

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 300**

21 Número de solicitud: 201031658

51 Int. Cl.:

C07F 15/00 (2006.01)

B01J 31/16 (2006.01)

B01J 31/28 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

11.11.2010

43 Fecha de publicación de la solicitud:

07.06.2012

Fecha de la concesión:

30.04.2013

45 Fecha de publicación de la concesión:

14.05.2013

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE MURCIA (100.0%)
Avda. Teniente Flomesta s/n
30003 Murcia (Murcia) ES**

72 Inventor/es:

**SOLER, José Jesús Vicente;
SAURA LLAMAS, Isabel María;
GARCÍA LÓPEZ, José Antonio y
OLIVA MADRID, María José**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

54 Título: **SÍNTESIS DE PALADACICLOS DÍMEROS Y DE PRECATALIZADORES DE TIPO BUCHWALD A PARTIR DE LOS MISMOS.**

57 Resumen:

Síntesis de paladaciclos dímeros y de precatalizadores tipo Buchwald a partir de los mismos mediante un procedimiento menos costoso desde el punto de vista económico y más sencillo de llevar a cabo que los descritos anteriormente.

ES 2 382 300 B1

DESCRIPCIÓN

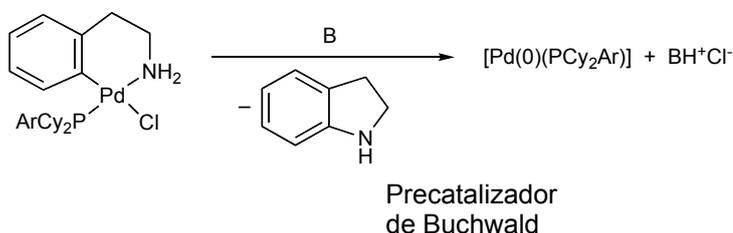
Síntesis de paladaciclos dímeros y de precatalizadores tipo Buchwald a partir de los mismos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la obtención, de manera económica y sencilla, de precatalizadores tipo Buchwald. Más concretamente, la presente invención se refiere a la obtención de precatalizadores tipo Buchwald, a partir de paladaciclos dímeros derivados de arilalquilaminas primarias.

Antecedentes de la invención

Se han publicado numerosos trabajos sobre la utilización de $\kappa^2(C,P)$ -, $\kappa^2(C,O)$ - o $\kappa^2(C,N)$ -paladaciclos como precatalizadores en las reacciones de acoplamiento C-C y C-heteroátomo (I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009; A. D. Alonso, C. Nájera, M. C. Pacheco, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1823; I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4055; J. Dupont, C. S. Consorti, J. Spencer, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2527; G.-R. Peh, E. A. B. Kantchev, C. Zhang, J. Y. Ying, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2110). La utilización de los paladaciclos tipo Buchwald como catalizadores en reacciones de acoplamiento C-C ha sido descrita por S. L. Buchwald, B. P. Fors, D. S. Surry, *Ligands for transition-metal-catalyzed cross-coupling, and methods of use thereof*. U. S. Patent 2009/0221820 A1, 2009. La mayoría de los paladaciclos utilizados actúan a temperaturas que oscilan entre 100–140 °C. En estas condiciones, los paladaciclos no son sino una fuente de nanopartículas solubles de Pd(0) (N. T. S. Phan, M. van der Sluys, C. W. Jones, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 609; C. Rocaboy, J. A. Gladysz, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1993; J. G. de Vries, *Dalton Trans.* **2006**, 421; A. Svennebring, P. J. R. Sjöberg, M. Larhed, P. Nilsson, *Tetrahedron* **2008**, 64, 1808). Sin embargo, hay notables excepciones. Quizá el caso más espectacular sea el precursor de Buchwald, que cataliza la monoarilación de ésteres o aldehídos utilizando cloruros de arilo, a temperatura ambiente y en presencia de una base (M. R. Biscoe, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1773; R. Martín, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4561.). Este catalizador es capaz también de promover reacciones de acoplamiento C-N utilizando ArI (B. P. Fors, N. R. Davis, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5766) o ArCl a -10 °C (M. R. Biscoe, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6686; B. K. Lee, M. R. Biscoe, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3672.). En estos casos, la especie catalítica activa es un mono-fosfino-complejo de Pd(0) ([Pd(PCy₂Ar)]), generado por descomposición del precatalizador de Buchwald, conforme a la siguiente reacción:



Los paladaciclos tipo Buchwald, tal y como se observa en la reacción anterior, son metalaciclos de Pd(II) que contienen fenetilamina ortometalada, un ligando cloro y una fosfina voluminosa de fórmula general PCy₂Ar (donde Ar representa un grupo bifenilo funcionalizado y Cy es ciclohexilo). La preparación de estos paladaciclos descrita por Buchwald requiere tres pasos:

Reacción de [PdCl₂(CH₃CN)₂] con TMDA (N,N,N',N'-tetrametiletenodiamina) para dar [PdCl₂(TMAD)]. Esta reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, utilizando acetonitrilo como disolvente.

(2) Reacción de [PdCl₂(TMAD)] con MeLi para dar [PdCl₂(Me)₂]. Esta reacción se lleva a cabo en atmósfera de argón, a -20 °C, utilizando MTBE (metil *tert*-butil éter) como disolvente. El [PdCl₂(Me)₂] es relativamente peligroso de almacenar ya que es explosivo por encima de los 105 °C. Además debe guardarse en estricta ausencia de humedad o aire.

(3) Reacción de [PdCl₂(Me)₂] con 2-Cl-fenetilamina en presencia de PCy₂Ar (Cy = ciclohexil, Ar = bifenilo funcionalizado) para dar el paladaciclo deseado. Esta reacción se lleva a cabo en atmósfera de argón, calentando la mezcla a 55 °C durante 2 h, utilizando MTBE como disolvente. Las dos últimas etapas de la reacción se pueden llevar a cabo de forma consecutiva sin aislar el complejo intermedio [PdCl₂(Me)₂]. En las condiciones indicadas, el rendimiento en la obtención del paladaciclo respecto al complejo de partida de paladio ([PdCl₂(CH₃CN)₂]) oscila entre el 70–85%, dependiendo de la fosfina utilizada.

El otro método descrito en la literatura para la obtención de derivados conteniendo arilalquilaminas primarias ortometaladas fue descrito por los inventores. Dicho método usa como productos de partida acetato de paladio y la arilalquilamina libre o el cloruro de amonio correspondiente, que se hacen reaccionar en relación molar 1:1, en acetonitrilo a 78 °C (J. Vicente, I. Saura-Llamas, M. G. Palin, P. G. Jones, M. C. Ramírez de Arellano,

Organometallics 1997, 5, 826; J. Vicente, I. Saura-Llamas, J. Cuadrado, M. C. Ramírez de Arellano, *Organometallics* 2003, 22, 5513; J. Vicente, I. Saura-Llamas, D. Bautista, *Organometallics* 2005, 24, 6001; J. Vicente, I. Saura-Llamas, J.-A. García-López, B. Calmuschi-Cula, D. Bautista, *Organometallics* 2007, 26, 2768). Mediante este procedimiento, en la mayoría de los casos, los productos ortometalados se obtienen con rendimientos moderados (40–60%).

Dada la importancia de la utilización de los paladaciclos tipo Buchwald en las reacciones de acoplamiento C-C y C-heteroátomo, sería deseable desarrollar un procedimiento de obtención de los mismos, en el que los intermedios de reacción sean estables, independientemente de la temperatura y de las condiciones de humedad atmosférica.

SUMARIO

La presente invención proporciona un procedimiento sencillo y económico para la obtención de paladaciclos dimeros derivados de arilalquilaminas primarias, que contienen ligandos acetato, cloro o bromo puentes, con excelentes rendimientos. Más concretamente, se refiere a la obtención de derivados ortopaladiados dimeros de arilalquilaminas primarias, y a su posterior utilización para la obtención de precatalizadores tipo Buchwald, mediante reacción con fosfinas voluminosas.

DEFINICIONES

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término “alquilo” se refiere a un radical hidrocarbonado saturado monovalente de cadena lineal, ramificada o cíclica, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del grupo que consiste en -OR, -SR, -NR₂, halógeno, -CN, -C(R)=CR₂, -CCR.

El término “arilo” o “Ar” se refiere a i) fenilo, o a cualquiera de sus derivados, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del grupo que consiste en -OR, -SR, -NR₂, -NO₂, halógeno, -CN, -C(R)=CR₂, -CCR o ii) a un derivado del fenilo disustituido en dos posiciones contiguas por el grupo -O(CH₂)_nO- en el que n = 1, 2 ó 3.

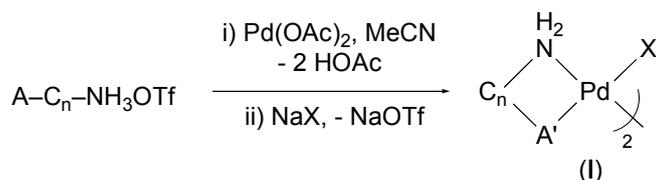
El término “In” se refiere a indolilo, o a cualquiera de sus derivados, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del grupo que consiste en -OR, -SR, -NR₂, -NO₂, halógeno, -CN, -C(R)=CR₂, -CCR.

En las definiciones anteriores, R se refiere a hidrógeno, alquilo o arilo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un primer aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de obtención de complejos ortopaladiados de fórmula general (I) derivados arilalquilaminas primarias, a partir de la siguiente reacción:

Reacción 1



en la que:

- A es “Ar” o “In”, siendo estos tal como se han definido previamente.

- OTf es CF₃SO₃.

- C_n es una cadena carbonada que contiene de uno a tres átomos de carbono, donde cada uno de estos puede soportar sustituyentes del grupo que consiste en -R, -Ar, -CO₂R, siendo R tal y como se ha definido previamente.

- X es Cl, Br, o CH₃COO.

- A' representa al grupo A que ha perdido un hidrógeno aromático en posición contigua a la cadena carbonada C_n (posición orto para “Ar” y posición 2 para “In”).

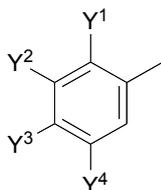
El triflato de arilalquilamonio (A-C_n-NH₃OTf) se obtiene haciendo reaccionar la arilalquilamina correspondiente (A-C_n-NH₂) con ácido triflico en una relación molar comprendida en el intervalo de 1:1 a 1:2. Esta

reacción se lleva a cabo en éter, a temperatura ambiente y sin tomar precauciones especiales para eliminar la presencia de aire o humedad atmosférica.

5 En una primera etapa de la reacción 1, el triflato de arilalquilamonio (A-C_n-NH₃OTf) se hace reaccionar con Pd(OAc)₂ en relación molar 1:1 en acetonitrilo a 60–80 °C o acetona a 60 °C durante 2–8 h. En una segunda etapa se elimina el acetonitrilo y se adiciona acetona o cualquier otro disolvente polar y 10–20 equivalentes de NaX (siendo X = CH₃COO, Cl, o Br, como se ha indicado previamente) para dar el derivado ortometalado de fórmula general (I). Este derivado se aísla mediante cualquier método conocido por un experto en la materia, como por ejemplo, cristalización. De igual manera que en la preparación del triflato de arilalquilamonio, estas reacciones se llevan a cabo sin tomar precauciones especiales para eliminar la presencia de aire o humedad atmosférica.

10 En una primera realización preferida de la presente invención cuando:

-el grupo A es:

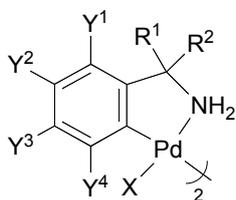


donde Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO₂, CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos;

15 -C_n es una cadena carbonada con un solo átomo de carbono y dos sustituyentes R¹ y R², donde R¹ y R² son H, alquilo, arilo o CO₂R y pueden ser iguales o distintos; y

-X es CH₃COO, Cl o Br;

el complejo ortopaladiado de fórmula (I) obtenido mediante la reacción 1 es:



20 siendo los compuestos preferidos del complejo ortopaladiado obtenido, aquellos en los que:

- X es CH₃COO, Cl o Br;

- R¹ es H;

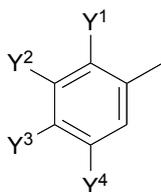
- R² es, H, Me, CO₂H, CO₂Me o CO₂Et;

- Y¹, Y² e Y⁴ son H;

25 - Y³ es H, F, Cl, Br, I, OH, OMe o NO₂,

En una segunda realización preferida de la presente invención cuando:

-el grupo A es:

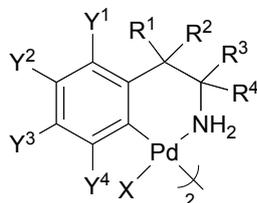


30 donde Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO₂, CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos;

-C_n es una cadena carbonada con dos átomos de carbono con cuatro sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴, donde R¹, R², R³ y R⁴ son H, alquilo, arilo o CO₂R y pueden ser iguales o distintos; y

- X es CH₃COO, Cl o Br;

el complejo ortopaladiado de fórmula (I) obtenido mediante la reacción 1 es:



5

siendo los compuestos preferidos del complejo ortopaladiado obtenido, aquellos en los que:

- X es CH₃COO, Cl o Br;

- R¹, R², R³ son H;

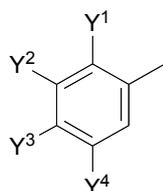
- R⁴ es, H, Me, CO₂H, CO₂Me o CO₂Et;

10 - Cuando Y¹, Y² e Y⁴ son H, Y³ es H, F, Cl, Br, I, OH, OMe o NO₂;

- Cuando Y¹ e Y⁴ son H, Y² e Y³ son OMe u OEt.

En una tercera realización preferida de la presente invención cuando:

-el grupo A es:

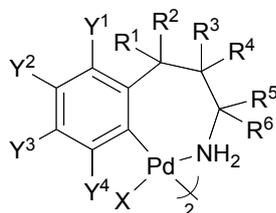


15 donde Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO₂, CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos;

-C_n es una cadena carbonada con tres átomos de carbono y seis sustituyentes R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶, donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ son H, alquilo, arilo o CO₂R y pueden ser iguales o distintos; y

-X es CH₃COO, Cl o Br;

20 el complejo ortopaladiado de fórmula (I) obtenido mediante la reacción 1 es:



siendo los compuestos preferidos del complejo ortopaladiado obtenido, aquellos en los que:

- X es CH₃COO, Cl o Br;

25 - R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son H;

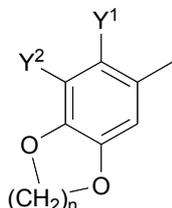
- R⁶ es H, Me, CO₂H, CO₂Me o CO₂Et;

- Y¹, Y² e Y⁴ son H;

- Y³ es H, F, Cl, Br, I, OH, OMe o NO₂;

En una cuarta realización preferida de la presente invención cuando:

-el grupo A es:

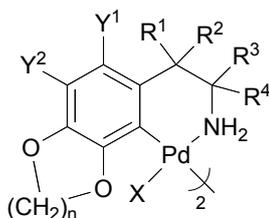


5 donde Y¹ e Y² son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO₂, CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos; y n es 1, 2 ó 3;

-C_n es una cadena carbonada con dos átomos de carbono con cuatro sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴, donde R¹, R², R³ y R⁴, son H, alquilo, arilo o CO₂R y pueden ser iguales o distintos; y

-X es CH₃COO, Cl o Br;

10 el complejo ortopaladiado de fórmula (I) obtenido mediante la reacción 1 es:



siendo los compuestos preferidos del complejo ortopaladiado obtenido, aquellos en los que:

- X es CH₃COO, Cl o Br;

- R¹, R², R³ son H;

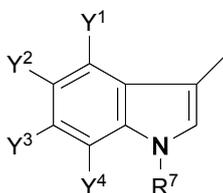
15 - R⁴ es, H, Me, CO₂H, CO₂Me o CO₂Et;

- Y¹ e Y² son H;

- n es 1

En una quinta realización preferida de la presente invención cuando:

-el grupo A es

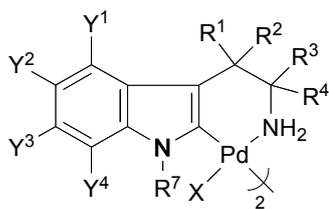


20 donde Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO₂, CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos; y R⁷ es H o Me;

-C_n es una cadena carbonada con dos átomos de carbono, con cuatro sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴, donde R¹, R², R³ y R⁴ son H, alquilo, arilo o CO₂R y pueden ser iguales o distintos; y

25 -X es CH₃COO, Cl o Br;

el complejo ortopaladiado de fórmula (I) obtenido mediante la reacción 1 es



siendo los compuestos preferidos del complejo ortopaladiado obtenido, aquellos en los que:

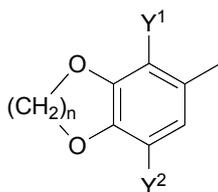
5

- X es CH₃COO, Cl o Br;
- R¹, R², y R³ son H;
- R⁴ es, H, Me, CO₂H, CO₂Me o CO₂Et;
- Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son H;
- R⁷ es H;

En una sexta realización preferida de la presente invención cuando,;

10

- el grupo A es



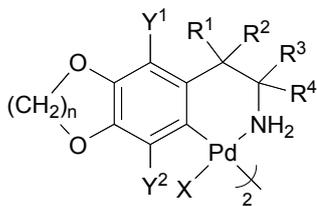
donde Y¹ e Y² son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO₂, CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos; y n es 1,2 ó 3.

15

-C_n es una cadena carbonada con dos átomos de carbono con cuatro sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴, donde R¹, R², R³ y R⁴ son H, alquilo, arilo o CO₂R y pueden ser iguales o distintos; y

- X es CH₃COO, Cl o Br;

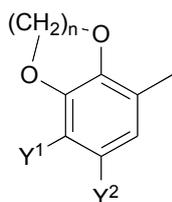
el complejo ortopaladiado de fórmula (I) obtenido mediante la reacción 1 es



En una séptima realización preferida de la presente invención cuando:

20

- el grupo A es

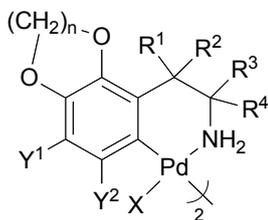


donde Y¹ e Y² son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO₂, CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos; y n es 1,2 ó 3.

-C_n es una cadena carbonada con dos átomos de carbono con cuatro sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴, donde R¹, R², R³ y R⁴ son H, alquilo, arilo o CO₂R y pueden ser iguales o distintos; y

-X es CH₃COO, Cl o Br;

el complejo ortopaladiado de fórmula (I) obtenido mediante la reacción 1 es

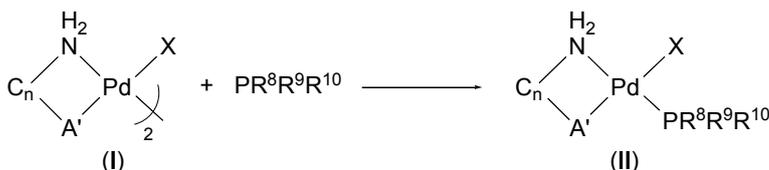


5

En un segundo aspecto de la invención, se presenta un método de obtención de precatalizadores de Buchwald de fórmula general (II) mediante la reacción de los derivados ortometalados de fórmula (I) obtenidos en la reacción 1, con fosfinas voluminosas del tipo PR⁸R⁹R¹⁰, donde R⁸, R⁹, R¹⁰ son cualquier cicloalquilo, arilo o biarilo que pueden ser iguales o distintos.

10

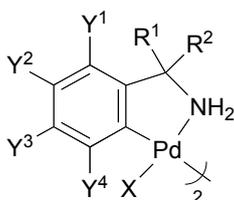
Reacción 2



Dicha reacción se lleva a cabo en relación molar 1:2, en cualquier disolvente, a temperatura ambiente y sin tomar precauciones especiales para eliminar la presencia de aire o humedad atmosférica.

15

En una primera realización preferida del método de la presente invención, el derivado ortometalado de fórmula (I) es



donde

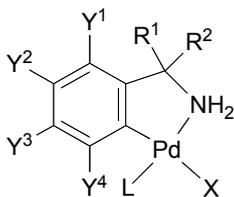
- X es CH₃COO, Cl o Br;

20

- R¹ y R² son H, alquilo, arilo o CO₂R y pueden ser iguales o distintos;

- Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO₂, CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos;

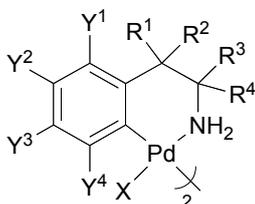
y el precatalizador de Buchwald de fórmula general (II) obtenido es:



25

donde L es PR⁸R⁹R¹⁰; siendo R⁸, R⁹, R¹⁰ tal como se han definido previamente.

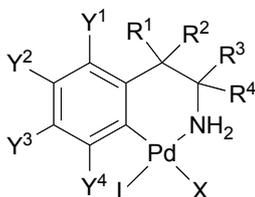
En una segunda realización preferida del método de la presente invención, el derivado ortometalado de fórmula (I) es



donde

- 5
- X es CH₃COO, Cl o Br;
 - R¹, R², R³ y R⁴ son H, alquilo, arilo o CO₂R y pueden ser iguales o distintos;
 - Y¹, Y², Y³, Y⁴ son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO₂, CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos;

y el precatalizador de Buchwald de fórmula general (II) es:



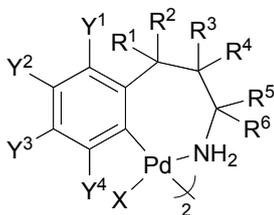
10

donde L es PR⁸R⁹R¹⁰; siendo R⁸, R⁹, R¹⁰ tal como se han definido previamente.

siendo los compuestos preferidos de este precatalizador de Buchwald, aquellos en los que:

- 15
- X es CH₃COO, Cl o Br;
 - R¹, R² y R³ son H;
 - R⁴ es, H, Me, CO₂H, CO₂Me o CO₂Et;
 - L es PCy₂Ar, donde Ar es cualquier arilo o biarilo, y Cy es ciclohexilo;
 - Cuando Y¹, Y² e Y⁴ son H, Y³ es H, F, Cl, Br, I, OH, OMe o NO₂;
 - Cuando Y¹ e Y⁴ son H, Y² e Y³ son OMe u OEt.

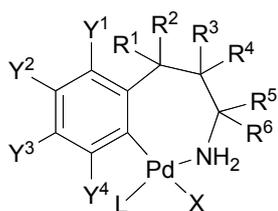
20 En una tercera realización preferida del método de la presente invención, el derivado ortometalado de fórmula (I) es



donde

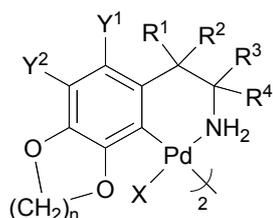
- 25
- X es CH₃COO, Cl, o Br;
 - R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son H, alquilo, arilo o CO₂R y pueden ser iguales o distintos;
 - Y¹, Y², Y³, Y⁴ son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO₂, CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos;

y el precatalizador de Buchwald de fórmula general (II) obtenido es:



donde L es $PR^8R^9R^{10}$; siendo R^8, R^9, R^{10} tal como se han definido previamente.

En una cuarta realización preferida del método de la presente invención, el derivado ortometalado de fórmula (I) es



5

donde

- X es CH_3COO , Cl o Br;

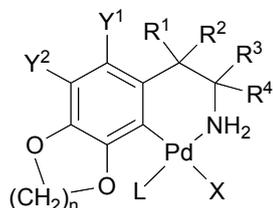
- R^1, R^2, R^3 y R^4 son H, alquilo, arilo o CO_2R y pueden ser iguales o distintos;

- Y^1 e Y^2 son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO_2 , CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos;

10

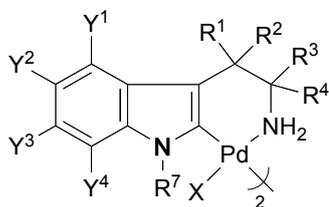
- n es 1,2 ó 3;

y el precatalizador de Buchwald de fórmula general (II) obtenido es:



donde L es $PR^8R^9R^{10}$; siendo R^8, R^9, R^{10} tal como se han definido previamente.

15 En una quinta realización preferida del método de la presente invención, el derivado ortometalado de fórmula (I) es



donde

- X es CH_3COO , Cl o Br;

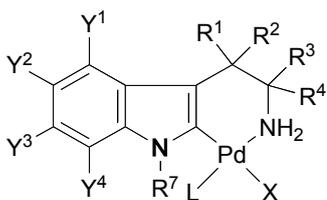
- R^1, R^2, R^3 y R^4 son H, alquilo, arilo o CO_2R y pueden ser iguales o distintos;

20

- R^7 es H o Me;

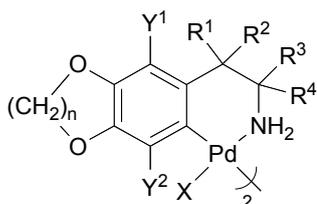
- Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO_2 , CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos;

y el precatalizador de Buchwald de fórmula general (II) obtenido es:



donde L es $PR^8R^9R^{10}$; siendo R^8, R^9, R^{10} tal como se han definido previamente.

En una sexta realización preferida del método de la presente invención, el derivado ortometalado de fórmula (I) es



5

donde

- X es CH_3COO , Cl o Br;

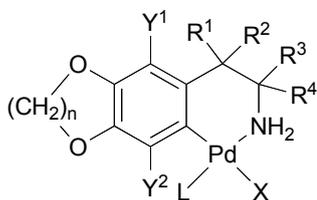
- R^1, R^2, R^3 y R^4 son H, alquilo, arilo o CO_2R y pueden ser iguales o distintos;

- Y^1 y Y^2 son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO_2 , CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos;

10

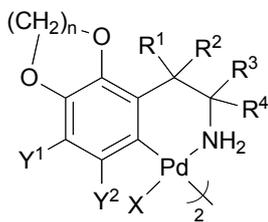
- n es 1, 2 ó 3;

y el precatalizador de Buchwald de fórmula general (II) obtenido es:



donde L es $PR^8R^9R^{10}$; siendo R^8, R^9, R^{10} tal como se han definido previamente.

15 En una séptima realización preferida del método de la presente invención, el derivado ortometalado de fórmula (I) es



donde

- X es CH_3COO , Cl o Br;

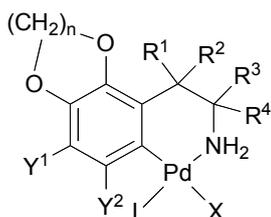
- R^1, R^2, R^3 y R^4 son H, alquilo, arilo o CO_2R y pueden ser iguales o distintos;

20

- Y^1 y Y^2 son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO_2 , CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos;

- n es 1, 2 ó 3;

y el precatalizador de Buchwald de fórmula general (II) obtenido es:



donde L es $PR^8R^9R^{10}$; siendo R^8, R^9, R^{10} tal como se han definido previamente.

El procedimiento descrito por Buchwald para la preparación de los precatalizadores requiere trabajar en estrictas condiciones de ausencia de aire y humedad atmosférica. En concreto, dos de las tres etapas de las que consta el proceso han de hacerse bajo atmósfera de argón. En la presente invención, todas las reacciones pueden hacerse en presencia de aire y humedad atmosférica. Concretamente, el intermedio $[PdCl_2(Me)_2]$ utilizado en la reacción de Buchwald debe almacenarse en atmósfera de argón o en una caja seca. Además, se descompone explosivamente cuando se calienta por encima de $105\text{ }^\circ\text{C}$, por lo que debe ser manejado con precaución. El derivado ortometalado con puentes de acetato o halógeno intermedio obtenido en la presente invención es extraordinariamente estable tanto en estado sólido como en disolución y puede almacenarse por tiempo indefinido, lo cual supone una importante ventaja frente al procedimiento anterior.

Por otro lado, el método descrito por Buchwald sólo permite obtener derivados de Pd(II) que contienen la fenetilamina ortometalada, un ligando cloro y la fosfina, mientras que el presente procedimiento permite:

- Preparar acetato-, cloro- y bromo-derivados de paladio(II) conteniendo arilalquilaminas ortometaladas y fosfinas voluminosas.

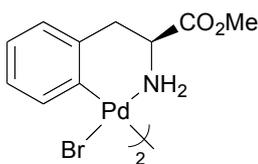
- Utilizar otras arilalquilaminas funcionalizadas como productos de partida. Así, pueden prepararse derivados ortometalados conteniendo bencilaminas, fenetilaminas o fenilpropilaminas primarias, con diversos sustituyentes (electrodadores o electroretiradores) en el anillo aromático.

Por último, el procedimiento de la presente invención supone un coste considerablemente inferior al correspondiente al procedimiento de Buchwald.

A continuación, se presentan dos ejemplos, destinados a ilustrar adicionalmente la invención, y no se deben tener en cuenta como limitantes del alcance de ésta.

Ejemplos

Ejemplo 1: preparación del paladaciclo dímero derivado del éster metílico de la (L)-fenilalanina, conteniendo puentes bromo

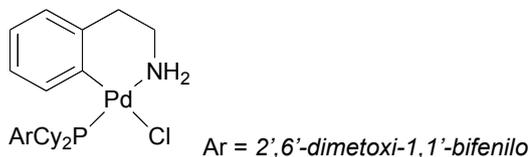


a) A una disolución del éster metílico de (L)-fenilalanina (4,64 mmol) en CH_2Cl_2 se le adiciona gota a gota ácido trifílico (0,5 ml de una disolución que contiene 11,3 mmol/ml). La mezcla de reacción se deja agitar durante 10 minutos y se añade éter etílico (30 ml). Se filtra la suspensión y el sólido blanco formado se lava con éter etílico (2 x 5 ml) y se seca por succión para dar $C_6H_5CH_2CH(CO_2Me)NH_3OTf$ como un sólido blanco (1,4 g, 4,26 mmol, rendimiento: 92%).

A una disolución de $Pd(OAc)_2$ (1028 mg, 4,580 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le adiciona el triflato de amonio obtenido en el paso anterior (1,5 g, 4,570 mmol) y la mezcla resultante se calienta durante 2 h a $65\text{ }^\circ\text{C}$ y durante otras 4 h a $78\text{ }^\circ\text{C}$. Se filtra la suspensión resultante sobre una placa porosa sobre la que se ha situado una capa de 3 cm de Celita y otra de 1 cm de Na_2CO_3 . Se evapora el disolvente del filtrado y se añade acetona (30 ml) y NaBr (2 g, 19,33 mmol). Se deja agitar la suspensión resultante durante 12 horas. Se filtra la suspensión y se elimina el disolvente del filtrado. Se añade CH_2Cl_2 (40 ml) y se filtra la suspensión obtenida sobre una capa de 5 cm de Celita. Se concentra el filtrado hasta ca. 2 ml y se añade éter etílico (40 ml). Se filtra la suspensión y se lava el sólido con éter etílico (2 x 3 ml) y se seca por succión para obtener una primera fracción del producto ortometalado de la segunda realización preferida en el que $R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R^4 = CO_2Me$, $Y^1 = Y^2 = Y^3 = Y^4 = H$, $X = Br$ (972 mg, 1,333 mmol, rendimiento: 58%). Se concentran las aguas madres hasta ca. 5 ml y se añade n-pentano (30 ml). Se obtiene una suspensión que se filtra. Se lava el sólido con n-pentano (2 x 3 ml) y se seca por succión para dar una segunda fracción del mencionado producto ortometalado (510 mg, 0,699 mmol, 31 %). Rendimiento global: 89%.

Los datos estructurales de este compuesto coinciden con los publicados por Vicente et al. (J. Vicente, I. Saura-Llamas, J.-A. García-López, B. Calmuschi-Cula, D. Bautista, *Organometallics* **2007**, *26*, 2768). En esta publicación, el rendimiento global del producto ortometalado a partir del clorohidrato del éster metílico de la (L)-fenilalanina era del 49%, lo cual pone de manifiesto la eficacia del presente procedimiento.

5 Ejemplo 2: preparación del paladaciclo dímero derivado de fenetilamina, que contiene puentes cloro y su aplicación a la síntesis de cloro[2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil][2(2-aminoetilfenil)] paladio(II).



10 A una disolución de fenetilamina (2 ml, 15,927 mmol) en éter etílico (50 ml) se le adiciona gota a gota ácido trifílico (1,5 ml de una disolución que contiene 11,3 mmol/ml). La mezcla de reacción se deja agitar durante 10 minutos y se filtra el sólido blanco formado, que se lava con éter etílico (2 x 5 ml) y seca por succión para dar C₆H₅CH₂CH₂NH₃OTf como un sólido blanco (5,5 g, 20,44 mmol, rendimiento: 85%).

15 A una disolución de Pd(OAc)₂ (827,6 mg, 3,686 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le adiciona el triflato de fenetilamonio obtenido en el paso anterior (1 g, 3,686 mmol) y la mezcla resultante se calienta durante 2 h a 60 °C y durante otras 4 h a 78 °C. Se filtra la suspensión resultante sobre una placa porosa sobre la que se ha situado una capa de 3 cm de Celita y otra de 1 cm de Na₂CO₃. Se evapora el disolvente del filtrado y se añade acetona (30 ml) y NaCl (1 g, 17,11 mmol). Se deja agitar la suspensión resultante durante 12 horas. Se filtra la suspensión y se elimina el disolvente del filtrado. Se añade CH₂Cl₂ (40 ml) y se filtra la suspensión obtenida sobre una capa de 5 cm de Celita. Se concentra el filtrado hasta ca. 2 ml y se añade éter etílico (10 ml). Se reduce el volumen de disolvente hasta 2 ml y se añade más éter etílico (10 ml). Se evapora el disolvente de la mezcla y se agita el residuo vigorosamente con éter etílico (15 ml). Se filtra el sólido, se lava con éter etílico (2 x 2 ml) y se seca por succión para obtener el producto ortometalado de la segunda realización preferida en el que R¹ = R² = R³ = R⁴ = H; Y¹ = Y² = Y³ = Y⁴ = H; X = Cl (886 mg, 1,691 mmol, rendimiento: 92%).

25 A una disolución del producto ortometalado dímero que contiene puentes de cloro obtenido en el apartado anterior (250 mg, 0,477 mmol) en diclorometano (15 ml) se le adiciona 2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil diciclohexilfosfina (392 mg, 0,955 mmol) y la disolución resultante se agita durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente de la mezcla y se agita el residuo con n-pentano. Se filtra el sólido amarillo, se lava con n-pentano (2 x 2 ml) y se seca por succión para obtener el derivado mononuclear cloro[2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil][2(2-aminoetilfenil)]paladio(II) (547 mg, 0,813 mmol, rendimiento: 85%).

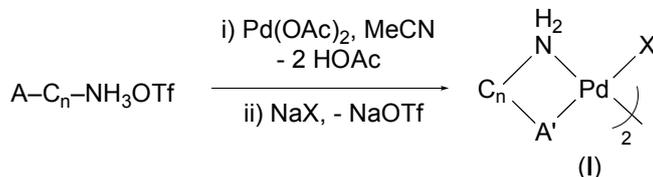
30 Los datos estructurales de este compuesto coinciden con los publicados por Buchwald et al. (M. R. Biscoe, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6686).

Buchwald indica un rendimiento del 92–94% partiendo de [PdMe₂(TMDA)] y del 85% si la reacción se lleva a cabo a partir de [PdCl₂(TMDA)] y se prepara [PdMe₂(TMDA)] in situ. Si bien los métodos de la invención tienen un rendimiento similar al de Buchwald, sin embargo el tener un coste inferior supone una alternativa muy atractiva al mismo.

35

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de obtención de complejos ortopaladiados de fórmula general (I) según la reacción:



5 en la que:

- A es "Ar" o "In", donde:

"Ar" se refiere a i) fenilo, o a cualquiera de sus derivados, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del grupo que consiste en -OR, -SR, -NR₂, -NO₂, halógeno, -CN, -C(R)=CR₂, -CCR o ii) a un derivado del fenilo disustituido en dos posiciones contiguas por el grupo -O(CH₂)_nO- en el que n = 1, 2 ó 3;

10 "In" se refiere a indolilo, o a cualquiera de sus derivados, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del grupo que consiste en -OR, -SR, -NR₂, -NO₂, halógeno, -CN, -C(R)=CR₂, -CCR;

donde R se refiere a hidrógeno, alquilo o arilo;

- OTf es CF₃SO₃.

15 - C_n es una cadena carbonada que contiene de uno a tres átomos de carbono, donde cada uno de estos puede soportar sustituyentes del grupo que consiste en -R, -Ar, -CO₂R, donde R se refiere a hidrógeno, alquilo o arilo.

- X es Cl, Br, o CH₃COO.

- A' representa al grupo A que ha perdido un hidrógeno aromático en posición contigua a la cadena carbonada C_n (posición orto para "Ar" y posición 2 para "In").

20 que comprende las siguientes etapas:

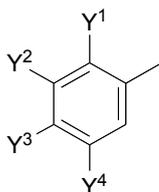
a) hacer reaccionar una arilalquilamina de fórmula general A-C_n-NH₂ con ácido triflico en una relación molar comprendida en el intervalo de 1:1 a 1:2 para dar el triflato de arilalquilamonio (A-C_n-NH₃OTf) correspondiente;

b) hacer reaccionar el triflato de arilalquilamonio (A-C_n-NH₃OTf) con Pd(OAc)₂ en relación molar 1:1 en acetonitrilo a 60–80 °C o acetona a 60 °C durante 2–8 h;

25 c) eliminar el acetonitrilo y adicionar acetona o cualquier otro disolvente polar y 10–20 equivalentes de NaX (siendo X = CH₃COO, Cl, o Br, como se ha indicado previamente) para dar el derivado ortometalado de fórmula general (I).

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que derivado ortometalado de fórmula general (I) se purifica mediante cualquier método apto para este fin como, por ejemplo, cristalización.

30 3. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, cuando el grupo A es:

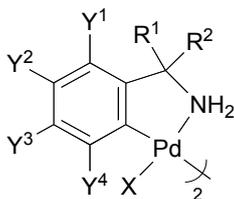


donde Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO₂, CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos;

35 -C_n es una cadena carbonada con un solo átomo de carbono con dos sustituyentes R¹ y R², donde R¹ y R² son H, alquilo, arilo o CO₂R y pueden ser iguales o distintos; y

-X es CH₃COO, Cl o Br;

el complejo ortopaladiado de fórmula (I) obtenido mediante la reacción 1 es:



4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que en el complejo ortopaladiado:

- X es CH₃COO, Cl o Br;

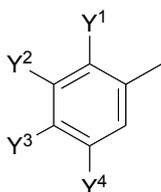
5 - R¹ es H;

- R² es, H, Me, CO₂H, CO₂Me o CO₂Et;

- Y¹, Y² e Y⁴ son H;

Y³ es H, F, Cl, Br, I, OH, OMe o NO₂,

5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que cuando el grupo A es:

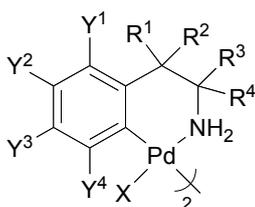


10 donde Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO₂, CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos;

-C_n es una cadena carbonada con dos átomos de carbono con cuatro sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴, donde R¹, R², R³ y R⁴, son H, alquilo, arilo o CO₂R y pueden ser iguales o distintos; y

15 -X es CH₃COO, Cl o Br;

el complejo ortopaladiado de fórmula (I) obtenido mediante la reacción 1 es:



6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que, en el complejo ortopaladiado:

- X es CH₃COO, Cl o Br;

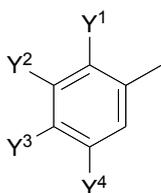
20 - R¹, R², R³ son H;

- R⁴ es, H, Me, CO₂H, CO₂Me o CO₂Et;

- Cuando Y¹, Y² e Y⁴ son H, Y³ es H, F, Cl, Br, I, OH, OMe o NO₂;

- Cuando Y¹ e Y⁴ son H, Y² e Y³ son OMe u OEt.

25 es: 7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que cuando el grupo A

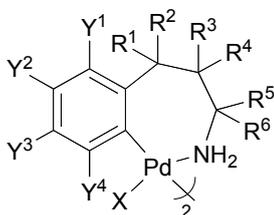


donde Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO_2 , CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos;

5 - C_n es una cadena carbonada con tres átomos de carbono con seis sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 son H, alquilo, arilo o CO_2R y pueden ser iguales o distintos; y

-X es CH_3COO , Cl o Br;

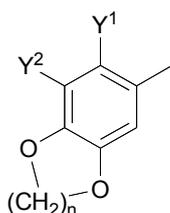
el complejo ortopaladiado de fórmula (I) obtenido mediante la reacción 1 es:



8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que, en el complejo ortopaladiado:

- 10
- X es CH_3COO , Cl o Br;
 - R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son H;
 - R^6 es H, Me, CO_2H , CO_2Me o CO_2Et ;
 - Y^1 , Y^2 e Y^4 son H;
 - Y^3 es H, F, Cl, Br, I, OH, OMe o NO_2 ;

15 es: 9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que cuando grupo A

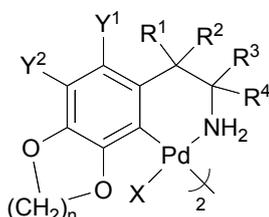


donde Y^1 e Y^2 son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO_2 , CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos y n es 1, 2 ó 3;

20 - C_n es una cadena carbonada con dos átomos de carbono con cuatro sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 y R^4 donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son H, alquilo, arilo o CO_2R y pueden ser iguales o distintos; y

-X es CH_3COO , Cl o Br;

el complejo ortopaladiado de fórmula (I) obtenido mediante la reacción 1 es:

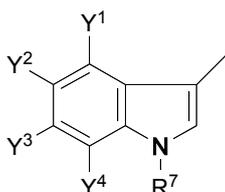


10. Un procedimiento según la reivindicación 9, en el que, en el complejo ortopaladiado:

- X es CH₃COO, Cl o Br;
- R¹, R², R³ son H;
- R⁴ es, H, Me, CO₂H, CO₂Me o CO₂Et;
- Y¹ e Y² son H;
- n es 1

5

11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que cuando el grupo A es



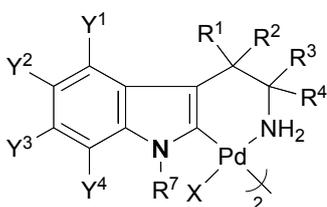
donde - Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO₂, CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos y R⁷ es H o Me;

10

-C_n es una cadena carbonada con dos átomos de carbono con cuatro sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴ donde R¹, R², R³ y R⁴ son H, alquilo, arilo o CO₂R y pueden ser iguales o distintos; y

- X es CH₃COO, Cl o Br;

el complejo ortopaladiado de fórmula (I) obtenido mediante la reacción 1 es



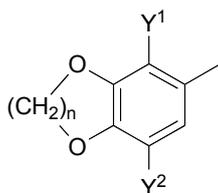
15

12. Un procedimiento según la reivindicación 11, en el que, en el complejo ortopaladiado:

- X es CH₃COO, Cl o Br;
- R¹, R², y R³ son H;
- R⁴ es, H, Me, CO₂H, CO₂Me o CO₂Et;
- Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son H;
- R⁷ es H;

20

13. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que cuando el grupo A es



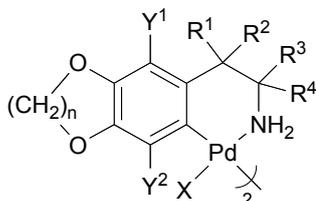
donde Y¹ e Y² son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO₂, CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos y n es 1,2 ó 3.

25

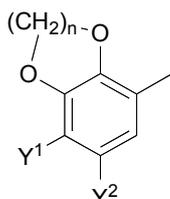
-C_n es una cadena carbonada con dos átomos de carbono con cuatro sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴ donde R¹, R², R³ y R⁴ son H, alquilo, arilo o CO₂R y pueden ser iguales o distintos; y

- X es CH₃COO, Cl o Br;

el complejo ortopaladiado de fórmula (I) obtenido mediante la reacción 1 es



14. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que cuando el grupo A es

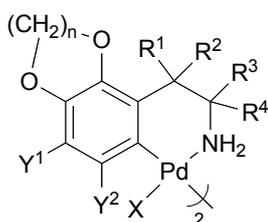


5 donde Y¹ e Y² son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO₂, CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos y n es 1,2 ó 3.

-C_n es una cadena carbonada con dos átomos de carbono y cuatro sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴ donde R¹, R², R³ y R⁴ son H, alquilo, arilo o CO₂R y pueden ser iguales o distintos; y

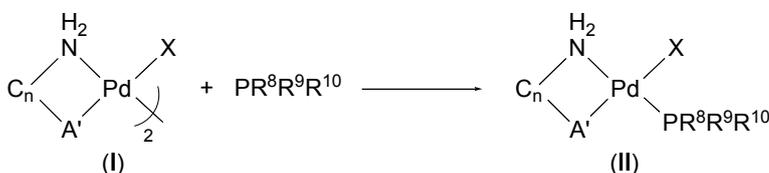
- X es CH₃COO, Cl o Br;

10 el complejo ortopaladiado de fórmula (I) obtenido mediante la reacción 1 es

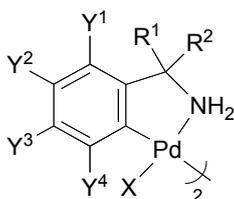


15. Un procedimiento de obtención de precatalizadores de Buchwald, que comprende la etapa de hacer reaccionar el complejo ortopaladiado de fórmula general (I) obtenido a partir de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en relación molar 1: 2 y en cualquier disolvente, a temperatura ambiente con fosfinas del tipo PR⁸R⁹R¹⁰, donde R⁸, R⁹, R¹⁰ son cualquier cicloalquilo, arilo o biarilo que pueden ser iguales o distintos, según la reacción:

15



16. Un procedimiento según la reivindicación 15, en el que cuando el derivado ortometalado de fórmula (I) es



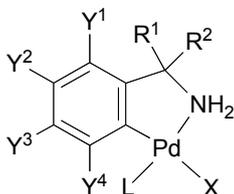
20 donde

- X es CH₃COO, Cl o Br;

- R^1 y R^2 son H, alquilo, arilo o CO_2R y pueden ser iguales o distintos;
- Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO_2 , CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos;

el precatalizador de Buchwald de fórmula general (II) obtenido es:

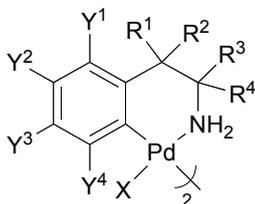
5



donde L es $PR^8R^9R^{10}$; siendo R^8 , R^9 , R^{10} tal como se han definido en la reivindicación 15.

17. Un procedimiento según la reivindicación 15, en el que cuando el derivado ortometalado de fórmula (I) es

10

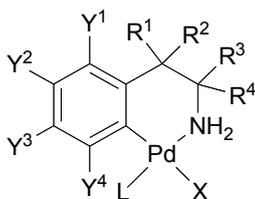


donde

- X es CH_3COO , Cl o Br;
- R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son H, alquilo, arilo o CO_2R y pueden ser iguales o distintos;
- Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO_2 , CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos;

15

el precatalizador de Buchwald de fórmula general (II) es:



donde L es $PR^8R^9R^{10}$; siendo R^8 , R^9 , R^{10} tal como se han definido en la reivindicación 15.

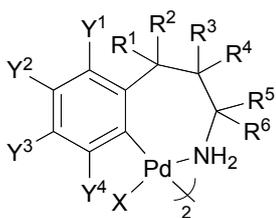
18. Un procedimiento según la reivindicación 17, en el que, en el precatalizador de Buchwald:

20

- X es CH_3COO , Cl o Br;
- R^1 , R^2 y R^3 son H;
- R^4 es, H, Me, CO_2H , CO_2Me o CO_2Et ;
- L es PCy_2Ar , donde Ar es cualquier arilo o biarilo, y Cy es ciclohexilo;
- Cuando Y^1 , Y^2 e Y^4 son H, Y^3 es H, F, Cl, Br, I, OH, OMe o NO_2 ;
- Cuando Y^1 e Y^4 son H, Y^2 e Y^3 son OMe u OEt.

25

19. Un procedimiento según la reivindicación 15, en el que cuando el derivado ortometalado de fórmula (I) es



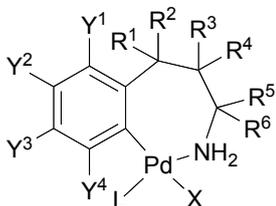
donde

- X es CH₃COO, Cl, o Br;

- R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son H, alquilo, arilo o CO₂R y pueden ser iguales o distintos;

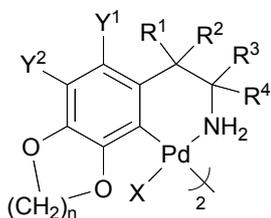
5 - Y¹, Y², Y³, Y⁴ son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO₂, CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos;

el precatalizador de Buchwald de fórmula general (II) obtenido es:



donde L es PR⁸R⁹R¹⁰; siendo R⁸, R⁹, R¹⁰ tal como se han definido en la reivindicación 15.

10 20. Un procedimiento según la reivindicación 15, en el que cuando el derivado ortometalado de fórmula (I) es



donde

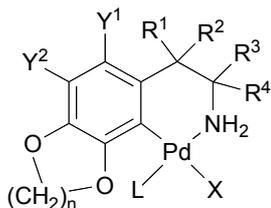
- X es CH₃COO, Cl o Br;

15 - R¹, R², R³ y R⁴ son H, alquilo, arilo o CO₂R y pueden ser iguales o distintos;

- Y¹ e Y² son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO₂, CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos;

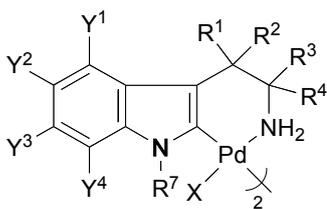
- n es 1,2 ó 3;

el precatalizador de Buchwald de fórmula general (II) obtenido es:



20 donde L es PR⁸R⁹R¹⁰; siendo R⁸, R⁹, R¹⁰ tal como se han definido en la reivindicación 15.

21. Un procedimiento según la reivindicación 15, en el que cuando el derivado ortometalado de fórmula (I) es



donde

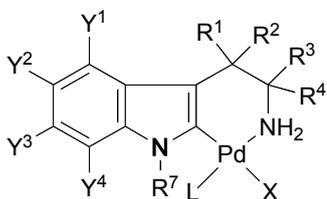
- X es CH₃COO, Cl o Br;

- R¹, R², R³ y R⁴ son H, alquilo, arilo o CO₂R y pueden ser iguales o distintos;

5 - R⁷ es H o Me;

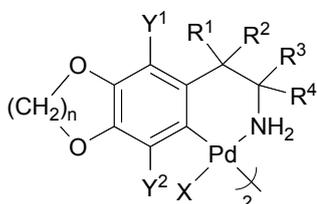
- Y¹, Y², Y³, Y⁴ son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO₂, CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos;

el precatalizador de Buchwald de fórmula general (II) obtenido es:



10 donde L es PR⁸R⁹R¹⁰; siendo R⁸, R⁹, R¹⁰ tal como se han definido en la reivindicación 15.

22. Un procedimiento según la reivindicación 15, en el que cuando el derivado ortometalado de fórmula (I) es



donde

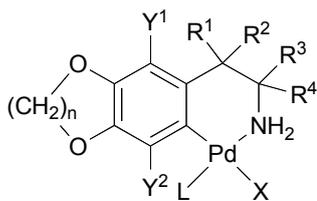
15 - X es CH₃COO, Cl o Br;

- R¹, R², R³ y R⁴ son H, alquilo, arilo o CO₂R y pueden ser iguales o distintos;

- Y¹ e Y² son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO₂, CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos;

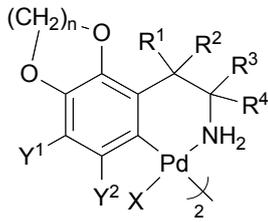
- n es 1, 2 ó 3;

el precatalizador de Buchwald de fórmula general (II) obtenido es:



20 donde L es PR⁸R⁹R¹⁰; siendo R⁸, R⁹, R¹⁰ tal como se han definido en la reivindicación 15.

23. Un procedimiento según la reivindicación 15, en el que cuando el derivado ortometalado de fórmula (I) es



donde

5

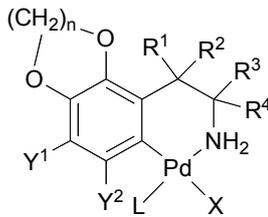
- X es CH₃COO, Cl o Br;

- R¹, R², R³ y R⁴ son H, alquilo, arilo o CO₂R y pueden ser iguales o distintos;

- Y¹ e Y² son H, F, Cl, Br, I, OH, OR, NO₂, CN o grupos alquilo o arilo, que pueden ser iguales o distintos;

- n es 1, 2 ó 3;

el precatalizador de Buchwald de fórmula general (II) obtenido es:



10

donde L es PR⁸R⁹R¹⁰; siendo R⁸, R⁹, R¹⁰ tal como se han definido en la reivindicación 15.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201031658

②② Fecha de presentación de la solicitud: 11.11.2010

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	J. VICENTE et al., "Ortho-palladation of primary amines: The myth dispelled", Comments on Inorganic Chemistry, 2007, vol. 28, n 1-2, páginas 39-72, ver Esquemas 9, 10 y 11, Tabla 1 compuestos 3 y 4.	15-23
X	J. VICENTE et al., "Orthometalation of primary amines .4. Orthopalladation of primary benzylamines and (2-phenylethyl)amine", Organometallics, 1997, vol. 16, nº 5, páginas 826-833, ver Esquema 1, compuestos 3 y 4.	15-23
X	J. VICENTE et al., "Ortho-metallated primary amines.6. The first synthesis of six membered palladacycles from primary amines containing electron-withdrawing substituents: End of the limiting rules of Cope and Friedrich on cyclopalladation of benzyl- and phenethylamines", Organometallics, 2003, vol. 22, nº 26, páginas 5513-5517, ver Esquemas 1 y 2.	15,17,18
A	J. VICENTE et al., "Regiospecific functionalization of pharmaceuticals and other biologically active molecules through cyclopalladated compounds. 2-Iodination of phentermine and l-tryptophan methyl ester", Organometallics, 2005, vol. 24, nº 24, páginas 6001-6004, ver Esquema 1, compuestos 1 y 2.	1-23
A	Y. FUCHITA et al., "Synthesis of optically active cyclopalladated complexes of primary benzyl amine derivatives, (R)-(-)-2-phenylglycine methyl ester and (+/-)-1-phenylethylamine", Journal Chemical Society, Dalton Transactions, 1997, páginas 2495-2499, ver Esquema 1.	1-23

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
23.03.2012

Examinador
E. Davila Muro

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07F15/00 (2006.01)

B01J31/16 (2006.01)

B01J31/28 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07F, B01J

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, XPESP, REGISTRY, CAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 23.03.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-14,19-23	SI
	Reivindicaciones 15-18	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-14	SI
	Reivindicaciones 15-23	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	J. VICENTE et al., Comments on Inorganic Chemistry, 2007, vol. 28, n 1-2, páginas 39-72	
D02	J. VICENTE et al., Organometallics, 1997, vol. 16, nº 5, páginas 826-833	
D03	J. VICENTE et al., Organometallics, 2003, vol. 22, nº 26, páginas 5513-5517	

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a un procedimiento de obtención de complejos ortopaladiados dímeros de fórmula general I a partir de un triflato de arilalquilamonio A-C_n-NH₃OTf con Pd(OAc)₂ en acetonitrilo a 60-80°C o acetona a 60°C seguido de reacción con una sal NaX (X=AcO, Cl, Br). La invención también se refiere a un procedimiento de obtención de precatalizadores tipo Buchwald de fórmula general II a partir de los complejos dímeros I por reacción con fosfinas de tipo PR₃.

El documento D01 divulga un procedimiento de obtención de complejos ortopaladiados de arilalquilaminas primarias a partir de bencil- y feniletalminas sustituidas Ar-(CH₂)_nNH₂, como base libre o sal de hidrocloreto, por reacción con Pd(OAc)₂ en relación molar 1:1 en acetonitrilo a 80°C seguido de reacción con NaBr (ver Esquemas 9,10,11, compuestos 9-15). La reacción de los complejos dímeros con PPh₃ permite obtener los precatalizadores de tipo Buchwald correspondientes (compuestos 16-18). Se divulgan varios ejemplos de preparación de complejos ortopaladiados con distintos sustituyentes en la parte arilo (H, F, Cl, OMe, NO₂) y metalociclos de cinco y seis miembros (ver Tabla 1, páginas 46-51). Estos compuestos son estructuralmente idénticos a los recogidos en las fórmulas de las reivindicaciones 15-18 de la invención.

El documento D02 divulga la ortopaladación de aminas primarias o sus hidrocloreto 4-XC₆H₄-CH₂NH₂ (X=F,Cl,NO₂,OMe) y 3,5-X₂C₆H₃CH₂NH₂ (X=OMe) con Pd(OAc)₂ en acetonitrilo a reflujo seguido de adición de NaBr en exceso (ver Esquema 1, página 830), lo que permite obtener los complejos dímeros con sustituyentes electroattractores en la parte arilo y ciclos de cinco (compuestos 3a-f) y seis miembros (compuesto 3g). El tratamiento con PPh₃ conduce a los complejos monómeros ortometalados (compuestos 4a-g). Estos compuestos son estructuralmente idénticos a los recogidos en las fórmulas de las reivindicaciones 15-18.

El documento D03 divulga la obtención de complejos paladacilos de seis miembros a partir de aminas primarias que presentan sustituyentes electroattractores. Igual que en los casos anteriores, se hace reaccionar 4-MeO-C₆H₄(CH₂)₂NH₂ con Pd(OAc)₂ en acetonitrilo a 80°C, seguido de reacción con NaBr o Li Cl para dar los complejos dímeros (ver Esquema 1, compuestos 3b,3c). La reacción con PPh₃ de los dímeros obtenidos permite llegar a los complejos mononucleares (ver Esquema 1, compuestos 4a,4b y Esquema 2, compuestos 5,6,7). Estos compuestos también son estructuralmente idénticos a los recogidos en las fórmulas de las reivindicaciones 15,17,18.

En consecuencia, la obtención de los complejos ortopaladiados mononucleares de fórmula general II a partir de los dímeros I ya es conocido a la vista de lo divulgado en los documentos D01-D03. Por lo tanto, las reivindicaciones 15-18 no se consideran nuevas ni con actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 LP 11/1986.

Respecto a las reivindicaciones 19-23 relativas a la obtención de complejos ortopaladiados mononucleares con ciclos de siete miembros (reivindicación 19), con sustituyentes metilendioxo en el anillo aromático (reivindicaciones 20,22,23), o derivados de indolil-alkilaminas (reivindicación 21), se considera que son una mera variación estructural en las arilalquilaminas primarias que se utilizan para formar los complejos dímeros de partida, sobre todo teniendo en cuenta que las aminas divulgadas en los documentos D01-D03 presentan distintos sustituyentes electroattractores. Por lo tanto se considera que no tienen actividad inventiva a menos que el hecho de utilizar específicamente estas arilalquilaminas supusiera un efecto inesperado o sorprendente en el proceso de obtención de complejos ortopaladiados monómeros precatalizadores de tipo Buchwald de fórmula II.

No se ha encontrado en el estado de la técnica documentos en los que se divulguen procesos de obtención de complejos ortopaladiados dímeros de fórmula I que empleen arilalquilaminas primarias en forma de triflato de arilalquilamonio A-C_n-NH₃OTf en la reacción con Pd(OAc)₂. En consecuencia, la invención recogida en las reivindicaciones 1-14 se considera nueva, que implica actividad inventiva y con aplicación industrial (arts. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).