N y C-C. En ciertas realizaciones, los complejos π -alilo son catalizadores altamente activos. En ciertas realizaciones, los complejos π -alilo son estables al aire y la humedad a temperatura ambiente.

En un aspecto, la presente invención proporciona un complejo de fórmula (1)



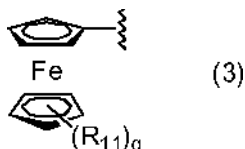
en la que,

M es paladio o níquel,

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal no sustituido, alquilo C₁-C₂₀ de cadena ramificada no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₅ no sustituido; R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) dimetilaminofenilo, 6

(b) metalocenilo sustituido, en el que el metalocenilo sustituido tiene una estructura de fórmula (3):



en la que,

R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, metoxifenilo, metilfenilo y fenilo F₃C, y q es 4 o 5,

R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal no sustituido, alquilo C₁-C₂₀ de cadena ramificada no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₅ no sustituido, arilo C₆-C₂₀ no sustituido,

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5,

X es un grupo halo.

Además, se describe más completamente a continuación un proceso para preparar los complejos π -alilo, así como los procesos que emplean tales complejos.

Definiciones

- 5 El punto de unión de una fracción o sustituyente está representado por "-". Por ejemplo, -OH está unido a través del átomo de oxígeno.

"Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones de 1-15 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, 1-8 átomos de carbono. A menos que se especifique lo contrario, el grupo alquilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono adecuado. El grupo alquilo no está sustituido. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

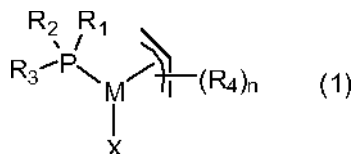
El término "cicloalquilo" se usa para denotar un radical de hidrocarburo carbocíclico saturado. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo puede tener de 3-15 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, de 3-10 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, de 3-8 átomos de carbono. A menos que se especifique otro, el grupo cicloalquilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono adecuado. El grupo cicloalquilo no está sustituido. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

"Ariilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático. El grupo ariilo puede tener un solo anillo o múltiples anillos condensados. En ciertas realizaciones, el grupo ariilo puede tener de 6-20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones de 6-15 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, 6-12 átomos de carbono. El grupo ariilo es no sustituido. A menos que se especifique lo contrario, el grupo ariilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono adecuado. Los ejemplos de grupos ariilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, antraceno y similares.

"Halo" o "hal" se refiere a -F, -Cl, -Br y -I.

Descripción detallada

En un aspecto, la presente invención proporciona un complejo de fórmula (1)



en la que,

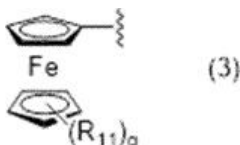
M es paladio o níquel,

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_{20} de cadena lineal no sustituido, alquilo C_1 - C_{20} de cadena ramificada no sustituido, cicloalquilo C_3 - C_{15} no sustituido,

- 30 R_3 se selecciona del grupo que consiste en

(a) dimetilaminofenilo, y

(b) metallocenilo sustituido y no sustituido, en el que el metallocenilo sustituido tiene una estructura de fórmula (3):



en la que,

R_{11} se selecciona del grupo que consiste en fenilo, metoxifenilo, metilfenilo y fenilo F_3C , y q es 4 o 5

R_4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_{20} de cadena lineal no sustituido, alquilo C_1 - C_{20} de cadena ramificada no sustituido, cicloalquilo C_3 - C_{15} no sustituido, ariilo C_6 - C_{20} no sustituido,

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5,

X es un grupo halo.

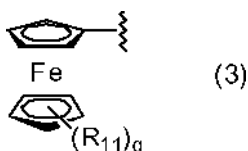
El metal M es un metal precioso seleccionado de paladio o níquel. En una realización particularmente preferida, M es paladio.

- 5 Cuando M es paladio, M puede ser Pd (II). Cuando M es níquel, M puede ser Ni (II).

PR₁R₂R₃ es un ligando de fosfina terciario monodentado. En una realización, R₁ y R₂ se seleccionan específicamente del grupo que consiste en alquilo de cadena lineal no sustituido, alquilo de cadena ramificada no sustituido, un cicloalquilo no sustituido. R₁ y R₂ pueden ser independientemente grupos alquilo de cadena lineal o ramificada no sustituidos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo o estearilo, grupos cicloalquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o adamantilo. Preferiblemente, R₁ y R₂ son iguales y son tert-butilo o ciclohexilo. Más preferiblemente, R₁ y R₂ son ambos tert-butilo.

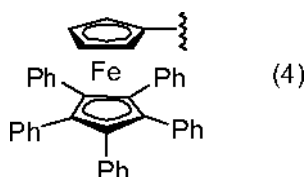
En una realización, R₃ es 2-, 3- o 4-dimetilaminofenilo.

En una realización alternativa, R₃ es un grupo metallocenilo. El grupo metallocenilo tiene una estructura de fórmula (3):



en la que R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 2-, 3- o 4-metoxifenilo, 2- 3- o 4-metilfenilo o 2-, 3- o 4-fenilo F₃C, y q es 4 o 5.

En una realización particularmente preferida, el grupo metallocenilo tiene una estructura de fórmula (4):



- 20 En una realización especialmente preferida, PR₁R₂R₃ es:

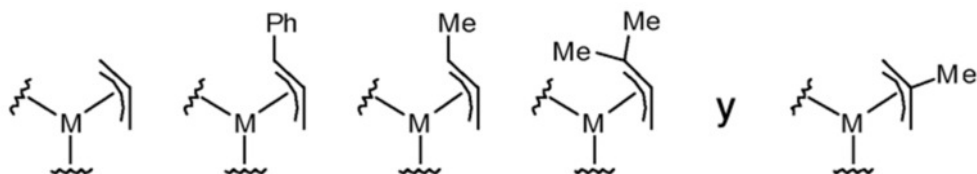
(a) el ligando QPhos rico en electrones, exigente estéricamente, es decir, R₁ y R₂ son tert-butilo y R₃ es un grupo metallocenilo de fórmula (4); o

(b) Amphos, es decir, R₁ y R₂ son tert-butilo y R₃ es 4-dimetilaminofenilo;

25 El átomo M en el complejo de fórmula (1) está coordinado a un grupo alquilo opcionalmente sustituido. R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de cadena lineal no sustituido, alquilo de cadena ramificada no sustituido, cicloalquilo no sustituido y arilo no sustituido. El número de grupos R₄ varía de 0 a 5, es decir, n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. Cuando n es 2, 3, 4 o 5, cada uno de R₄ puede ser igual o diferente. En ciertas realizaciones, cuando n es 2, 3, 4 o 5, cada R₄ es igual. En ciertas realizaciones, n es 0, es decir, el grupo alilo es no sustituido. En ciertas realizaciones, n es 1. En ciertas realizaciones, n es 2, en las que cada R₄ es igual o diferente.

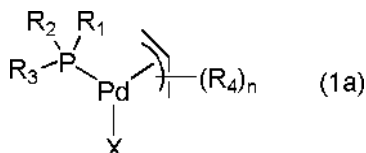
30 R₄ puede seleccionarse del grupo que consiste en alquilo de cadena lineal no sustituido, alquilo de cadena ramificada no sustituido, cicloalquilo no sustituido y arilo no sustituido. En una realización, R₄ selecciona del grupo que consiste en alquilo de cadena lineal no sustituido, alquilo de cadena ramificada no sustituido y cicloalquilo no sustituido. En otra realización, R₄ selecciona el grupo que consiste en arilo no sustituido. R₄ puede ser grupos alquilo de cadena ramificada o lineal no sustituidos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo o estearilo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o grupos adamantilo o arilo tales como fenilo, naftilo o antracilo.

Los grupos alilo adecuados coordinados con el átomo M se muestran a continuación:



En el complejo de fórmula (1), X es un grupo halo, preferiblemente, Cl, Br, I, y más preferiblemente, Cl.

En una realización, el complejo de fórmula (1) es un complejo de fórmula (1a):



5 en la que,

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal no sustituido, alquilo C₁-C₂₀ de cadena ramificada no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₅ no sustituido,

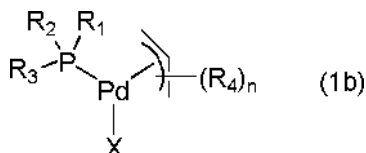
R₃ es dimetilaminofenilo,

10 R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal no sustituido, alquilo C₁-C₂₀ de cadena ramificada no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₅ no sustituido, y arilo C₆-C₂₀ no sustituido, preferiblemente arilo no sustituido, n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5, preferiblemente 1, 2, 3, 4 o 5,

X es un grupo halo.

R₁, R₂, R₃, R₄, n y X son como se describe anteriormente.

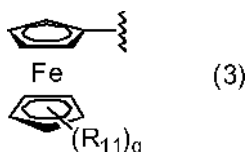
En otra realización, el complejo de fórmula (1) es un complejo de fórmula (1b):



15

en la que,

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal no sustituido, alquilo C₁-C₂₀ de cadena ramificada no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₅ no sustituido, R₃ es metalocenilo no sustituido, en el que el metalocenilo sustituido tiene una estructura de fórmula (3):



20

en la que,

R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, metoxifenilo, metilfenilo y fenilo F₃C, y q es 4 o 5

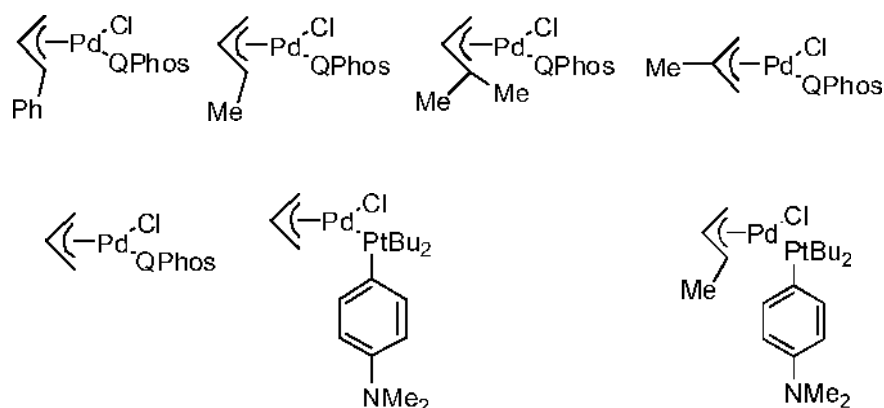
R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal no sustituido, alquilo C₁-C₂₀ de cadena ramificada no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₅ no sustituido, y arilo C₆-C₂₀ no sustituido,

25 n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5,

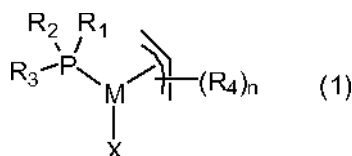
X es un grupo halo.

R₁, R₂, R₃, R₄, n y X son como se describe anteriormente.

Complejos preferido de la fórmula (1) son:

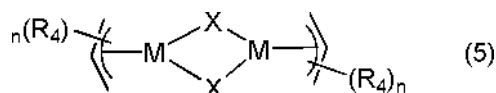


En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para la preparación de un complejo de fórmula (1),



5

que comprende el paso de hacer reaccionar un complejo de fórmula (5) con $PR_1R_2R_3$,



en la que,

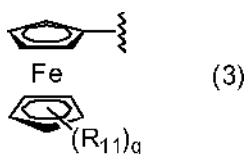
M es paladio o níquel,

- 10 R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_{20} de cadena lineal no sustituido, alquilo C_1 - C_{20} de cadena ramificada no sustituido, cicloalquilo C_3 - C_{15} no sustituido,

R_3 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) dimetilaminofenilo, y

(b) metalocenilo sustituido, en el que el metalocenilo sustituido tiene una estructura de fórmula (3):



15

en la que,

R_{11} se selecciona del grupo que consiste en fenilo, metoxifenilo, metilfenilo y fenilo F_3C , y q es 4 o 5,

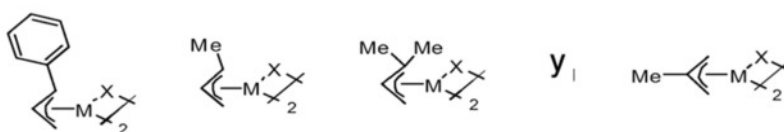
R_4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_{20} de cadena lineal no sustituido, alquilo C_1 - C_{20} de cadena ramificada no sustituido, cicloalquilo C_3 - C_{15} no sustituido, y arilo C_6 - C_{20} no sustituido,

- 20 n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5,

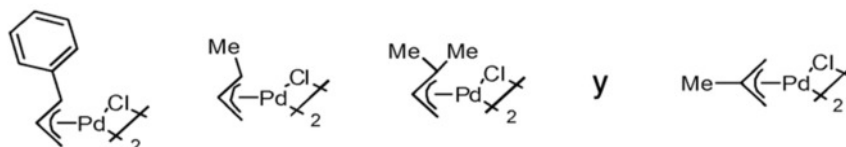
X es un grupo halo.

M, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n y X son como se describe anteriormente.

- 25 El complejo de la fórmula (5) se puede preparar de acuerdo con los métodos conocidos (véase, por ejemplo, a) Marion, N.: Navarro, O.; Mei, J.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Nolan, S. P. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 4101. b) Auburn, P. R.; Mackenzie, P. B.; Bosnich, B. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 2033. c) Dent, W. I.; Long, R.; Wilkinson, G. J. Chem. Soc. 1964, 1585. d) Nicholson, J. K.; Powell, J.; Shaw, B. L. J. Chem. Soc.; Chem. Commun. 1966, 174). Los complejos adecuados de fórmula (5) incluyen:



En una realización, los complejos de fórmula (5) incluyen:



El complejo de fórmula (5) y $PR_1R_2R_3$ se puede combinar en un solvente. En este caso, el solvente es cualquier solvente aprótico adecuado o combinación de solventes apróticos. Ejemplos de disolventes apróticos son tolueno, benceno, tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), dioxano, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidina (NMP), dimetilacetamida (DMAc), metiltertbutileter (MTBE), éter dietílico, heptano, pentano o etilacetato. Los solventes preferidos son THF, tolueno, DCM o una combinación de los mismos. La concentración del complejo de fórmula (5) en el solvente es preferiblemente de aproximadamente 0.001 mol/L a aproximadamente 0.25 mol/L y más preferiblemente, de aproximadamente 0.03 mol/L a aproximadamente 0.22 mol/L.

Se puede usar cualquier cantidad adecuada de $PR_1R_2R_3$, aunque se prefiere que la relación molar del complejo de fórmula (5): $PR_1R_2R_3$ sea de aproximadamente 1:2.0 a aproximadamente 1:2.2. Si se desea, $PR_1R_2R_3$ puede usarse en forma de una sal, por ejemplo, una sal de tetrafluoroborato.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente bajo una atmósfera inerte, tal como nitrógeno o argón.

El proceso de la invención puede llevarse a cabo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -10°C a aproximadamente 60°C , preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 35°C y más preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiente (es decir, aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C). Se prefiere que la temperatura se mantenga por debajo de la temperatura de descomposición y, por lo tanto, cuando se sabe que los complejos de fórmula (5) o (1) 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. Usualmente, la reacción se completa en aproximadamente 18 horas. Al finalizar, se puede evaporar una proporción del solvente si se desea antes de la recuperación del complejo. Además, si se desea, puede usarse un antisolvente (por ejemplo, un alcano, tal como hexano) para precipitar el complejo del solvente. El producto complejo puede recuperarse directamente mediante filtración, decantación o centrifugación.

Independientemente de cómo se recupere el complejo, el complejo separado se puede lavar y luego secar. El secado se puede realizar utilizando métodos conocidos, por ejemplo a temperaturas en el intervalo de 10 – 60°C y preferiblemente de 20 – 40°C bajo un vacío de 1–30 mbar durante 1 hora a 5 días. Si se desea, el complejo puede recrystalizarse.

Los catalizadores de la presente invención pueden usarse para reacciones de acoplamiento carbono-carbono. Los ejemplos de reacciones de acoplamiento carbono-carbono incluyen las reacciones de Heck o Suzuki, reacciones de α -arilación de cetona y reacciones de α -arilación de aldehído. Los catalizadores de la presente invención también pueden usarse para reacciones de acoplamiento carbono-nitrógeno, tales como la reacción de Hartwig-Buckwald.

En ciertas realizaciones, los complejos π -alilo son catalizadores altamente activos. En ciertas realizaciones, los complejos π -alilo son estables al aire y la humedad a temperatura ambiente. En una realización preferida, los complejos π -alilo Pd(π -alil)QPhosCl y Pd(π -1-crotil)QPhosCl exhiben una alta actividad y/o estabilidad al aire y a la humedad a temperatura ambiente. En particular, Pd(π -crotil)QPhosCl se ha identificado como un catalizador altamente activo y estable al aire en formaciones de enlace CN catalizadas por Pd que involucran aminas primarias y secundarias, con bajas cargas de catalizador, tiempos de reacción cortos, utilizando haluros de arilo y heteroarilo que van desde yoduros hasta cloruros.

La invención se describirá ahora solo a modo de ejemplo y con referencia a los siguientes dibujos en los que:

La Figura 1 es una estructura cristalina de rayos X de Pd(π -cinamil)QPhosCl.

La Figura 2 es una estructura cristalina de rayos X de Pd(π -crotil)QPhosCl.

La Figura 3 es una estructura cristalina de rayos X de Pd(π -alil)QPhosCl.

Ejemplos

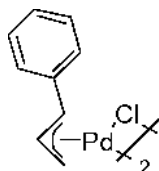
- 5 Todos los solventes y reactivos se compraron de fuentes comerciales y se usaron tal como se recibieron. Todos los catalizadores, ligandos o precursores de metales preciosos se obtuvieron de Johnson Matthey Catalysis o Alfa Aesar. La cromatografía flash se realizó en un Flashmaster Personal (Biotage) usando cartuchos de gel de sílice ISOLUTE preempaquetados. Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN se registraron en un espectrómetro Bruker de 400 MHz a temperatura ambiente en CDCl_3 o C_6D_6 (Sigma Aldrich). Todas las reacciones se llevaron a cabo en tubos Schlenk individuales bajo una atmósfera de nitrógeno. La pureza de los productos aislados fue $> 95\%$ según lo determinado por ^1H RMN, GC/MS o análisis elemental.

Ejemplo 1

Procedimiento general para la preparación de complejos $[\text{Pd}(\text{opcionalmente sustituido } (\text{R}_4) \text{ n-alil}) (\text{X})]_2$:

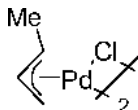
- 10 El H_2O destilado en un matraz de fondo redondo de tres cuellos se purgó con nitrógeno durante 30 minutos. Posteriormente se añadieron PdCl_2 y KCl al matraz y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se añadió cloruro de alilo (R_4)_n opcionalmente sustituido y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche (18-20 horas). La reacción se extrajo con cloroformo, y la capa acuosa se lavó con cloroformo tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se recrystalizó en cloroformo y metil tert-butil éter, y el sólido resultante se aisló por filtración y se secó al vacío.
- 15

$[\text{Pd}(\pi\text{-cinamil})\text{Cl}]_2$



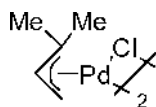
- 20 PdCl_2 (590 mg, 3.33 mmol); KCl (473 mg, 6.67 mmol); cloruro de cinamilo (1.39 mL, 9.99 mmol); H_2O (83 mL). El dímero se obtuvo como un sólido amarillo (494 mg, 58%).

$[\text{Pd}(\pi\text{-1-crotil})\text{Cl}]_2$



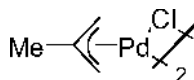
- 20 PdCl_2 (590 mg, 3.33 mmol); KCl (473 mg, 6.67 mmol); cloruro de crotilo (0.97 mL, 9.99 mmol); H_2O (83 mL). El dímero se obtuvo como un sólido amarillo (636 mg, 97%).

- 25 $[\text{Pd}(\pi\text{-prenil})\text{Cl}]_2$



PdCl_2 (590 mg, 3.33 mmol); KCl (473 mg, 6.67 mmol); 1-cloruro-3-metil-2-buten (1.13 mL, 9.99 mmol); H_2O (83 mL). El dímero se obtuvo como un sólido amarillo (606 mg, 87%).

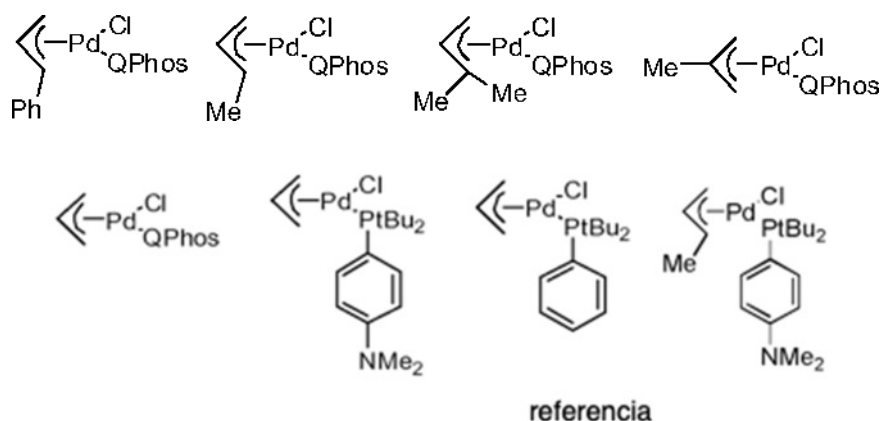
$[\text{Pd}(\pi\text{-prenil})\text{Cl}]_2$



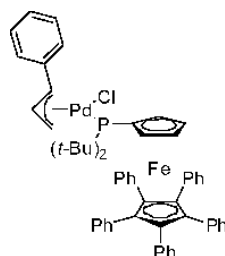
- 30 PdCl_2 (590 mg, 3.33 mmol); KCl (473 mg, 6.67 mmol); 3- cloruro -2-metil-1-propeno (0.98 mL, 9.99 mmol); H_2O (83 mL). El dímero se obtuvo como un sólido amarillo (269 mg, 41%).

Procedimiento general para la preparación de complejos de $\text{Pd}(\pi\text{-(R}_4\text{)}_n\text{-alilo opcionalmente sustituido})(\text{PR}_1\text{R}_2\text{R}_3)(\text{X})$:

- 35 El $[\text{Pd}(\pi\text{-(R}_4\text{)}_n\text{-alilo opcionalmente sustituido})\text{Cl}]_2$ y el ligando $\text{PR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ se pusieron en un matraz Schlenk. El matraz se evacuó y se rellenoó con nitrógeno tres veces, luego se añadió el solvente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo indicado y luego el solvente se eliminó a vacío. El sólido resultante se trituró con hexano anhidro y el sólido se aisló por filtración y se secó al vacío para dar el complejo de paladio deseado. Las estructuras de los diversos complejos preparados de esta manera pueden representarse de la siguiente manera:



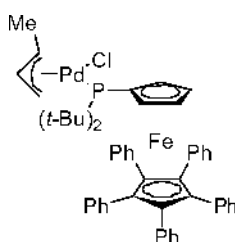
Pd(π-cinamil)(QPhos)Cl



- 5 [Pd(π-cinamil)Cl]₂ (74 mg, 0.14 mmol); QPhos (223 mg, 0.31 mmol); THF (2.8 mL); 18 horas. Producto obtenido como un sólido rosa (233 mg, 86%); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.48-7.46 (m, 2H, CH₂=CH-CH-C₆H₅), 7.37-7.35 (m, 3H, CH₂=CH-CH-C₆H₅), 7.14-7.03 (m, 25H, H-Ar), 5.68-5.60 (m, 1H, CH₂=CH-CH-C₆H₅), 5.20 (dd, J 13.2, 9.6, 1H, CH₂=CH-CH-C₆H₅), 5.08 (br s, 1H, Cp-H), 4.84-4.81 (m, 1H, Cp-H), 4.53 (app. s, 2H, Cp-H), 4.02 (br s, 1H, CH₂=CH-CH-C₆H₅), 2.79 (br s, 1H, CH₂=CH-CH-C₆H₅), 1.27-1.07 (m, 18H, PC(CH₃)₃); ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 136.4, 135.1, 132.6, 128.6, 128.3, 127.4, 126.5, 107.3, 87.7, 68.0, 53.9, 30.7; ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz): δ 67.4. Análisis elemental, hallazgo: C 70.39, H 5.93, Cl 3.52, P 3.18 (teórico C 70.60, H 5.82, Cl 3.66, P 3.19).
- 10

Se obtuvieron cristales individuales de Pd(cinamil)QPhosCl por difusión lenta de éter de petróleo 40-60 en una solución de CH₂Cl₂, respectivamente, a -18 °C (véase Figura 1).

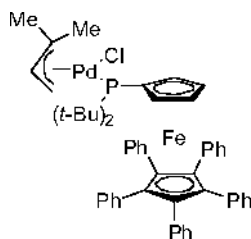
Pd(π-crotil)(QPhos)Cl



- 15 [Pd(π-crotil)Cl]₂ (200 mg, 0.51 mmol); QPhos (798 mg, 1.12 mmol); THF (10 mL); 18 horas. El complejo se obtuvo como un sólido rosa (891 mg, 96%); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.15-7.03 (m, 25H, H-Ar), 5.34 (br s, 1H, Cp-H), 5.09-5.00 (m, 2H, CH₂=CH-CH-CH₃, Cp-H), 4.54-4.53 (m, 2H, Cp-H), 4.49-4.39 (m, 1H, CH₂=CH-CH-CH₃), 3.77 (d, J 6.4, 1H, CH₂=CH-CH-CH₃), 2.54 (d, J 11.6, 1H, CH₂=CH-CH-CH₃), 1.74 (dd, J 8.4, 6.8, 3H, CH₂=CH-CH-CH₃), 1.17 (t, J 13.2, 18H, PC(CH₃)₃); ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 135.2, 132.6, 127.3, 126.5, 113.2, 103.0, 102.7, 87.7, 80.8, 80.1, 52.2, 37.8, 30.6; ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz): δ 65.0. Análisis elemental, hallazgo: C 68.90, H 6.16, Cl 3.77, P 3.40 (teórico: C 68.81, H 6.00, Cl 3.91, P 3.41).
- 20

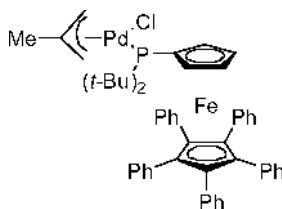
Los cristales individuales de Pd(π-crotil)QPhosCl se obtuvieron por difusión lenta de éter de petróleo 40-60 en una solución de EtOAc a -18 °C (véase Figura 2).

- 25 Pd(π-prenil)(QPhos)Cl



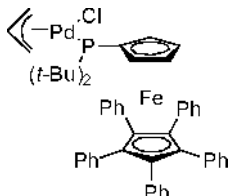
[Pd(π-prenil)Cl]₂ (200 mg, 0.48 mmol); QPhos (751 mg, 1.06 mmol); THF (10 mL); 18 horas. Producto obtenido como un sólido rosa (867 mg, 98%); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.19-7.04 (m, 25H, □C₆H₅), 5.44 (br s, 1H, Cp-H), 4.94-4.81 (m, 2H, CH₂=CH-(CH₃)₂, Cp-H), 4.51 (s, 2H, Cp-H), 3.52 (d, J 6.8, 1H CH₂=CH-(CH₃)₂), 2.71 (d, J 12.0, CH₂=CH-(CH₃)₂), 1.80 (d, J 8.4, 3H, CH₂=CH-(CH₃)₂), 1.62 (t, J 7.2, 3H, CH₂=CH-(CH₃)₂), 1.24 (d, J 14.4, 9H, PC(CH₃)₃), 1.15 (d, J 14.4, 9H, PC(CH₃)₃); ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 135.2, 132.6, 127.3, 126.5, 121.2, 106.8, 87.7, 80.3, 47.4, 37.8, 30.9, 30.6; ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz): δ 68.3. Análisis elemental, hallazgo: C 68.81, H 6.44, Cl 4.57, P 3.25 (teórico C 69.06, H 6.12, Cl 3.85, P 3.36).

Pd(π-2-crotil)(QPhos)Cl



[Pd(π-2-crotil)Cl]₂ (200 mg, 0.51 mmol); QPhos (798 mg, 1.12 mmol); THF (5 mL); 18 horas. El complejo se obtuvo como un sólido rosa (788 mg, 85%); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.19-6.98 (m, 25H, H-Ar), 5.27 (br s, 1H, Cp-H), 4.93 (br s, 1H, Cp-H), 4.65 (dd, J 6.4, 2.8, 1H, CH₂=C(CH₃)-CH₂), 4.55 (br s, 2H, Cp-H), 3.84 (d, J 2.8, 1H, CH₂=C(CH₃)-CH₂), 3.77 (d, J 8.4, 1H, CH₂=C(CH₃)-CH₂), 2.68 (s, 1H, CH₂=C(CH₃)-CH₂), 1.94 (s, 3H, CH₂=C(CH₃)-CH₂), 1.18 (d, J 14.0, 9H, PC(CH₃)₃), 1.13 (d, J 14.0, 9H, PC(CH₃)₃); ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 134.5, 131.9, 128.6, 126.7, 126.6, 125.9, 87.1, 79.4, 57.2, 30.0, 29.9, 29.6, 29.5, 21.8; ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz): δ 62.0. Análisis elemental, hallazgo: C 69.59, H 6.23, Cl 3.41, P 3.42 (teórico C 68.81, H 6.00, Cl 3.91, P 3.41).

Pd(π-alil)QPhosCl

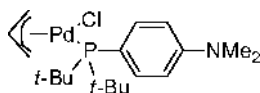


[Pd(π-alil)Cl]₂ (2.0 mmol); QPhos (4.4 mmol); THF (45 mL); 18 horas. El producto se obtuvo como un sólido rosa (3.2 g, 90%); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.17-7.01 (m, 25H, □C₆H₅), 5.46-5.36 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂), 5.33 (br s, 1H, Fe-H), 5.08 (br s, 1H, Fe-H), 4.83 (t, J 6.8, 1H, CH₂=CH-CH₂), 4.56 (br s, 1H, Fe-H), 4.54 (br s, 1H, Fe-H), 4.04 (d, J 4.8, 1H, CH₂=CH-CH₂), 3.87 (dd, J 13.6, 8.4, CH₂=CH-CH₂), 2.78 (d, J 12.4, 2H, CH₂=CH-CH₂), 1.17 (d, J 14.0, PC(CH₃)₃); ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 135.2, 132.7, 132.5, 132.1, 127.3, 126.5, 114.2, 87.8, 83.5, 79.7, 67.1, 57.5, 37.8, 30.5; ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz): δ 61.8. Análisis elemental, hallazgo: C 68.40, H 6.00, Cl 3.83, P 3.42 (teórico C 68.54, H 5.87, Cl 3.97, P 3.47).

Se obtuvieron cristales individuales de Pd(π-alil)QPhosCl por difusión lenta de éter dietílico en una solución de CH₂Cl₂ (véase la Figura 3).

Las estructuras de rayos X de Pd(π-alil)QPhosCl y Pd(π-crotil)QPhosCl (véase Figura 2) son diferentes en términos de la orientación opuesta del haluro, presumiblemente debido al efecto estérico del grupo Me en la posición 3 del alilo en Pd(π-crotil)QPhosCl.

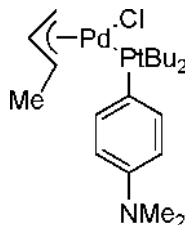
Pd(π-alil)(Amphos)Cl



[Pd(π-alil)Cl]₂ (311 mg, 0.85 mmol); Amphos (496 mg, 1.87 mmol); THF (17 mL); 18 horas. Producto obtenido como un sólido amarillo (727 mg, 96%); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.50 (app. t, J 8.8, 2H, H-Ar), 6.65 (d, J 8.0, 2H, H-

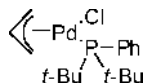
Ar), 5.50 (heptet, J 7.2, 1H, CH₂=CH-CH₂), 4.63 (dt, J 6.8, 2.0, 1H, CH₂=CH-CH₂), 3.69 (dd, J 13.2, 9.2, 1H, CH₂=CH-CH₂), 3.39 (d, J 6.0, 1H, CH₂=CH-CH₂), 3.01 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.68 (d, J 12.0, 1H, CH₂=CH-CH₂), 1.47 (d, J 14.0, 9H, PC(CH₃)₃), 1.39 (d, J 14.0, 9H, PC(CH₃)₃); ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 150.9, 136.7, 136.6, 116.9, 116.6, 115.2, 110.4, 110.3, 80.7, 80.4, 58.8, 39.9, 36.0, 30.6, 29.9; ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz): δ 61.9. Análisis elemental, hallazgo: C 51.44, H 7.51, Cl 7.54, P 6.94 (teórico C 50.90, H 7.42, Cl 7.91, P 6.91).

Pd(π-crotil)(Amphos)Cl



[Pd(crotil)Cl]₂ (132 mg, 0.34 mmol); P(t-Bu)₂(p-NMe₂C₆H₄) (180 mg, 0.68 mmol); THF (3.7 mL); 90 min. Producto obtenido como un sólido amarillo (263 mg, 85 %); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.52 (t, J 8.8, 2H), 6.65 (d, J 8.0, 2H), 5.25-5.17 (m, 1H), 4.40-4.29 (m, 1H), 3.21-3.19 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.47 (d, J 11.6, 1H), 1.77 (dd, J 8.4, 6.4, 3H), 1.44 (d, J 13.6, 9H), 1.38 (d, J 13.6, 9H); ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 150.9, 149.6, 136.9, 136.7, 117.1, 116.8, 114.1, 110.3, 99.8, 99.6, 53.5, 40.0, 35.8, 30.6, 29.9, 17.4; ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz): δ 65.5; Análisis elemental, hallazgo: C 51.93, H 7.54, N 2.84, P 6.58. (teórico C 51.96, H 7.63, N 3.03, P 6.70).

Pd(π-alil)(Pt-Bu₂Ph)Cl (referencia)



[Pd(π-alil)Cl]₂ (100 mg, 0.27 mmol); Pt-Bu₂Ph.HBF₄ (169 mg, 0.55 mmol); tolueno (1.5 mL), 18 horas. El producto fue obtenido como un sólido amarillo (217 mg, 98%); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.90-7.68 (m, 5H, H-Ar), 5.51-5.42 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂), 4.12 (d, J 6.4, 2H, CH₂=CH-CH₂), 3.05 (d, J 12.0, 2H, CH₂=CH-CH₂), 1.55 (d, J 16.8, PPh(CH₃)₂); ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 135.0, 130.5, 127.4, 116.0, 115.3, 111.2, 63.0, 34.4, 28.0; ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz): δ 44.4.

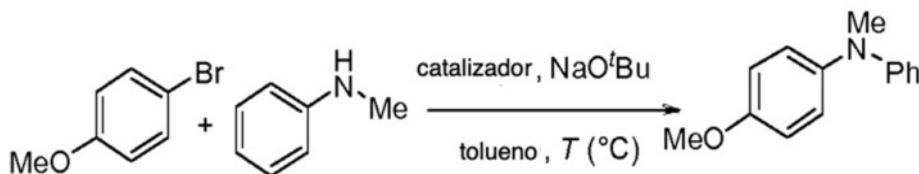
Ejemplo 2

Procedimiento general para la reacción de acoplamiento de Buchwald-Hartwig:

Se cargó un matraz Schlenk con el catalizador, NaOtBu y haluro de arilo, si era sólido, y el matraz se evacuó y se relleno con nitrógeno tres veces. Posteriormente, se añadió una solución del haluro de arilo, si era líquido, y la amina en tolueno. La mezcla de reacción resultante se agitó bajo nitrógeno a la temperatura indicada durante el tiempo indicado, luego la mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna instantánea (EtOAc/eluyente de éter de petróleo 40-60).

Las actividades relativas de Pd (π-alil)QPhosCl y Pd (π-crotil)QPhosCl se exploraron en una reacción de acoplamiento modelo C-N de 4-bromoanisol con N-metilaniлина a temperatura ambiente (véanse Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Optimización y actividades de Pd(π-alilo)QPhosCl y Pd(π-crotil)QPhosCl.a



Catalizador	Tolueno (mL)	T (°C)	Tiempo (horas)	conversión (%)
Pd(π-alil)QPhosCl (1.0 % en moles)	4.0	25	6	97
Pd(π-crotil)QPhosCl (1.0 % en moles)	4.0	25	3	100

Pd(π -alil)QPhosCl (0.5 % en moles)	4.0	25	23	54
Pd(π -crotil)QPhosCl (0.5 % en moles)	4.0	25	5	100
Pd(π -alil)QPhosCl (0.5 % en moles)	2.0	25	7	93
Pd(π -crotil)QPhosCl (0.5 % en moles)	2.0	25	1	100

^a4-bromoanisol (1.6 mmol), *N*-metilanilina (2.0 mmol), NaOt-Bu (2.4 mmol) ^bConversión GC/MS.

5 El Pd(alil)QPhosCl en comparación con Pd(π -1-crotil)QPhosCl a una concentración más baja (0.5% en moles) dio 54% de conversión después de 23 horas frente a 100% a las 5 horas de tiempo de reacción. Sin embargo, al mantener las cargas de catalizador de Pd(alil)QPhosCL al 0.5% en moles mientras se aumenta la concentración de 0.4 a 0.8 M, se observó una conversión del 93% en 7 horas. El catalizador Pd(π -1-crotil)QPhosCl dio 100% de conversión al producto después de 1 hora, demostrando su superioridad.

Tabla 2. Comparación de las actividades relativas de Pd(π -alil)QPhosCl y Pd(π -crotil)QPhosCl.a

Ar-X	amina	T (°C)	catalizador	Tiempo (horas)	conversión ^b (%)
		50	Pd(π -alil)QPhosCl	6.5	97
		50	Pd(π -crotil)QPhosCl	2	100
		100	Pd(π -alil)QPhosCl	0.6	99
		100	Pd(π -crotil)QPhosCl	0.6	99

^ahaluro de arilo (1.6 mmol), amina (2.0 mmol), NaOt-Bu (2.4 mmol), tolueno (2.0 mL) ^bconversión de GC/MS

10 Ejemplo 3

Procedimiento general para la reacción de acoplamiento de Buchwald-Hartwig:

Se cargó un matraz Schlenk con el catalizador, NaOtBu y haluro de arilo, si era sólido, y el matraz se evacuó y se rellenoó con nitrógeno tres veces. Posteriormente, se añadió una solución del haluro de arilo, si era líquido, y la amina en tolueno. La mezcla de reacción resultante se agitó bajo nitrógeno a la temperatura indicada durante el tiempo

indicado, luego la mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna instantánea (EtOAc/eluyente de éter de petróleo 40-60).

Tabla 3: Reacción de 4-bromoanisol y N-metilanilina con varios complejos



catalizador (% en moles)	T (°C)	Tiempo (horas)	Conversión ^a (%)
Pd(alil)QPhosCl (1.0)	25	6	97 (96)
Pd(alil)Pt(Bu ₂ PhCl (1.0)	25	22	8 (8)
Pd(alil)AmPhosCl (1.0)	25	22	18
Pd(1-crotil)AmPhosCl (1.0)	25	22	95
Pd(prenil)QPhosCl (1.0)	25	6	100 (99)
Pd(prenil)QPhosCl (0.5)	25	22	100
Pd(cinamil)QPhosCl (1.0)	25	22	81 (66)
Pd(1-crotil)QPhosCl (1.0)	25	3	100 (99)
Pd(1-crotil)QPhosCl (0.5)	25	18	99
Pd(1-crotil)QPhosCl (0.1)	25	18	95
Pd(2-crotil)QPhosCl (1.0)	25	18	62

^aconversión de GC/MS. Rendimiento aislado entre paréntesis

5

Para tener una idea de las actividades relativas de los catalizadores presentes, se llevó a cabo una reacción de acoplamiento C-N de 4-bromoanisol con N-metilanilina a temperatura ambiente. Al 1 % en moles de carga de paladio, los catalizadores con base en Q-PhosPd(π -alil)QPhosCl, Pd(π -1-crotil)QPhosCl y Pd(π -prenil)QPhosCl proporcionaron todos al producto conversiones superiores al 90% en 3-18 horas. El complejo Pd(crotil)QPhosCl dio el producto deseado en la conversión más alta incluso con una carga de paladio al 0,1% en moles, mientras que Pd(π -prenil)QPhosCl dio la segunda actividad más alta. Pd(π -1-crotil)AmphosCl dio como resultado una conversión del 95% en el producto con 22 horas de tiempo de reacción.

10

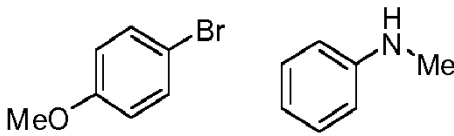
Ejemplo 4

Comparación de catalizadores in situ y comercialmente disponibles en el acoplamiento C-N

15

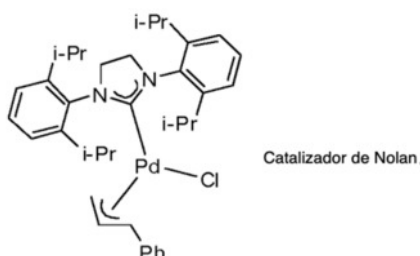
Se llevó a cabo una comparación de catalizadores in situ y comercialmente disponibles y sistemas catalíticos en una reacción de acoplamiento C-N. En esta reacción, N-metilanilina se unió con 4-bromoanisol para dar N-(4-bromofenil)-N-metil-fenilamina bajo las condiciones establecidas en la Tabla 4.

Tabla 4: Reacción de 4-bromoanisol y N-metilanilina

Sustratos	Catalizador (% en moles)	T (°C)	Tiempo (horas)	Conversión ^b (%)
	Pd(π -1-crotil)QPhosCl (1.0)	25	3	100
	Pd(π -1-crotil)QPhosCl (0.5)	25	18	99 ^c
	Pd(π -1-crotil)QPhosCl (0.1)	25	18	95
	Pd(π -alil)QPhosCl (1.0)	25	6	97

Pd ₂ (dba) ₃ (0.25) QPhos (0.5)	25	21	53
Pd-113 (0.25) ^d	25	3	80
Pd-116 (0.5) ^e	25	23	55
Cat. de Nolan (0.5)	25	21	0
Pd(OAc) ₂ (0.5) XPhos (0.5) ^f	25	21	0
Pd(OAc) ₂ (0.5) QPhos (0.5)	25	23	0

^a amina (1.0 mmol), haluro de arilo (0.8 mmol), NaOtBu (1.2 mmol), tolueno (2.0 mL) ^b conversiones de GC/MS
^c Promedio de tres reacciones ^dPd-113 = [Pd(μ-Br)-Bu₃P]₂ ^ePd-116 = 'Bu₃P-Pd-P'Bu₃ ^f XPhos = 2',4'6'-triisopropilbifenil-2-diclorohexolfosfina



El complejo Pd(1-crotil)QPhos mostró una actividad superior a los otros sistemas catalíticos con una conversión del 99% a 0.5% en moles de carga de catalizador y una conversión de 95% a 0.1% en moles de carga. El complejo Pd(alil)QPhosCl también proporcionó al producto deseado una buena conversión.

El Pd-113 mostró buena actividad, sin embargo, la conversión en este caso fue menor que la de Pd(1-crotil)QPhos y Pd(alil)QPhosCl. Además, el Pd-113 es sensible al aire y a la humedad y debe almacenarse bajo una atmósfera de nitrógeno.

Ejemplo 5

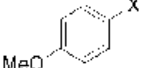
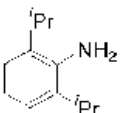
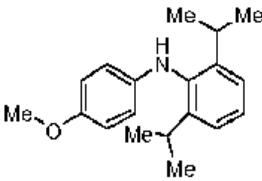
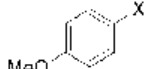
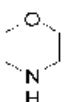
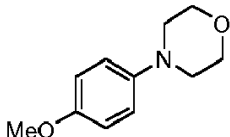
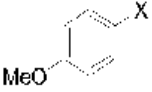
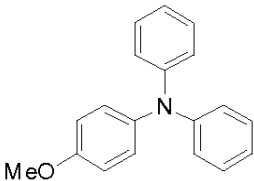
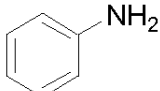
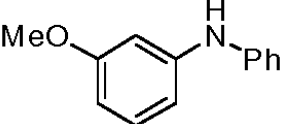
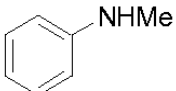
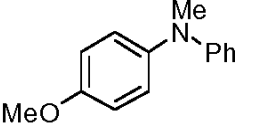
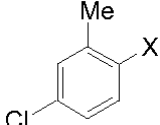
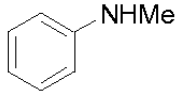
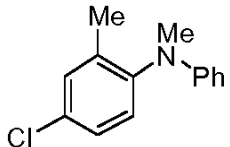
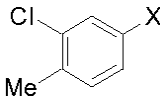
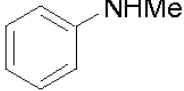
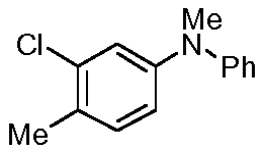
Alcance del sustrato del acoplamiento C-N

Procedimiento general para la reacción de acoplamiento de Buchwald-Hartwig

Se cargó un matraz Schlenk con el catalizador, NaOt-Bu y haluro de arilo, si era sólido, y el matraz se evacuó y se relleno con nitrógeno tres veces. Posteriormente, se añadió una solución del haluro de arilo, si era líquido, y la amina en tolueno. La mezcla de reacción resultante se agitó bajo nitrógeno a la temperatura y el tiempo indicados (véanse Tablas en comunicación). La mezcla cruda se absorbió sobre gel de sílice (Merck Silica Gel 60 (0.040-0.063 mm)) y se purificó por cromatografía en columna instantánea (MTBE/eluyente de éter de petróleo 40-60).

Tabla 5: Formación de enlace C-N mediada por 0.5 % en moles de Pd(crotil)QPhosCl

Ar-X	amina	X	T °C	tiempo (horas)	producto	rendimiento (%)
		Br	110	20		65 ^b

		Br	25	1.5		96 ^c
		Cl	100	0.5		95
		Br	50	16		98
		Cl	100	2.5		96
		Br	25	3		84 ^d
	NHPh ₂	Cl	100	3		68 ^d
		Br	50	2		91
		Br	25	1		93
		Cl	100	1		98
		I	25	16		95 ^e
		Br	50	3		88
		Br	25	1		97

		Br	50	2.5		96
		Cl	100	21		87 ^f
		Br	50	22		91
		Cl	100	2.5		83
		Cl	80	3		91 ^c
		Br	80	4		93 ^c
		Br	100	1		83 ^g
		Cl	100	1		92 ^h
		Br	100	2		91 ^g

^a haluro de arilo (1.6 mmol), amina (2.0 mmol), NaOt-Bu (2.4 mmol), tolueno (2.0 mL) ^b Usando 2 % en moles de Pd(crotol)QPhosCl ^c Usando 1 % en moles de Pd(crotol)QPhosCl ^d Rendimiento de RMN de mezcla aislada de exceso de difenilamina y producto ^e Tiempo de reacción no optimizado ^f conversión de GC/MS ^g Usando 0.05 % en moles de Pd(π-crotol)QPhosCl ^h Usando 0.1 % en moles de Pd(π-crotol)QPhosCl.

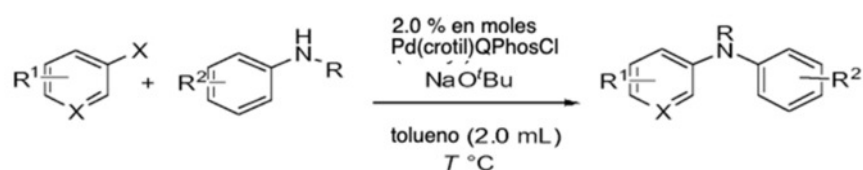
El Pd (π -crotil)QPhosCl se ha evaluado en varios sustratos para el acoplamiento de C-N usando una gama de haluros de arilo con aminas primarias y secundarias (Tabla 5). Se han demostrado una serie de ejemplos de una reacción de aminación quimioselectiva de un bromuro de arilo en presencia de una funcionalidad de cloruro. Esto se logró en virtud del hecho de que los bromuros de arilo requerían temperaturas de reacción más bajas que los cloruros de arilo.

Además, Pd(π -crotil)QPhosCl efectuó la aminación de un yoduro de arilo, un sustrato que se ha considerado un socio de acoplamiento problemático en los procesos de formación de enlaces C-N catalizados por Pd.

El orden de reactividad en las aminaciones mediadas por Pd(π -crotil)QPhosCl parece ser el inverso al observado en las reacciones de acoplamiento mediadas por Pd convencionales. A este respecto, los haluros de arilo ricos en electrones están aminados con rendimientos más altos en tiempos de reacción más cortos que los electrófilos deficientes en electrones. Cabe destacar la aminación de un tris-metoxibromobenceno muy rico en electrones con un rendimiento del 65%.

Como se puede ver en la Tabla 6, los haluros heterocíclicos también se han acoplado con éxito.

Tabla 6: Formación de enlaces C-N usando haluros heterocíclicos mediados por 2 % en moles de Pd(crotil)QPhosCl

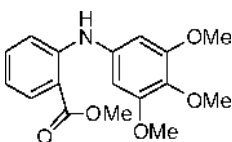


Ar-X	amina	X	T °C	Tiempo (horas)	producto	Rendimiento (%)
		Br	100	3.5		
		Cl	100	3.5		94
						86
		Br	100	2		79
		Cl	100	2.5		88
		Br	50	3h		83
		Br	100	3		90
		Br	25	18		76 ^b
		Cl	100	3		57
		Br	25	20		44

^a haluro de arilo (1.6 mmol), amina (2.0 mmol), NaOt-Bu (2.4 mmol), tolueno (2.0 mL)^b Rendimiento aislado usando 1 % en moles de Pd(crotil)QPhosCl. El bromuro de arilo sin reaccionar podría detectarse por TLC antes de la purificación, lo que indica una reacción incompleta.

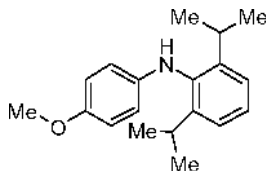
Los haluros de piridina-, pirimidina- y tiofeno dieron productos acoplados a C-N con buenos rendimientos a 100 °C. La reacción usando 3-bromotiofeno se ha demostrado a temperatura ambiente.

Datos experimentales para los productos detallados en las Tablas 5 y 6 2-CO₂Me-3',4',5'-trimetoxi-difenilamina



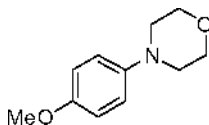
Metil antranilato (390 µL, 3.0 mmol); 5-bromo-1,2,3-trimetoxibenceno (594 mg, 2.3 mmol); NaOtBu (345 mg, 3.6 mmol); Pd(π-crotil)QPhosCl (43.5 mg, 0.06 mmol, 2.0 % en moles); tolueno (5.0 mL). El procedimiento general proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (462 mg, 65%); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.39 (br s, 1H), 7.96 (dd, J 4.4, 1.6, 1H), 7.33 (dd, J 6.8, 1.6, 1H), 7.21 (d, J 8.4, 1H), 6.73 (dd, J 8.0, 0.8, 1H), 6.49 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 6H); ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 169.0, 153.8, 148.4, 136.6, 134.6, 134.2, 131.6, 116.9, 114.1, 111.6, 100.7, 61.0, 56.1, 51.8; Análisis elemental, hallazgo: C 64.30, H 6.06, N 4.41 (teórico: C 64.34, H 6.03, N 4.41).

N-(2,6-diisopropilfenil)-N-(p-metoxi)amina



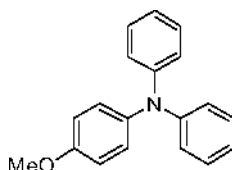
4-bromoanisol (200 µL, 1.6 mmol) o 4-cloroanisol (196 µL, 1.6 mmol); 2,6-diisopropilanilina (377 µL, 2.0 mmol); NaOtBu (230 mg, 2.4 mmol); Pd(π-crotil)QPhosCl (X = Br; 14.4 mg, 0.016 mmol, 1.0 % en moles) o Pd(π-crotil)QPhosCl (X = Cl; 7.2 mg, 0.008 mmol, 0.5 % en moles); tolueno (2.0 mL). El procedimiento general proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 96 % (434 mg; X = Br) y un rendimiento del 95% (429 mg; X = Cl); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.29-7.19 (m, 3H), 6.73 (d, J 6.8, 2H), 6.44 (d, J 6.8, 2H), 4.95 (br s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.19 (heptet, J 6.8, 2H), 1.14 (d, J 7.2, 12H); ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 152.2, 147.1, 142.2, 136.0, 126.7, 123.8, 115.0, 114.2, 55.7, 28.0, 23.8; Análisis elemental, hallazgo: C 80.95, H 9.05, N 5.03 (teórico: C 80.52, H 8.89, N 4.94).

N-(4-metoxifenil)morfolina



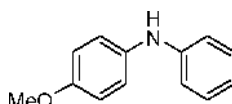
4-bromoanisol (200 µL, 1.6 mmol) o 4-cloroanisol (196 µL, 1.6 mmol); morfolina (175 µL, 2.0 mmol); NaOtBu (230 mg, 2.4 mmol); Pd(π-crotil)QPhosCl (7.2 mg, 0.008 mmol, 0.5 % en moles); tolueno (2.0 mL). El procedimiento general proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 98 % (302 mg; X = Br) y un rendimiento del 96% (297 mg; X = Cl).

N-(4-metoxifenil)difenilamina



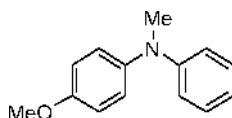
4-bromoanisol (200 μ L, 1.6 mmol) o 4-cloroanisol (196 μ L, 1.6 mmol); difenilnilina (338 mg, 2.0 mmol); NaOtBu (230 mg, 2.4 mmol); Pd(π -crotil)QPhosCl (7.2 mg, 0.008 mmol, 0.5 % en moles); tolueno (2.0 mL). El procedimiento general proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 84 % (370 mg; X = Br) y un rendimiento del 68% (298 mg; X = Cl).

4-Metoxidifenilamina



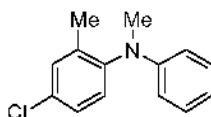
4-bromoanisol (200 μ L, 1.6 mmol); anilina (182 μ L, 2.0 mmol); NaOtBu (230 mg, 2.4 mmol); Pd(π -crotil)QPhosCl (7.2 mg, 0.008 mmol, 0.5 % en moles); tolueno (2.0 mL). El procedimiento general proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 91 % (288 mg).

N-(4-metoxifenil)-N-metilanilina



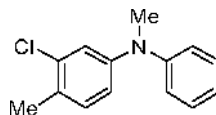
4-bromoanisol (200 μ L, 1.6 mmol), 4-cloroanisol (196 μ L, 1.6 mmol) o 4-iodoanisol (374 mg, 1.6 mmol); N-metilanilina (217 μ L, 2.0 mmol); NaOtBu (230 mg, 2.4 mmol); Pd(π -crotil)QPhosCl (7.2 mg, 0.008 mmol, 0.5 % en moles); tolueno (2.0 mL). El procedimiento general proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 93 % (315 mg; X = Br), un rendimiento del 98% (335 mg; X = Cl) y un rendimiento del 95% (325 mg; X = I).

4-cloro-2-metildifenil-metilamina



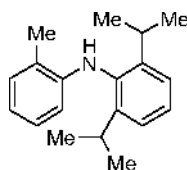
2-bromo-5-clorotolueno (213 μ L, 1.6 mmol); N-metilanilina (217 μ L, 2.0 mmol); NaOtBu (230 mg, 2.4 mmol); Pd(π -crotil)QPhosCl (7.2 mg, 0.008 mmol, 0.5 % en moles); tolueno (2.0 mL). El procedimiento general proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 88 % (324 mg); ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.27 (d, J 2.0, 1H), 7.21-7.16 (m, 3H), 7.07 (d, J 8.4, 1H), 6.73 (t, J 7.2, 1H), 6.53 (d, J 8.0, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 146.5, 143.1, 136.4, 129.1, 128.9, 127.2, 126.7, 125.3, 114.9, 110.7, 36.8, 15.5; Análisis elemental, hallazgo: C 72.31, H 6.13, N 6.05 (teórico: C 72.57, H 6.09, N 6.04).

3-cloro-4-metildifenil-metilamina



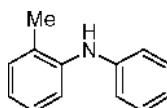
4-bromo-2-clorotolueno (217 μ L, 1.6 mmol); N-metilanilina (217 μ L, 2.0 mmol); NaOtBu (230 mg, 2.4 mmol); Pd(π -crotil)QPhosCl (7.2 mg, 0.008 mmol, 0.5 % en moles); tolueno (2.0 mL). El procedimiento general proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 97 % (358 mg); ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.30-7.26 (m, 2H), 7.08 (d, J 8.4, 1H), 7.02-6.96 (m, 4H), 6.79 (dd, J 8.4, 2.4, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 148.7, 148.1, 134.7, 131.2, 129.4, 128.2, 121.9, 121.0, 120.3, 118.5, 40.4, 19.2; Análisis elemental, hallazgo: C 72.01, H 6.04, N 5.98 (teórico: C 72.57, H 6.09, N 6.04).

N-(2,6-diisopropilfenil)-N-(o-tolil)amina



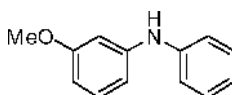
2-bromotolueno (274 mg, 1.6 mmol) o 2-clorotolueno (168 μ L, 1.6 mmol); 2,6-diisopropilanilina (377 μ L, 2.0 mmol); NaOtBu (230 mg, 2.4 mmol); Pd(π -crotil)QPhosCl (7.2 mg, 0.008 mmol, 0.5 % en moles); tolueno (2.0 mL). El procedimiento general proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 96 % (410 mg; X = Br) y 87 % de conversión (X = Cl).

2-Metildifenilamina



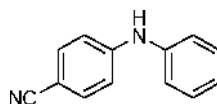
2-bromotolueno (274 mg, 1.6 mmol) o 2-clorotolueno (168 μ L, 1.6 mmol); anilina (182 μ L, 2.0 mmol); NaOtBu (230 mg, 2.4 mmol); Pd(π -crotil)QPhosCl (7.2 mg, 0.008 mmol, 0.5 % en moles); tolueno (2.0 mL). El procedimiento general proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 91 % (267 mg; X = Br) y un rendimiento del 83% (242 mg; X = Cl).

3-Metoxidifenilamina



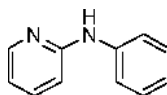
3-cloroanisol (196 μ L, 1.6 mmol); anilina (182 μ L, 2.0 mmol); NaOtBu (230 mg, 2.4 mmol); Pd(π -crotil)QPhosCl (14.4 mg, 0.016 mmol, 1.0 % en moles); tolueno (2.0 mL). El procedimiento general proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento del 91% (290 mg).

4-Cianodifenilamina



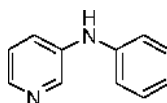
4-bromobenzonitrilo (292 mg, 1.6 mmol); anilina (182 μ L, 2.0 mmol); NaOtBu (230 mg, 2.4 mmol); Pd(π -crotil)QPhosCl (14.4 mg, 0.016 mmol, 1.0 % en moles); tolueno (2.0 mL). El procedimiento general proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (288 mg, 93%).

2-anilina-piridina



2-bromopiridina (153 μ L, 1.6 mmol) o 2-cloropiridina (151 μ L, 1.6 mmol); anilina (182 μ L, 2.0 mmol); NaOtBu (230 mg, 2.4 mmol); Pd(π -crotil)QPhosCl (28.8 mg, 0.032 mmol, 2.0 % en moles); tolueno (2.0 mL). El procedimiento general proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 94 % (257 mg; X = Br) y un rendimiento del 86% (235 mg; X = Cl): ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.20 (d, J 4.0, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.33 (d, J 4.0, 4H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.89 (d, J 8.4, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H); ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 156.1, 148.4, 140.6, 137.7, 132.5, 129.3, 122.8, 120.7, 120.4, 115.0, 108.2; Análisis elemental, hallazgo: C 77.11, H 5.99, N 16.20 (teórico: C 77.62, H 5.92, N 16.46).

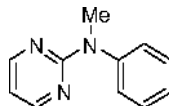
3-anilina-piridina



3-bromopiridina (154 μ L, 1.6 mmol) o 3-cloropiridina (152 μ L, 1.6 mmol); anilina (182 μ L, 2.0 mmol); NaOtBu (230 mg, 2.4 mmol); Pd(π -crotil)QPhosCl (28.8 mg, 0.032 mmol, 2.0 % en moles); tolueno (2.0 mL). El procedimiento general proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 79 % (215 mg; X = Br) y un rendimiento del 88% (239 mg; X = Cl).

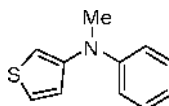
X = Cl): ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.38 (d, J 2.0, 1H), 8.15 (d, J 4.0, 1H), 7.42 (d, J 7.2, 1H), 7.30 (t, J 7.6, 2H), 7.16 (dd, J 8.0, 4.4, 1H), 7.08 (d, J 8.0, 2H), 6.99 (t, J 7.2, 1H), 6.01 (br s, 1H); ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 142.0, 141.8, 140.1, 139.9, 129.6, 123.8, 123.4, 122.0, 118.3; Análisis elemental, hallazgo: C 77.19, H 6.02, N 15.96 (teórico: C 77.62, H 5.92, N 16.46).

5 2-N-Metilanilina-pirimidina



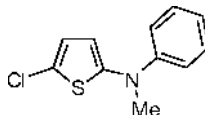
10 2-bromopirimidina (127 mg, 0.8 mmol); N-metilanilina (109 μL , 1.0 mmol); NaOtBu (115 mg, 1.2 mmol); Pd(π -crotil)QPhosCl (14.4 mg, 0.016 mmol, 2.0 % en moles); tolueno (1.0 mL). El procedimiento general proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 83 % (123 mg): ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.34 (d, J 4.4, 2H), 7.42 (t, J 8.0, 2H), 7.32 (d, J 7.6, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.57 (t, J 4.8, 1H), 3.53 (s, 3H); ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 162.0, 157.7, 145.5, 129.2, 126.6, 125.9, 110.8, 38.7; Análisis elemental, hallazgo: C 71.33, H 6.08, N 22.51 (teórico: C 71.33, H 5.99, N 22.69).

2-(N-Metil-N-fenilamino)tiofeno



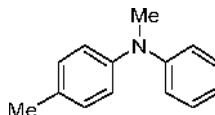
15 3-bromotiofeno (150 μL , 1.6 mmol) o 3-clorotiofeno (149 μL , 1.6 mmol); N-metilanilina (217 μL , 2.0 mmol); NaOtBu (230 mg, 2.4 mmol); Pd(π -crotil)QPhosCl (28.8 mg, 0.032 mmol, 2.0 % en moles); tolueno (2.0 mL). El procedimiento general proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 90 % (272 mg; X = Br) y un rendimiento del 57% (172 mg; X = Cl): ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.27-7.20 (m, 3H); 7.01 (d, J 7.6, 2H), 6.91 (t, J 7.6, 1H), 6.87 (dd, J 5.2, 1.6, 1H), 6.57 (dd, J 3.2, 1.2, 1H), 3.29 (s, 3H); ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 149.3, 148.4, 129.1, 124.9, 123.3, 120.7, 118.8, 107.8, 41.0; Análisis elemental, hallazgo: C 70.13, H 5.84, N 7.32 (teórico: C 69.80, H 5.86, N 7.40).

2-Cloro-5-N-metilanilina-tiofeno



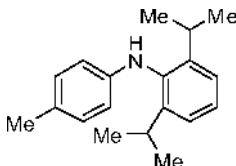
25 2-bromo-5-clorotiofeno (175 μL , 1.6 mmol); N-metilanilina (217 μL , 2.0 mmol); NaOtBu (230 mg, 2.4 mmol); Pd(π -crotil)QPhosCl (28.8 mg, 0.032 mmol, 2.0 % en moles); tolueno (2.0 mL); 25 °C; 20 horas. El procedimiento general proporcionó el compuesto del título como un aceite blanquecino con un rendimiento del 44% (155 mg): ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.26-7.23 (m, 2H), 6.94-6.88 (m, 3H), 6.70 (d, J 4.0, 1H), 6.44 (d, J 4.0, 1H), 3.28 (s, 3H); ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 151.3, 148.8, 129.1, 124.6, 123.3, 120.3, 119.1, 116.1, 41.8; Análisis elemental, hallazgo: C 59.28, H 4.54, N 6.29 (teórico: C 59.05, H 4.51, N 6.26).

4-metildifenil-metilamina



30 4-bromotolueno (274 mg, 1.6 mmol); N-metilanilina (217 μL , 2.0 mmol); NaOtBu (230 mg, 2.4 mmol); Pd(π -crotil)QPhosCl (0.7 mg, 0.0008, 0.05 % en moles); tolueno (0.5 mL). El procedimiento general proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 83% (261 mg): ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.24-7.20 (m, 2H), 7.11 (d, J 8.4, 2H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.91 (app. d, J 7.6, 2H), 6.86 (app. t, J 7.6, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 149.4, 146.6, 132.1, 130.0, 129.1, 122.6, 119.8, 118.2, 40.4, 20.8; Análisis elemental, hallazgo: C 85.25, H 7.75, N 7.29 (teórico: C 85.24, H 7.66, N 7.10).

N-4-tolueno-2,6-diisopropilanilina



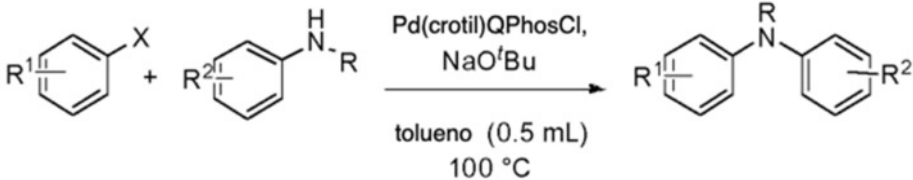
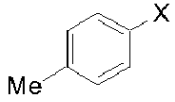
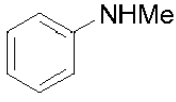
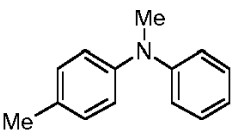
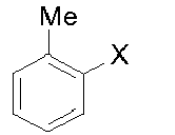
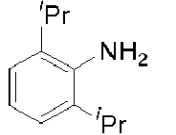
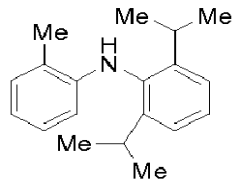
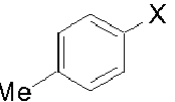
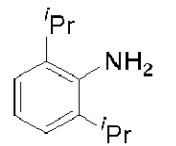
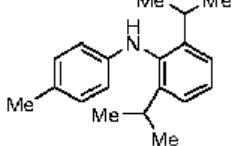
4-bromotolueno (274 mg, 1.6 mmol); 2,6-diisopropilanilina (377 μ L, 2.0 mmol); NaOtBu (230 mg, 2.4 mmol); Pd(π -crotil)QPhosCl (0.7 mg, 0.0008, 0.05 % en moles); tolueno (0.5 mL). El procedimiento general proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 91% (387 mg): ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.30-7.25 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 6.94 (d, J 8.0, 2H), 6.39 (d, J 8.4, 2H), 5.02 (br s, 1H), 3.19 (heptet, J 6.8, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.13 (d, J 6.8, 12H); ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 147.4, 145.9, 135.6, 129.8, 127.0, 126.9, 123.9, 113.1, 28.2, 23.9, 20.5; Análisis elemental, hallazgo: C 85.22, H 9.45, N 5.29 (teórico: C 85.34, H 9.42, N 5.24).

Ejemplo 6

N-Arilaciones a bajas cargas de catalizador de Pd(π -crotil)QPhosCl

Se evaluó la arilación de aminas a cargas de catalizador más bajas (Tabla 7) y, a este respecto, se lograron con éxito reacciones llevadas a cabo con una carga de 0.05 o 0.1% en moles.

Tabla 7: N-Arilaciones a bajas cargas de catalizador de Pd(π -crotil)QPhosCl.^a

					
Ar-X	Amina	X	Carga de catalizador (% en moles)	Producto	Rendimiento (%)
		Br	0.05, 1 horas		83
		Cl	0.10, 1 horas		92
		Cl	0.05, 16 horas		90 ^b
		Cl	0.1, 2 horas		95
		Br	0.05, 2 horas		91

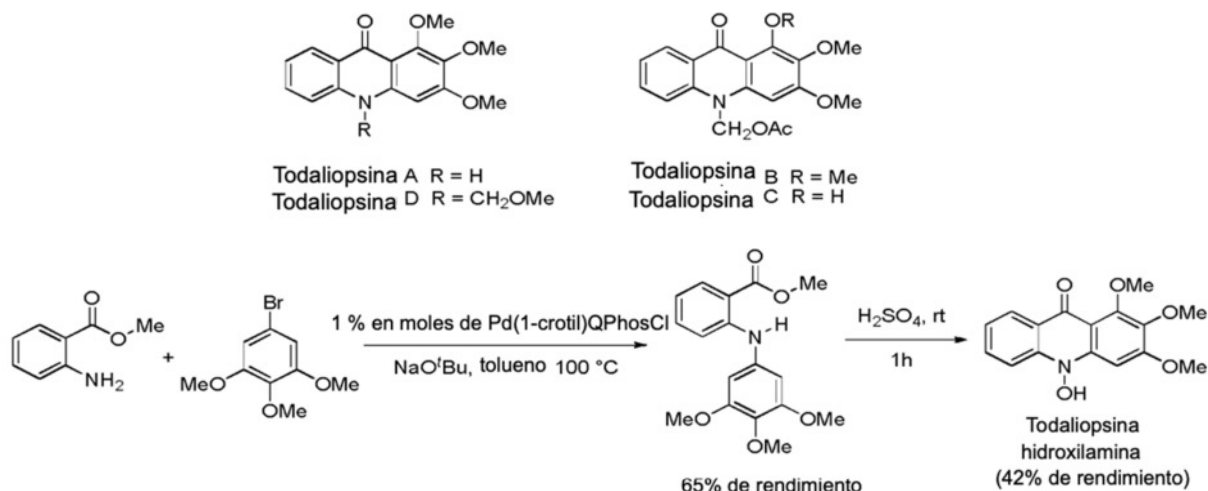
^a haluro de arilo (1.6 mmol), amina (2.0 mmol), NaOt-Bu (2.4 mmol), tolueno (0.5 mL)^b conversión de GC/MS.

Véase el Ejemplo 5 para los datos experimentales de los productos listados en la Tabla 7.

Ejemplo 7

Síntesis del marco de totaliopsina

La síntesis del marco de totaliopsina se realizó implementando un paso de aminación de arilo catalizada por QPhosCl catalizada por Pd(π -1-crotil)QPhosCl que incorpora un bromuro de arilo muy rico en electrones. Como se puede ver, la reacción de acoplamiento C-N se desarrolló sin problemas para proporcionar el producto requerido con un rendimiento del 65%.

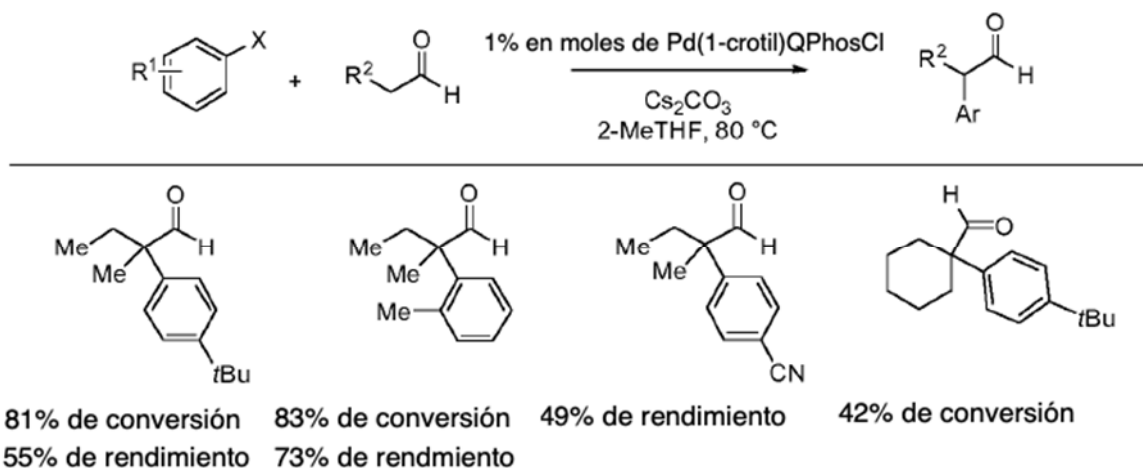


Ejemplo 8

5 Procedimiento general para la reacción de α -arilación de aldehídos:

Se cargó un matraz Schlenk con el catalizador, Cs₂CO₃ y haluro de arilo, si era sólido, y el matraz se evacuó y se rellenoó con nitrógeno tres veces. Posteriormente, se añadió una solución del haluro de arilo, si era líquido, y el aldehído en solvente. La mezcla de reacción resultante se agitó bajo nitrógeno a la temperatura indicada durante el tiempo indicado, luego la mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna instantánea (EtOAc/eluyente de éter de petróleo 40-60).

10



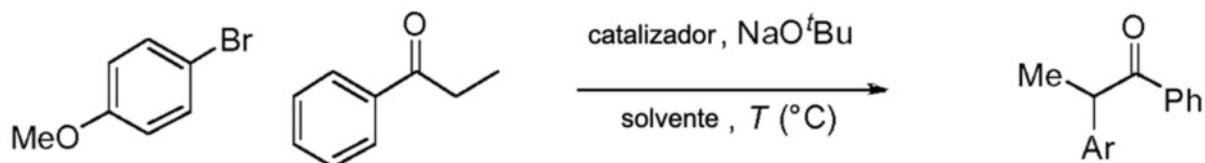
Ejemplo 9

Procedimiento general para la α -arilación de cetonas:

Se cargó un matraz Schlenk con el catalizador, NaOtBu y haluro de arilo, si era sólido, y el matraz se evacuó y se rellenoó con nitrógeno tres veces. Posteriormente, se añadió el haluro de arilo (si es líquido), seguido de cetona y solvente a través de una jeringa. La mezcla de reacción resultante se agitó bajo nitrógeno a la temperatura indicada durante 18 horas, luego la mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía de columna instantánea (MTBE/eluyente de éter de petróleo 40-60).

15

20

Tabla 8: α -arilación de cetonas

Catalizador (% en moles)	Solvente	T ($^{\circ}\text{C}$)	Tiempo (horas)	Conversión ^a (%)
$\text{Pd}(\text{allil})\text{QPhosCl}$ (1.0)	THF	60	17	76
$\text{Pd}(\pi\text{-1-crotil})\text{QPhosCl}$ (1.0)	THF	60	17	99 ^b (85)
$\text{Pd}(\pi\text{-1-crotil})\text{QPhosCl}$ (0.25)	THF	60	17	-90
$\text{Pd}(\text{dba})_2 / \text{QPhos}$ (0.25) (Comparativo)	THF	60	17	-80
$\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{QPhos}$ (0.25) (Comparativo)	THF	60	17	-85
Pd-118 (0.25) (Comparativo) ^c	THF	60	17	-64

^a Conversión usando GC/MS. Rendimiento aislado en paréntesis ^b Todo el material de partida consumido ^c Pd-118 = dicloro[1,1'-bis(di-tert-butilfosfino)]ferroceno paladio (II)

5

A partir de los resultados de la tabla anterior, se puede ver que el precatalizador $\text{Pd}(\pi\text{-1-crotil})\text{QPhosCl}$ proporcionó los mejores resultados en la reacción de α -arilación. Además, en comparación con los catalizadores con base en QPhos generados in situ, los complejos preformados exhibieron actividades comparables o superiores.

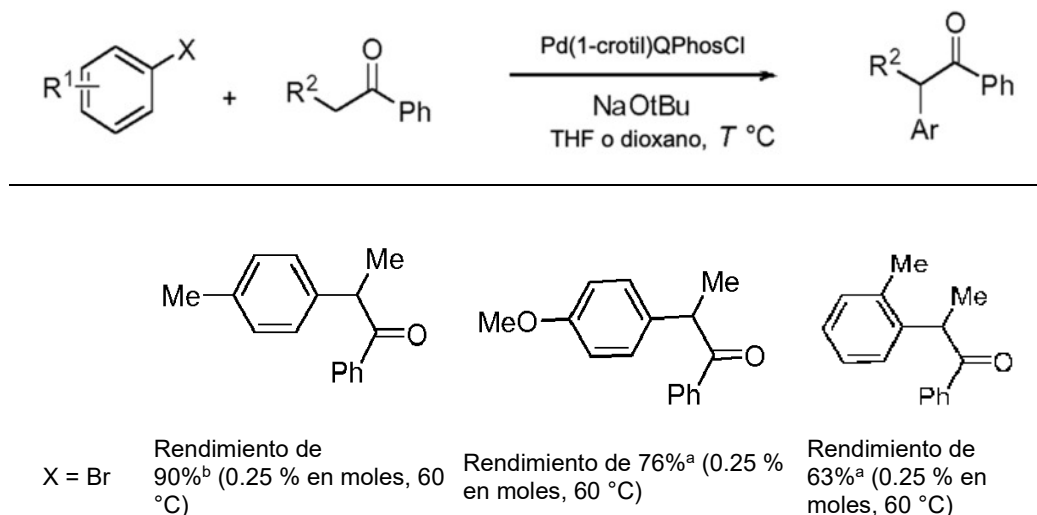
Ejemplo 10

10 Alcance del sustrato para la α -arilación de cetonas

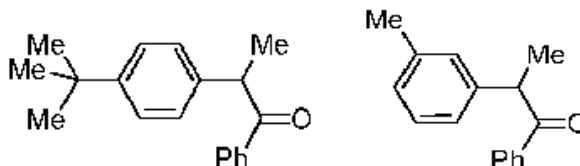
Se demostró que la monoarilación de propiophenona procedía sin problemas usando una gama de haluros de arilo neutros y ricos en electrones y el catalizador $\text{Pd}(\pi\text{-1-crotil})\text{QPhosCl}$. Fueron tolerados los sustituyentes en la posición orto- y meta-, así como en la posición para de la fracción de arilo.

Tabla 9: Alcance del sustrato para la α -arilación de cetonas

15



X = Cl Rendimiento de 82% (1.0 % en moles, 100 °C) Rendimiento de 61%^a (0.25 mol, 100 °C) Rendimiento de 65%^a (1.0 % en moles, 100 °C)



X = Br Rendimiento de 88%^a (0.25 % en moles, 60 °C) Rendimiento de 99%^a (1.0 % en moles, 60 °C)

^a Producto que funciona conjuntamente con propiofenona. El rendimiento dado es el rendimiento de RMN de la mezcla aislada de producto y propiofenona. ^b Rendimiento promedio de 3 reacciones.

Ejemplo 11

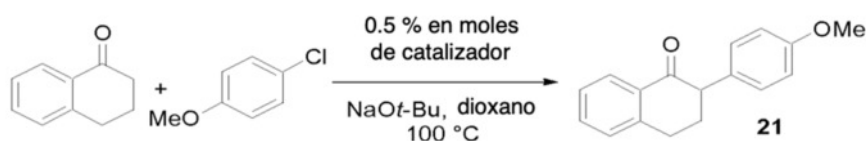
α-Arilación de 1-Tetralona

Procedimiento general

- 5 Un matraz Schlenk se cargó con Pd (X) LCl (0.05% en moles, 0.001 mmol) y NaOt-Bu (365 mg, 3.8 mmol). El matraz se evacuó y se rellenoó con nitrógeno tres veces, luego se añadieron dioxano (2.0 ml), 4-cloroanisol (245 µl, 2.0 mmol) y α-tetralona (266 µl, 2.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, luego se retiró una alícuota para su análisis por GC/MS.

- 10 [0134] Las actividades de los catalizadores π-alilo que llevan los ligandos QPhos y P(t-Bu)₂(p-NMe₂C₆H₄) se evaluaron en la π-arilación de la cetona 1-tetralona cíclica. Pd(alil)QPhosCl proporcionó el producto en una conversión del 80% después de 3 horas de tiempo de reacción, mientras que Pd(alil)P(t-Bu)₂(p-NMe₂C₆H₄)Cl dio una conversión del 96% después del mismo tiempo (Tabla 10, entradas 1 y 2). El producto se aisló con un rendimiento del 91% después de una reacción durante la noche usando una carga de catalizador tan baja como 0.05% en moles de Pd(alil)P(t-Bu)₂(p-NMe₂C₆H₄)Cl (entrada 3).

- 15 Tabla 10: α-Arilación de 1-Tetralona usando 0.05 % de carga en moles de Pd.^a



Entrada	Catalizador	Tiempo (horas)	conversión (%) ^b
1	Pd(alil)QPhosCl	3	80
2	Pd(alil)P(t-Bu) ₂ (p-NMe ₂ C ₆ H ₄)Cl	3	96
3	Pd(alil)P(t-Bu) ₂ (p-NMe ₂ C ₆ H ₄)Cl	22	100(91)

^a 4-cloroanisol (2.0 mmol), 1-tetralona (2.0 mmol), NaOt-Bu (3.8 mmol), dioxano (2.0 mL). ^b conversión de GC/MS. Promedio de dos ejecuciones. Rendimiento aislado en paréntesis.

Ejemplo 12

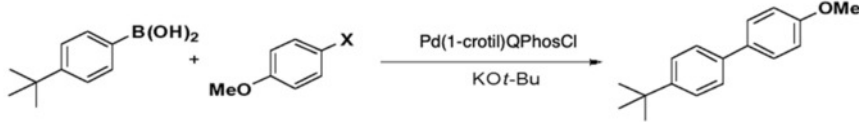
Reacciones de acoplamiento de Suzuki

- 20 Procedimiento general para la reacción de Suzuki:

Se cargó un matraz Schlenk con el catalizador, KOtBu (1.2 eq), ácido borónico (1.1 eq) y haluro de arilo (1.0 eq), si era sólido, y el matraz se evacuó y se rellenoó con nitrógeno tres veces. Posteriormente, el haluro de arilo (si es líquido) y el solvente se añadieron a través de una jeringa. La mezcla de reacción resultante se agitó bajo nitrógeno a la temperatura indicada, luego la mezcla de reacción en bruto se analizó por GC/MS.

5

Tabla 11: reacciones de acoplamiento de Suzuki

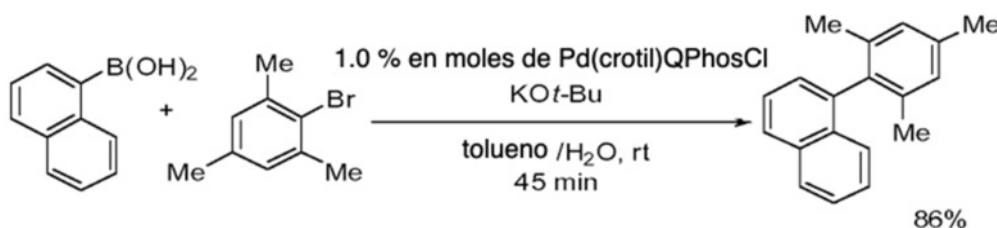


X	solvente	C (M)	carga (%) en moles	tiempo (horas)	T (°C)	conversión (%) ^a
Br	tolueno:H ₂ O (4:1)	0.8	0.01	20	100	100
Br	tolueno:H ₂ O (4:1)	0.8	1.0	1	25	100
Cl	tolueno	0.27	1.0	20	80	68

^a conversión en producto, teniendo en cuenta producto deshuesado formado.

La alta actividad de Pd(crotil)Q-PhosCl se demostró posteriormente en la reacción de Suzuki desafiante estéricamente de bromomesitileno y ácido 1-naftaleno borónico. Este acoplamiento podría llevarse a cabo a temperatura ambiente con 100% de conversión de GC y 86% de rendimiento aislado dentro de los 45 minutos del tiempo de reacción.

10



Ejemplo 13

Cloruros de arilo en el acoplamiento de Suzuki

Extendiendo el alcance de los sustratos a los cloruros de arilo, el producto de acoplamiento de 4-cloroanisol con ácido 4-tert-butilbenceno borónico dio 90% de conversión (Tabla 12, entrada 1) usando las mismas condiciones de reacción que para los bromuros de arilo, pero a 80 °C. También se decidió investigar el efecto base y el uso de cloruros heterocíclicos que emplean los catalizadores π -alilo en comparación con el uso de PdCl₂(P(t-Bu)₂(p-NMe₂C₆H₄))₂ según lo informado por Guram (Guram et al, Org. Lett., 2006, 8, 1787). La sustitución de K₂CO₃ por KOt-Bu en el caso de 4-cloroanisol proporcionó el producto de acoplamiento en conversiones relativamente bajas, utilizando Pd(crotil)QPhosCl y Pd(alil)P(t-Bu)₂(p-NMe₂C₆H₄)Cl (entradas 2 y 3). Sin embargo, al emplear 2-clorotiofeno en la reacción de Suzuki, se descubrió que el rendimiento del producto era comparable a las condiciones de Guram para PdCl₂(P(t-Bu)₂(p-NMe₂C₆H₄))₂ y el nuevo Pd(alil) P(t-Bu)₂(p-NMe₂C₆H₄)Cl (entradas 4-5, 6-7, 8-9), lo que demuestra que una relación Pd:L de 1:1 fue suficiente para una reacción eficiente. Usando las condiciones de reacción desarrolladas para los bromuros de arilo, el 2-clorotiofeno se acopló con ácido 4-tert-butyl-benceno-borónico para obtener 52% de rendimiento, con catalizador QPhosClPd(crotil) (entrada 10). La misma reacción dio un rendimiento menor (33%) bajo las condiciones de Guram (entrada 11). Para el sustrato de cloropiridina, Pd(π -alil)AmphosCl dio 73% de rendimiento (entrada 13).

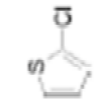
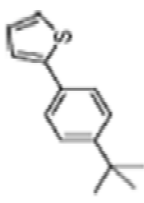
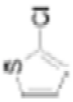
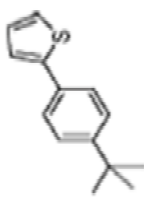
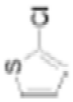
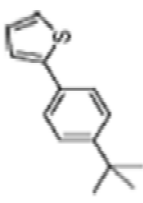
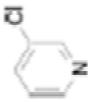
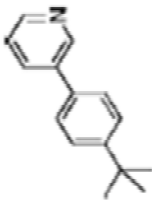
La investigación descrita de cloruros de arilo en el acoplamiento de Suzuki ilustra la importancia de una cuidadosa elección del catalizador y las condiciones de reacción para obtener los rendimientos optimizados.

30

Tabla 12: Cloruros de arilo en
acoplamiento de Suzuki.^a

Entrada	Catalizador	Condiciones	RB(OH) ₂	Ar-Cl		Rendimiento (%) ^a
1	1 % en moles de Pd(1-crotil)QPhosCl	A				90 ^b
2	1 % en moles de Pd(1-crotil)QPhosCl	B				38 ^b
3	1 % en moles de Pd(alil)AmphosCl	B				29 ^b
4	1 % en moles de Pd(alil)AmphosCl	B				64
5 ^c	1 % en moles de Pd-132					68
6	1 % en moles de Pd(alil)AmphosCl	B				70
7 ^c	1 % en moles de Pd-132					84
8	0.01 % en moles de Pd(alil)AmphosCl	B				85
9 ^c	0.01 % en moles de Pd-132					79

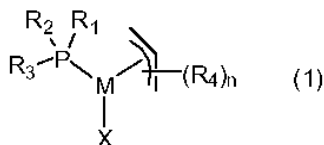
(continuación)

Entrada	Catalizador	Condiciones	RB(OH) ₂	Ar-Cl		rendimiento (%) ^a
10	1 % en moles de Pd(1-crotil)QPhosCl	A				52
11	1 % en moles de Pd(1-crotil)QPhosCl	B				33
12	1 % en moles de Pd(1-crotil)AmphosCl	B				29
13	1 % en moles de Pd(alil)AmphosCl	B				73
^a Condiciones A: cloruro de arilo (1.6 mmol), ácido borónico(1.76 mmol), KOt-Bu (1.92 mmol), tolueno (1.8 mL), agua (0.2 mL), 80 °C. Condiciones B: cloruro de arilo (1.0 mmol), ácido borónico(1.2 mmol), K ₂ CO ₃ (2.0 mmol), tolueno (5.0 mL), agua (0.5 mL), 100 °C. Rendimiento aislado. ^b Conversión de GC/MS. ^c Pd-132; PdCl ₂ [P(<i>i</i> -Bu) ₂ (<i>p</i> -NMe ₂ C ₆ H ₄)] ₂ .						

En las reacciones de acoplamiento de Suzuki, los presentes inventores han sido los primeros en demostrar que K_2CO_3 se puede usar como base junto con precatalizadores π -alilo.

REIVINDICACIONES

1. Un complejo de fórmula (1):



en la que,

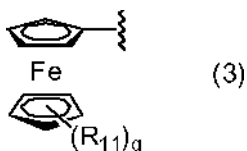
5 M es paladio o níquel,

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal no sustituido, alquilo C₁-C₂₀ de cadena ramificada no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₅ no sustituido,

R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) dimetilaminofenilo, y

10 (b) metalocenilo sustituido, en el que el metalocenilo sustituido tiene una estructura de fórmula (3):



en la que,

R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, metoxifenilo, metilfenilo y fenilo F₃C, y q es 4 o 5

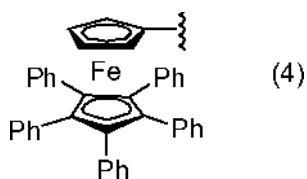
15 R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal no sustituido, alquilo C₁-C₂₀ de cadena ramificada no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₅ no sustituido, arilo C₆-C₂₀ no sustituido;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5,

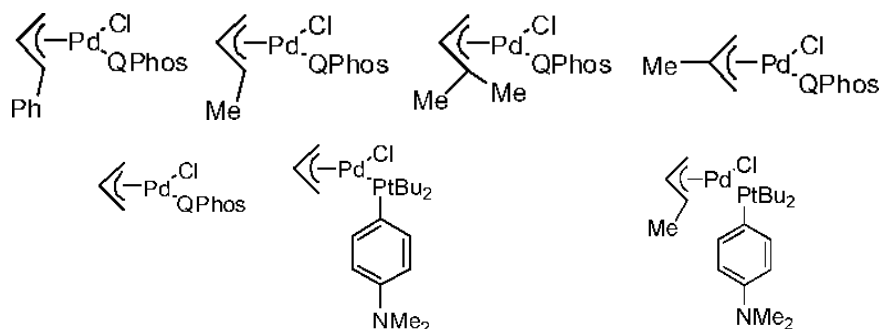
X es un grupo halo.

2. Un complejo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que M es paladio.

20 3. Un complejo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo metalocenilo sustituido de R₃ tiene una estructura de fórmula (4):

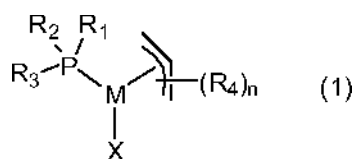


4. Un complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el complejo de fórmula (1) se selecciona del grupo que consiste en:

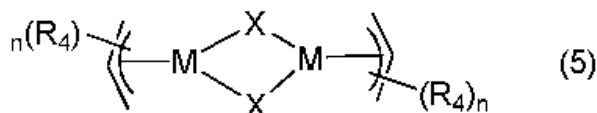


25

5. Un método para la preparación de un complejo de fórmula (1),



que comprende el paso de hacer reaccionar un complejo de fórmula (5) con $PR_1R_2R_3$,



en el que,

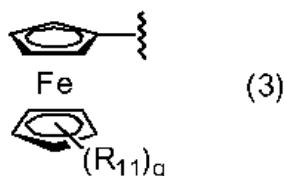
5 M es paladio o níquel,

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_{20} de cadena lineal no sustituido, alquilo C_1 - C_{20} de cadena ramificada no sustituido, cicloalquilo C_3 - C_{15} no sustituido,

R_3 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) dimetilaminofenilo, y

10 (b) metallocenilo sustituido, en el que el metallocenilo sustituido tiene una estructura de fórmula (3):



en la que,

R_{11} se selecciona del grupo que consiste en fenilo, metoxifenilo, metilfenilo y fenilo F_3C , y q es 4 o 5 ,

15 R_4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_{20} de cadena lineal no sustituido, alquilo C_1 - C_{20} de cadena ramificada no sustituido, cicloalquilo C_3 - C_{15} no sustituido, arilo C_6 - C_{20} no sustituido;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5,

X es un grupo halo.

6. El uso de un complejo de fórmula (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como catalizador para reacciones de acoplamiento carbono-carbono o reacciones de acoplamiento carbono-nitrógeno.

20 7. Un método para llevar a cabo una reacción de acoplamiento carbono-carbono o una reacción de acoplamiento carbono-nitrógeno en la presencia de un catalizador, donde el método comprende usar un complejo de fórmula (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como catalizador.

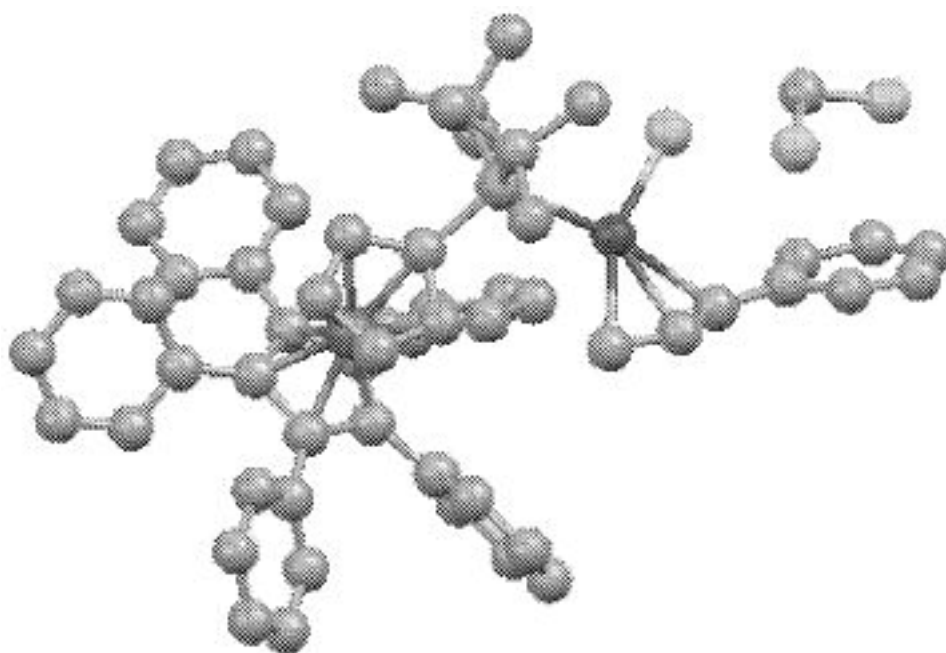


FIGURA 1

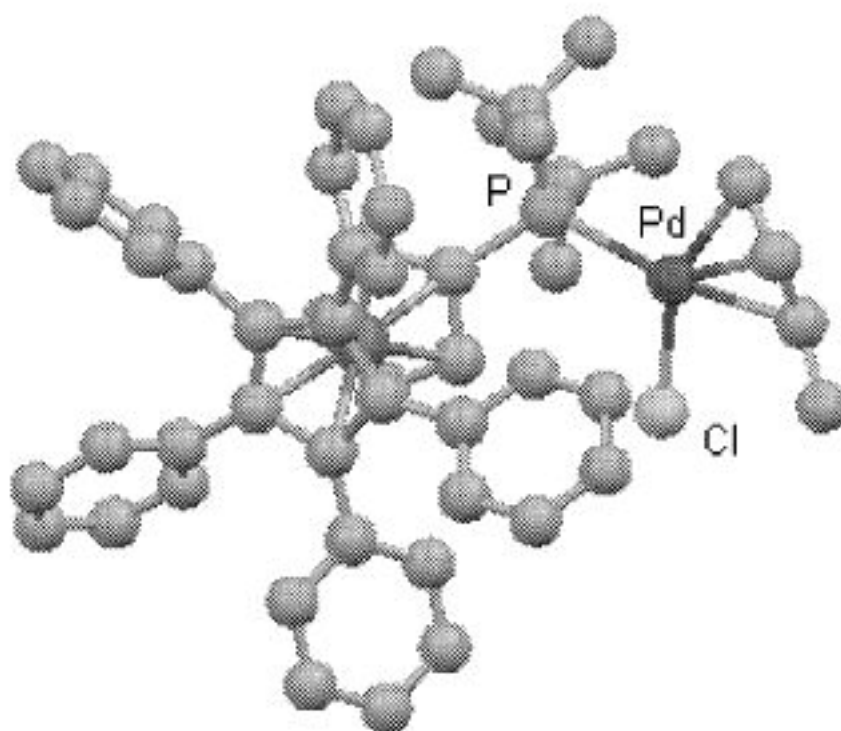


FIGURA 2

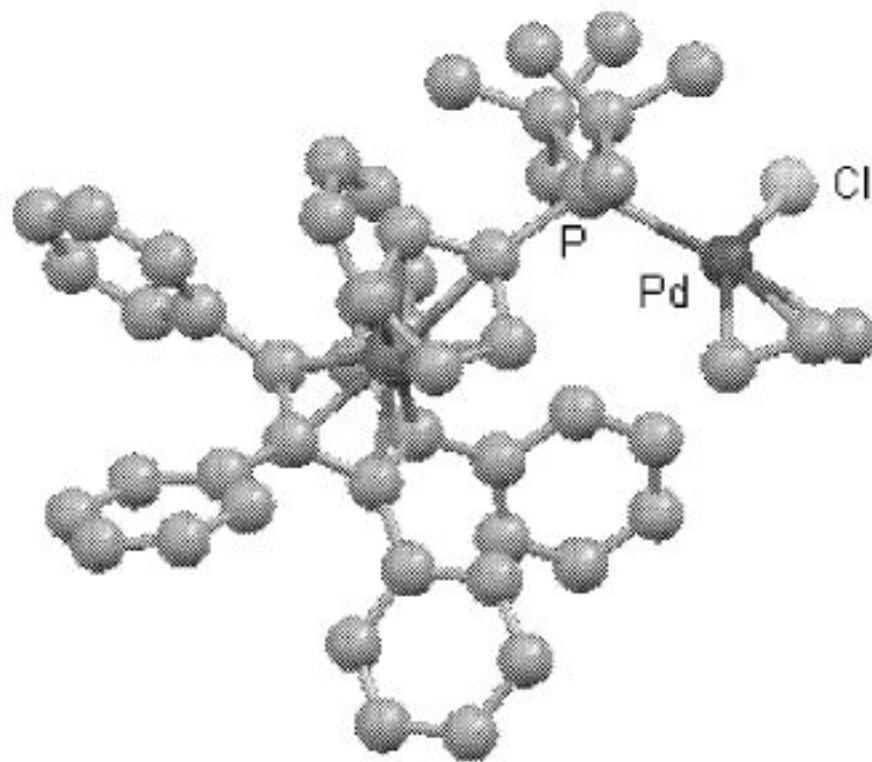


FIGURA 3