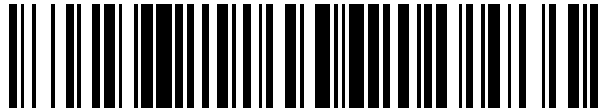


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 792**

51 Int. Cl.:

B01J 31/24 (2006.01)

C07F 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2009 E 09760971 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2358470**

54 Título: **Proceso para la preparación de complejos catiónicos de rutenio**

30 Prioridad:

03.12.2008 GB 0822064

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DYKE, ALAN MALCOLM y
NEDDEN, HANS GUENTER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 443 792 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

Proceso para la preparación de complejos catiónicos de rutenio

La invención se relaciona a un proceso para la preparación de complejos de rutenio y, en particular, para la manufactura a gran escala de complejos catiónicos [rutenio (areno) (ligando de fósforo) (halógeno)].

- 5 La EP0366390B (Takasago International Corporation) se relaciona a complejos de rutenio que contienen BINAP. Faraone et al (Inorganica Chimica Acta, 34 (1979) L251-L253) se relaciona a complejos catiónicos neutros binucleares y mononucleares η^6 -bencenorutenio (II) que contienen ligandos bidentados neutros. El artículo describe que los complejos catiónicos de $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Ru}\{\text{Ph}_2\text{E}(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2\}\text{Cl}]\text{Cl}$ (E = P, As n = 2; E = P, n = 3, 4) se producen en la reacción de $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{RuCl}_2]_2$ con los ligandos bidentados $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2$ (n = 2, 3, 4) y $\text{Ph}_2\text{As}(\text{CH}_2)_n\text{AsPh}_2$, en una relación molar 1:2, en etanol a reflujo.

10 La WO2007/123957 se relaciona a la preparación de ligandos bifosfolanos y catalizadores derivados de los mismos.

Hemos desarrollado un proceso que es más adecuado que los métodos de la técnica anterior a la manufactura a gran escala de complejos catiónicos de rutenio.

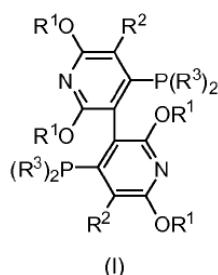
- 15 Un procedimiento para prepara un complejo catiónico [rutenio (areno) {4,4'-bis(fosfino- disustituido)-3,3'-bipiridina} (halogen)] comprende la etapa de hacer reaccionar [rutenio (areno) (halógeno) $_2$] y un ligando 4,4'-bis(fosfino- disustituido)-3,3'-bipiridina y un solvente que consiste de al menos un alcohol.

- 20 Preferiblemente, el areno es un benceno no sustituido o sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan de entre alquilo C_{1-6} de cadena recta o ramificada, de alcoxi C_{1-6} de cadena recta o ramificada, de carboalcoxi C_{1-6} de cadena recta o ramificada, -OH o NO_2 . Más preferiblemente, el areno se selecciona del grupo que consiste de benceno, cimeno, tolueno, xileno, trimetilbenceno, hexametilbenceno, etilbenceno, t-butilbenceno, cumeno (isopropilbenceno), anisol (metoxibenceno), metilanol, clorobenceno, diclorobenceno, triclorobenceno, bromobenceno, fluorobenceno, metilbenzoato y metil metil benzoato (por ejemplo, metil 2-metilbenzoato). Incluso más preferiblemente, el areno es benceno, p-cimeno o mesitileno (1,3,5-trimetilbenceno).

El halógeno se puede seleccionar de entre el grupo que consiste de cloro, bromo y yodo, preferiblemente, cloro.

- 25 En una realización preferida, el [rutenio (areno) (halógeno) $_2$] es $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$, $[\text{RuCl}_2(\text{benceno})]_2$ o $[\text{RuCl}_2(\text{mesitileno})]_2$.

Preferiblemente, el ligando 4,4'-bis(fosfino-disustituido)-3,3'-bipiridina es como se describe en GB2332201 (Hong Kong Polytechnic) en donde el ligando 4,4'-bis(fosfino-disustituido)-3,3'-bipiridina es un piridilfosfina quiral que tiene la fórmula (I):



- 30 en donde:
- (a) R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- (b) R^2 se selecciona de entre el grupo siguiente:
- 35 átomos de hidrógeno;
- átomos de halógeno;
- grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono;
- grupos alcoxi de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono;

grupos hidroxilo;

grupos hidroxialquilo quirales de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono;

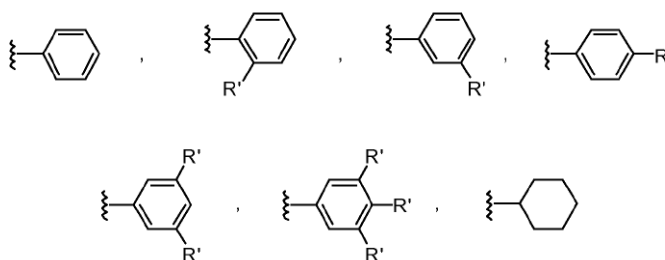
grupos amino; y

grupos mono- y di-alquilamino en el que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

5 grupos vinilo; y

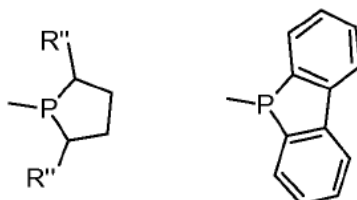
grupos alilo; y

(c) R³ se escoge de entre los siguientes grupos: alquilo C1-4 de cadena recta o ramificada (tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o t-butilo); o



10 en la cual R' representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo amino y, donde hay más de un grupo R', cada R' puede ser el mismo o diferente de los demás, o

el grupo P(R₃)₂ puede formar un grupo escogido de entre los siguientes:



15 en la que R'' es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

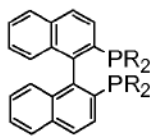
Los ejemplos particularmente preferidos de ligandos 4,4'-bis (fosfino-disustituido)-3,3'-bipiridina son PPhos (2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis-(difenilfosfino)-3,3'-bipiridina), TolPPhos (2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis-[di(p-tolil)fosfino]-3,3'-bipiridina) y XylPPhos (2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis[di(3,5-dimetilfenil)fosfino]-3,3'-bipiridina).

20 La cantidad de el ligando 4,4'-bis (fosfino-disustituido)-3,3'-bipiridina es preferiblemente en exceso del compuesto [rutenio (areno) (halógeno)₂]₂. Esto elimina ventajosamente la necesidad de filtración de Celite™ y se asegura de que ningún [rutenio (areno) (halógeno)₂]₂ permanece sin reaccionar. Preferiblemente la relación molar de el ligando 4,4'-bis(fosfino-disustituido)-3,3'-bipiridina a compuesto de [rutenio (areno) (halógeno)₂]₂ es ≥ 1:1 y más preferiblemente ≥ 2:1. En una realización particularmente preferida, la relación molar de el ligando 4,4'-bis(fosfino-disustituido)-3,3'-bipiridina al compuesto [rutenio (areno) (halógeno)₂]₂ es 2.05:1

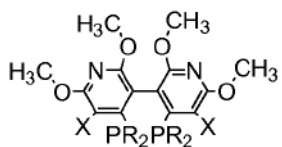
25 El compuesto [rutenio (areno) (halógeno)₂]₂ y el ligando 4,4'-bis (fosfino-disustituido)-3,3'-bipiridina se combinan en al menos un alcohol. Hay varias ventajas asociadas con el uso de un solvente alcohólico. Una ventaja es que el complejo catiónico [rutenio (areno) {4,4'-bis(fosfino-disustituido)-3,3'-bipiridina} (halógeno)] puede ser utilizado como un catalizador en una reacción de hidrogenación sin el requerimiento de un cambio de solvente. Esto es porque el complejo catiónico [rutenio (areno) {4,4'-bis (fosfino-disustituido)-3,3'-bipiridina} (halógeno)] puede ser producido en una reacción muy limpia (según lo determinado por ³¹P-NMR), que permite que los sistemas de solvente alcohólico sean utilizados en una reacción de hidrogenación subsecuente. Otra ventaja es la posibilidad de aislar el complejo catiónico de [rutenio (areno) {4,4'-bis (fosfino-disustituido)-3,3'-bipiridina} (halógeno)] con una vida útil adecuada.

30 Alcoholes adecuados tienen puntos de ebullición a presión atmosférica (es decir 1,0135 x 10⁵ Pa) por debajo de 120°C, más preferiblemente por debajo de 110°C y aún más preferiblemente por debajo de 100°C. Preferiblemente,

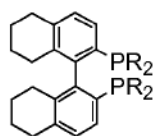
- el alcohol es seco. Ejemplos preferidos son metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o combinaciones de los mismos. Cuando se aísla el complejo catiónico [rutenio (areno) {4,4'-bis (fosfino-disustituido)-3,3'-bipiridina} (halógeno)], el más preferido es metanol. La concentración molar del complejo catiónico [rutenio (areno) {4,4'-bis(fosfino-disustituido)-3,3'-bipiridina} (halógeno)] en el al menos un alcohol es preferiblemente entre
- 5 aproximadamente 0.1-1 M y más preferiblemente de aproximadamente 0.2-0.5M.
- En la combinación del compuesto [rutenio (areno) (halógeno)₂] y un ligando 4,4'-bis (fosfino-disustituido)-3,3'-bipiridina en el al menos un alcohol, los componentes se pueden mezclar en cualquier orden, aunque preferiblemente el al menos un alcohol se añade al [rutenio (areno) (halógeno)₂] y 4,4'-bis (fosfino-disustituido)-3,3'-bipiridina.
- 10 Después de la adición del al menos un alcohol, la mezcla de reacción se agita preferiblemente a una temperatura en el rango de -20 a 100°C, preferiblemente de -10 a 80°C y lo más preferiblemente 0 a 70°C. La mezcla se puede agitar durante un período, por ejemplo preferiblemente de 1 minuto a 3 horas, más preferiblemente de 2 minutos a 2 horas y más preferiblemente de 2.5 minutos a 1.5 horas. La reacción se presenta preferiblemente bajo una atmósfera inerte, tal como nitrógeno o argón. Se forma un compuesto catiónico de rutenio en un alcohol, el cual es
- 15 preferiblemente una solución clara.
- La solución del complejo catiónico [rutenio (areno) {4,4'-bis (fosfino-disustituido)-3,3'-bipiridina} (halógeno)] en el al menos un alcohol puede utilizarse directamente, si la aplicación requiere un solvente alcohólico.
- Sin embargo, puede ser deseable recuperar el complejo catiónico de rutenio, por ejemplo, mediante la eliminación del al menos un alcohol.
- 20 En un aspecto, la presente invención provee un procedimiento para preparar un complejo sólido catiónico [rutenio (areno) (ligando de fósforo) (halógeno)] que comprende la etapa de tratar el complejo con al menos un alcano, en donde el alcano se selecciona entre el grupo que consiste de isómeros de hexano, isómeros de heptano, isómeros de octano y combinaciones de los mismos.
- Los inventores han encontrado que el uso de solventes etéreos, tales como metil tert-butil éter (MTBE), para precipitar complejos [rutenio (areno) (ligando de fósforo) (halógeno)] resultan en complejos que tienen una estabilidad reducida. Por ejemplo, muestras secas aislados de [(S)-XylPPhos RuCl (p-cimeno)]Cl y [(S)-XylPPhos RuCl (benceno)]Cl, el cual se precipita con MTBE se encuentran para retener el MTBE que no puede ser removido por secado y para degradar significativamente incluso cuando se almacena bajo nitrógeno o en una cabina de
- 25 guantes durante períodos cortos de tiempo (2-4 semanas) dando principales impurezas por ³¹P-RMN.
- 30 Sorprendentemente, los inventores han encontrado ahora que la estabilidad de complejos [rutenio (areno) (ligando de fósforo) (halógeno)], incluyendo el complejo catiónico [rutenio (areno) {4,4'-bis (fosfino-disustituido)-3,3'-bipiridina} (halógeno)] discutidos anteriormente, se mejora cuando los complejos se trituran o se precipitaron con al menos un alcano. Sin desear estar limitado por la teoría, se cree que la estabilidad del complejo está relacionada con el tamaño y el tipo del sólido o cristal formado y que el al menos un alcano mejora la calidad del sólido o cristales. Los
- 35 inventores han encontrado además que el complejo sólido preparado se maneja fácilmente y se puede retirar fácilmente del recipiente de reacción.
- El areno y halógeno se seleccionan preferiblemente de los discutidos anteriormente en relación con el complejo catiónico [rutenio (areno) {4,4'-bis (fosfino-disustituido)-3,3'-bipiridina} (halógeno)].
- 40 Cualquier compuesto de fósforo adecuado capaz de formar una interacción ligando-metal con el átomo de Ru se puede utilizar. En el ligando, cada átomo de fósforo está enlazado covalentemente a tres átomos de carbono (fosfinas terciarias).
- El ligando de fósforo puede ser monodentado, por ejemplo PPh₃, o bidentado. El ligando puede ser quiral o aquiral, aunque en muchos casos se prefiere que el ligando de fósforo sea quiral. Se ha descrito una variedad de ligandos quirales de fósforo y están disponibles comentarios, véase por ejemplo W. Tang and X. Zhang, Chem Rev. 2003, 103, 3029 - 3070, H. Shimizu et al, Tetrahedron, 2005, 61, 5405 - 5432 y J.C. Carretero, Angew. Chem. Int. Ed., 2006, 45, 7674-7715, cada uno de los cuales se incorpora aquí por referencia en su totalidad para todos los propósitos. Ligandos de fósforo que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a los siguientes tipos estructurales:
- 45



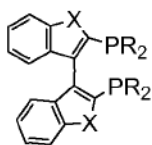
BINAP, R = arilo y alquilo



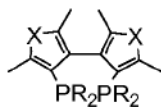
P-PHOS
R = arilo, alquilo



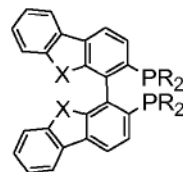
H⁸-BINAP, R = arilo y alquilo



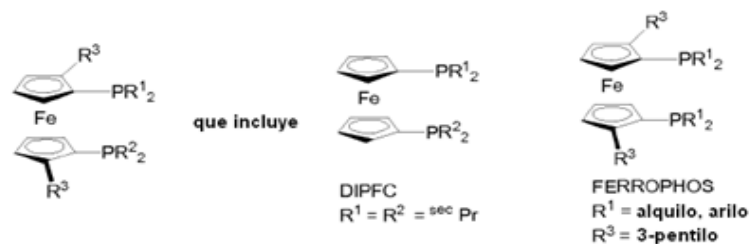
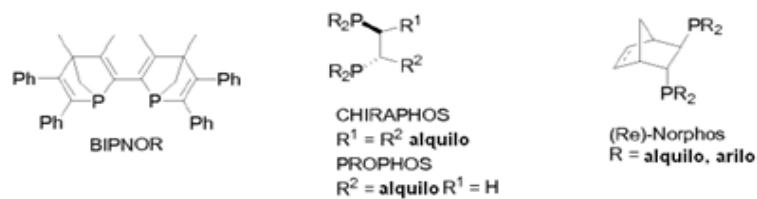
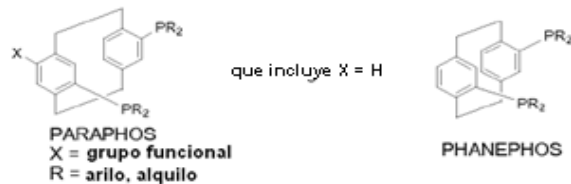
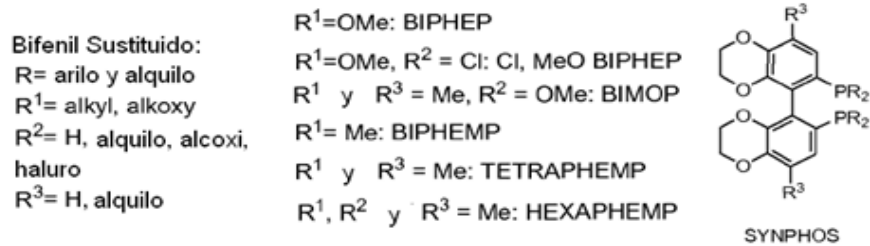
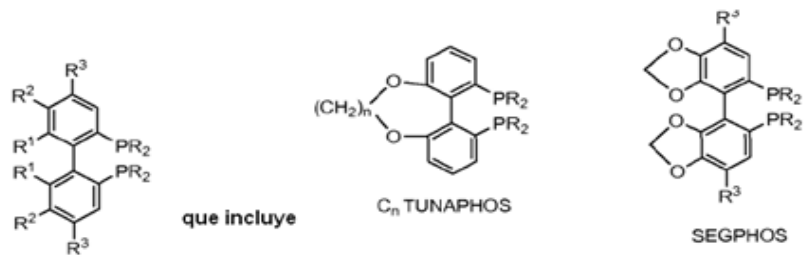
BITIANAP
R = arilo, alquilo
X = O, S, N



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



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



5 En las estructuras anterior -PR₂ puede ser -P(alquilo)₂ en donde el alquilo es preferiblemente alquilo C₁-C₁₀, -P(arilo)₂, donde arilo incluye fenilo y naftilo el cual puede ser sustituido o no sustituido. -PR₂ es preferiblemente o bien -P(arilo)₂, donde arilo incluye fenilo, toloilo o xililo. Alternativamente, los grupos R en el átomo de P pueden estar vinculados como parte de una estructura cíclica.

Grupos sustituyentes pueden estar presentes en los sustituyentes de alquilo o arilo en los ligandos de fósforo. Tales grupos sustituyentes son típicamente grupos alquilo C₁₋₆ ramificado o lineal tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert butilo, o grupos cicloalquilo C₃₋₆ tal ciclohexilo.

10 Los ligandos de fósforo se utilizan preferiblemente en su forma enantiómero única. Estos ligandos de fósforo generalmente están disponibles comercialmente y su preparación es conocida. Por ejemplo, la preparación de 4,4'-bis(fosfino-disustituido)-3,3'-bipiridina se da en GB2332201.

Ejemplos preferidos del ligando de fósforo son PPHOS, TolPPhos, XylPPhos, BINAP, TolBINAP o XylBINAP.

Cuando el complejo catiónico de [rutenio (areno) (ligando de fósforo) (halógeno)] es un complejo catiónico de [rutenio (areno) {4,4'-bis (fosfino-disustituido)-3,3'-bipiridina} (halógeno)], el complejo se puede preparar por el método descrito anteriormente, es decir, por reacción de [rutenio (areno) (halógeno)₂]₂ y un ligando 4,4'-bis (fosfino-disustituido)-3,3'-bipiridina en un solvente que consiste de al menos un alcohol.

- 5 Cuando el complejo catiónico de [rutenio (areno) (ligando de fósforo) (halógeno)] se trata con el al menos un alcano, el complejo puede estar en la forma de un sólido. Si se desea, sin embargo, el complejo catiónico puede estar en la forma de una suspensión o una solución.

10 En el contexto de la presente invención, "solución" significa una mezcla homogénea del complejo catiónico en uno o más solventes. La solución se puede preparar en un número de maneras, por ejemplo, el complejo catiónico sólido puede ser disuelto en un solvente adecuado o mezcla de solventes. Esto puede ser apropiado cuando el complejo catiónico ha sido previamente aislado como un sólido y hay una necesidad de incrementar su estabilidad de almacenamiento. Alternativamente, el solvente o mezcla de solvente utilizado para preparar el complejo catiónico en sí puede ser ya sea tratado directamente con el al menos un alcano o procesado en una suspensión como se describe a continuación antes del tratamiento con el al menos un alcano. En este caso, se puede ver que no se requiere el aislamiento intermedio del complejo catiónico sólido.

15 "Suspensión" significa una mezcla heterogénea de al menos una porción del complejo catiónico sólido en uno o más solventes. La "suspensión" incluye por lo tanto una mezcla de complejo catiónico el cual es parcialmente presente como un sólido, además de ser disuelto parcialmente en los uno o más solventes.

20 La suspensión se puede preparar suspendiendo el complejo sólido en un solvente o mezcla de solvente. Alternativamente, la suspensión puede ser preparada mediante la concentración de una solución del complejo, tales como mediante el incremento de la temperatura o la reducción de la presión usando destilación o métodos de decapado bien conocidos en la técnica. En una realización preferida, la solución se calienta bajo vacío para quitarse el solvente o la mezcla de solvente hasta que se obtiene una suspensión del complejo catiónico. El decapado de las mezclas de solventes resultará en un cambio en las cantidades relativas de cada solvente en la mezcla de solventes.

25 Cuando se ha concentrado la mezcla de solvente, puede ser deseable reajustar además las cantidades relativas de cada solvente en la mezcla de solvente por la adición de solvente. Por ejemplo, cuando la mezcla de solvente es tolueno y metanol, la mezcla se puede concentrar para remover diferentes cantidades de tolueno y metanol. En esta instancia, un volumen adecuado de metanol puede entonces ser posteriormente añadido a la mezcla de concentrado para incrementar la cantidad relativa de metanol.

30 La suspensión o solución del catiónico [rutenio (areno) (ligando de fósforo) (halógeno)] comprende preferiblemente al menos un alcohol, hidrocarburo aromático o combinaciones de los mismos. En una forma de realización, la suspensión o solución consiste de uno o más alcoholes. En otra realización, la suspensión o solución consiste de uno o más alcoholes y uno o más hidrocarburos aromáticos. Los alcoholes que se pueden utilizar son como se definen anteriormente en conexión con el complejo catiónico [rutenio (areno) {4,4'-bis (fosfino-disustituido)-3,3'-bipiridina} (halógeno)]. Preferiblemente, el alcohol es seco. Los ejemplos preferidos son metanol, etanol, isopropanol, n-propanol o combinaciones de los mismos. Por "hidrocarburos aromáticos" queremos decir arenos líquidos que tienen puntos de ebullición a presión atmosférica (es decir 1.0135×10^5 Pa) por debajo de 220°C, más preferiblemente por debajo de 200°C y aún más preferiblemente por debajo de 180°C. Ejemplos preferidos son benceno, tolueno, dimetilbenceno (tal como o-, m- o p-xileno), trimetilbenceno (tales como 1,2,3-, 1,2,4- o 1,3,5-trimetilbenceno) o combinaciones de los mismos. Cuando el complejo catiónico de [rutenio (areno) (ligando de fósforo) (halógeno)] es un complejo de [rutenio (areno) {4,4'-bis (fosfino disustituido)-3,3'-bipiridina} (halógeno)], el hidrocarburo aromático usado es convenientemente el misma que la presente como el ligando areno coordinada en el complejo de [Ru (areno) (halógeno)₂]₂. En una forma de realización preferida, la suspensión o solución comprende metanol y tolueno.

35 En una forma de realización preferida, la presente invención provee un procedimiento para preparar un complejo catiónico sólido de [rutenio (areno) (ligando de fósforo) (halógeno)] que comprende la etapa de tratar una solución o suspensión del complejo con al menos un alcano en el que el areno es benceno, p-cimeno o mesitileno, el ligando de fósforo es PPHOS, TolPPhos, XylPPhos, BINAP, TolBINAP or XylBINAP.

40 Ejemplos particularmente preferidos del alcano son n-hexano, isohexano, n-heptano o combinaciones de los mismos. Un alcano especialmente preferido es n-hexano.

Puede ser utilizada cualquier cantidad adecuada del alcano.

45 Cuando la suspensión o solución del complejo catiónico se trata con el al menos un alcano, el complejo catiónico estabilizado puede precipitarse o cristalizarse inmediatamente. En una forma de realización de la invención, sin embargo, se obtiene una mezcla de solvente de dos fases cuando la suspensión o solución del complejo catiónico

se trata con el al menos un alcano. En esta instancia, fuerte agitación del sistema de dos fases puede ser adecuado durante el procesamiento posterior con el fin de preparar el complejo catiónico estabilizado.

El complejo catiónico de rutenio puede ser recuperado en un proceso que comprende además:

(a) evaporar la suspensión o solución que comprende el al menos un alcano;

5 (b) triturar el sólido de la etapa (a) con al menos un alcano, en donde el al menos un alcano puede ser el mismo o diferente para el al menos un alcano de la etapa (a); y

(c) recuperar el complejo catiónico sólido de [rutenio (areno) (ligando de fósforo) (halógeno)].

10 Aquí, se elimina la solución que comprende el al menos un alcano con el fin de incrementar la concentración de complejo catiónico de rutenio. Esto se puede lograr mediante el incremento de la temperatura o la reducción de la presión usando destilación o métodos de decapado bien conocidos en la técnica. En una realización preferida, la solución se calienta bajo vacío para quitarse solventes hasta que se produce la cristalización del complejo catiónico de rutenio y se continúa hasta que se han removido todos los solventes. Por lo tanto el producto después de la evaporación de la solución que comprende el al menos un alcano es preferiblemente un sólido del complejo catiónico de rutenio.

15 El sólido obtenido después de la evaporación de la solución que comprende el al menos un alcano es entonces triturado. El al menos un alcano utilizado para triturar el sólido puede ser el mismo o diferente a el al menos un alcano de la etapa (a). Preferiblemente, el al menos un alcano de las etapas (a) y (b) son el mismo. Más preferiblemente, el al menos un alcano de las etapas (a) y (b) es hexano.

20 El complejo catiónico sólido de [rutenio (areno) (ligando de fósforo) (halógeno)] puede ser recuperado directamente por filtración, decantación o centrifugación. Si se desea una proporción del alcano y cualquier mezcla de solvente residual puede ser evaporada antes de la recuperación del complejo. Alternativamente, el complejo catiónico sólido de [rutenio (areno) (ligando de fósforo) (halógeno)] se puede recuperar simplemente por evaporación del al menos un alcano o evaporación de la suspensión o solución que comprende el al menos un alcano.

25 No obstante se recupera el complejo, el complejo separado se seca preferiblemente. El secado puede llevarse a cabo utilizando métodos conocidos, por ejemplo, a temperaturas en el rango de 10-60°C y preferiblemente 20-40°C bajo 0.1-30 mbar durante 1 hora a 5 días.

Los complejos preparados por los procesos de la presente invención son puros y se pueden usar en aplicaciones catalíticas tal como se obtuvieron o más secos. Además, los catalizadores obtenidos utilizando el presente método son estables en almacenamiento, así como ser sólidos que fluyen libres los cuales son fáciles de manejar.

30 Por "estable en almacenamiento" queremos decir que <15%, y más preferiblemente <10%, de impurezas se forman en el almacenamiento de los catalizadores a 20°C bajo condiciones inertes para al menos dos métodos semanas. Los métodos por tanto son adecuados para la fabricación a gran escala y aplicaciones catalíticas a gran escala.

La invención se ilustra adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

35 Observaciones generales

Los solventes anhidros se adquirieron de Fluka y se usaron tal como se recibieron en botellas SureSeal sobre tamices moleculares. Todos los reactivos se adquirieron de fuentes comerciales y se utilizaron sin purificación adicional.

[(S)-XylPPhos RuCl (p-cimeno)]Cl (Ejemplo Comparativo)

40 A una mezcla de [RuCl₂ (p-cimeno)]₂ (1.531 g, 2.5 mmol) y (S)-XylPPhos (3.878 g, 5.1 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno se agregó tolueno seco (2 ml) y EtOH seco (6 ml) y la solución se calentó a 55°C durante 1 hora. En esta etapa ³¹P RMN confirmó que la reacción fue completa y el solvente se evaporó. El sólido resultante se trituro con MTBE. El producto se aisló por filtración y se secó para dar el compuesto del título como un sólido naranja (rendimiento > 95%, puro > 98% por ¹H y ³¹P RMN en C₆H₆). Este compuesto [(S)-XylPPhos RuCl (p-cimeno)] Cl *
45 tercera MTBE, cuando se almacena en la cabina de guantes más de dos semanas, muestra una degradación significativa como se determina por ³¹P RMN (> 30%).

El uso de diclorometano en lugar de tolueno dio una pureza inicial de > 98% por ¹H y ³¹P RMN en C₆H₆ y mostró una degradación similar cuando se almacena en la cabina de guantes.

Ejemplo 1

Síntesis de [(XylPPhos RuCl(p-cimeno)]Cl (no de acuerdo con la invención)

5 Las investigaciones iniciales se llevaron a cabo utilizando el procedimiento de escala de [(S)-XylPPhos RuCl (p-cimeno)] Cl 2 mmol y principalmente utilizando solventes alcohólicos puros con mezclas de reacción en concentraciones de 0.25 M.

La síntesis de [(S)-XylPPhos RuCl (p-cimeno)] Cl se logró por agitación del dímero [RuCl₂ (p-cimeno)]₂ (1 eq.) y (S)-XylPPhos (2.05 eq.) en MeOH seco (0.25 M) a 55°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. En esta etapa ³¹P RMN confirmó que la reacción fue completa y como la fosfina era en exceso, no fue necesaria la filtración sobre celita.

10 Este procedimiento se repitió con éxito con EtOH y i-PrOH y la ³¹P RMN de soluciones de reacción mostró la formación muy limpia del catalizador requerido proporcionando evidencia de que los sistemas de solvente alcohólico puros serían aplicables para el uso directo en la reacción.

Trituración con MTBE (comparativa)

15 El solvente se evaporó y el sólido resultante se trituró con MTBE. El producto se aisló entonces por filtración y secado para dar [(S)-XylPPhos RuCl (p-cimeno)] Cl * 1/3 de MTBE como un sólido naranja (rendimiento >95%, puro >98% por ¹H y ³¹P RMN).

Este compuesto cuando se almacena en la cabina de guantes más de dos semanas todavía muestra, sin embargo, una degradación significativa determinada por ³¹P RMN (>30%).

Ejemplo 2

20 (S)-XylPPhos RuCl (p-cimeno)]Cl

A una mezcla de [RuCl₂ (p-cimeno)]₂ (3.06 g, 5 mmol) y (S)-XylPPhos (7.75 g, 10.25 mmol) bajo nitrógeno se agregó MeOH seco (40 mL) y la solución se calentó a 55°C durante 1 hora. En esta etapa ³¹P RMN confirmó que la reacción fue completa, la solución se diluyó con hexano (250 mL), el solvente se evaporó y el sólido resultante se trituró con hexano (250 mL). El producto se aisló entonces por filtración y se secó para dar el compuesto del título como un sólido marrón (rendimiento >95%, puro >98% por ¹H y ³¹P RMN).

[(S)-XylPPhos RuCl (p-cimeno)]Cl

30 A una mezcla de [RuCl₂ (p-cimeno)]₂ (612 mg, 1 mmol) y (S)-XylPPhos (1.55 g, 2.05 mmol) bajo nitrógeno se agregó EtOH seco (8 mL) y la solución se calentó a 55°C durante 1 hora. En esta etapa ³¹P RMN confirmó que la reacción fue completa, la solución se diluyó con hexano (50 mL), el solvente se evaporó y el sólido resultante se trituró con hexano (50 mL). El producto se aisló entonces por filtración y se secó para dar el compuesto del título como un sólido marrón (rendimiento >95%, puro > 98% por ¹H y ³¹P RMN).

[(S)-XylPPhos RuCl (p-cimeno)]Cl

35 A una mezcla de [RuCl₂ (p-cimeno)]₂ (612 mg, 1 mmol) y (S)-XylPPhos (1.55 g, 2.05 mmol) bajo nitrógeno se agregó iPrOH seco (20 ml) y la solución se calentó a 55°C durante 1 hora. En esta etapa ³¹P RMN confirmó que la reacción fue completa, la solución se diluyó con hexano (50 mL), el solvente se evaporó y el sólido resultante se trituró con hexano (50 mL). El producto se aisló entonces por filtración y se secó para dar el compuesto del título como un sólido marrón (rendimiento >95%, puro > 98% por ¹H y ³¹P RMN).

[(S)-PPhos RuCl (p-cimeno)]Cl

40 A una mezcla de [RuCl₂ (p-cimeno)]₂ (612 mg, 1 mmol) y (S)-PPhos (1.32 g, 2.05 mmol) bajo nitrógeno se agregó MeOH seco (8 mL) y la solución se calentó a 55°C durante 1 hora. En esta etapa ³¹P RMN confirmó que la reacción fue completa, la solución se diluyó con hexano (50 mL), el solvente se evaporó y el sólido resultante se trituró con hexano (50 mL). El producto se aisló entonces por filtración y se secó para dar el compuesto del título como un sólido marrón (rendimiento >95%, puro > 98% por ¹H y ³¹P RMN).

Ejemplo 3

45 [(S)-XylPPhos RuCl (benceno)]Cl

A una mezcla de [RuCl₂ (p-cimeno)]₂ (500 mg, 1 mmol) y (S)-XylPPhos (1.55 g, 2.05 mmol) bajo nitrógeno se agregó tolueno seco (4 mL) y MeOH seco 812 mL y la solución se calentó a 55°C durante 1 hora. En esta etapa ³¹P RMN

confirmó que la reacción fue completa, la solución se diluyó con hexano (50 mL), el solvente se evaporó y el sólido resultante se trituroó con hexano (50 mL). El producto se aisló entonces por filtración y se secó para dar el compuesto del título como un sólido marrón (rendimiento >95%, puro > 98% por ^1H y ^{31}P RMN).

[(R)-XylPPhos RuCl (benceno)]Cl

- 5 A una mezcla de sólidos confeccionados de 5 g de $[\text{RuCl}_2(\text{benceno})]_2$ y 15.52 g de (R)-XylPPhos (2.05 eq) se agregó 10 ml de tolueno y 100 ml de metanol. La suspensión resultante se agitó durante 1.3 horas a 55°C. La solución resultante marrón-roja fue lavada a una temperatura del baño de 40°C manteniendo una presión interna de 180 a 250 mbar hasta que se decapó aproximadamente 70 ml de la mezcla de solvente. A la solución restante en 40 ml de solvente se agregó 160 ml de n-hexano resultantes en una fase inferior marrón-roja y una fase superior clara.
- 10 Lavando la mezcla con fuerte agitación a una temperatura del baño de 40°C manteniendo una presión interna de 30 a 300 mbar dio por resultado un sólido cristalino marrón, que se trituroó con 50 ml de n-hexano y se transfirieron a un embudo de sinterización utilizando 2x 30 ml de n-hexano adicional. Después de una filtración el compuesto se secó durante 3 días a < 1 mbar. Se obtuvo 19.8 g del compuesto del título como un sólido grueso con una alta pureza mediante ^1H y ^{31}P RMN (> 98 %) en CD_3OD y CDCl_3 .

15 [(S)-PPhos RuCl (benceno)]Cl

- A una mezcla de $[\text{RuCl}_2(\text{benceno})]_2$ (500 mg, 1 mmol) y (S)-PPHOS (1.32 g, 2.05 mmol) bajo nitrógeno se agregó tolueno seco (4 mL) y MeOH seco (12 mL) y la solución se calentó a 55°C durante 1 hora. En esta etapa ^{31}P RMN confirmó que la reacción se completó, la solución se diluyó con hexano (50 mL), el solvente se evaporó y el sólido resultante se trituroó con hexano (50 mL). El producto se aisló por filtración y se secó para dar el compuesto del título como un sólido marrón (rendimiento >95%, puro >98% por ^1H y ^{31}P RMN)
- 20

[(R)-PPhos RuCl (benceno)]Cl

- A una mezcla de sólidos constituida por 5 g de $[\text{RuCl}_2(\text{benceno})]_2$ y 13.21 g de (R)-PPhos (2.05 eq) se agregó 20 ml de tolueno y 100 ml de metanol. La suspensión resultante se agitó durante 1.3 horas a 55°C. La solución resultante marrón-roja fue lavada a una temperatura del baño de 40°C manteniendo una presión interna de 180 a 250 mbar hasta que se decapó aproximadamente 90 ml de la mezcla del solvente. A la suspensión restante en 30 ml del solvente se agregó 10 ml de metanol y 160 ml de n-hexano resultantes en una fase inferior marrón-roja y una fase superior clara. La mezcla fue lavada y tratada como en la misma síntesis de escala de [(R)-XylPPhos RuCl (benceno)]Cl. Después de secar 17.8 g del compuesto del título se obtuvo como un sólido grueso con una alta pureza mediante ^1H y ^{31}P RMN (> 98 %) en CD_3OD y CDCl_3 .
- 25

30 [(S)-BINAP RuCl (benceno)]Cl

- A una mezcla de $[\text{RuCl}_2(\text{benceno})]_2$ (500 mg, 1 mmol) y (S)-BINAP (1.25 g, 2.05 mmol) bajo nitrógeno se agregó tolueno seco (4 mL) y MeOH seco (12 mL) y la solución se calentó a 55°C durante 1 hora. En esta etapa ^{31}P RMN confirmó que la reacción se completó, la solución se diluyó con hexano (50 mL), el solvente se evaporó y el sólido resultante se trituroó con hexano (50 mL). El producto se aisló entonces por filtración y se secó para dar el compuesto del título como un sólido marrón (rendimiento >95%, puro >98% por ^1H y ^{31}P RMN)
- 35

[(S)-BINAP RuCl (benceno)]Cl

- A una mezcla de sólidos constituida por 5 g de $[\text{RuCl}_2(\text{benceno})]_2$ y 12.77 g de (S)-Binap (2.05 eq) se agregó 20 ml de tolueno y 100 ml de metanol. Se repitió el procedimiento como para [(R)-PPHOS RuCl (benceno)]Cl y 17.5 g del compuesto del título se obtuvo como un sólido grueso con una alta pureza mediante ^1H y ^{31}P RMN (> 98 %) en CD_3OD y CDCl_3 .
- 40

[(S)-BINAP RuCl (p-cimeno)]Cl

- A una mezcla de $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$ (9,61 g, 15,7 mmol) y (S)-BINAP (20 g, 32,2 mmoles) bajo nitrógeno se agregó MeOH seco (128 mL) y la solución se calentó a 55°C durante 1 hora. En esta etapa ^{31}P RMN confirmó que la reacción se completó y la solución se diluyó con n-hexano (500 mL) formando una mezcla de dos fases. El solvente se evaporó y el sólido resultante se trituroó con n-hexano (500 mL). El producto se aisló entonces por filtración y se secó para dar el compuesto del título como un sólido grueso naranja (rendimiento > 95%, > 98% puro mediante ^1H y ^{31}P NMR en C_6D_6)
- 45

La síntesis se repitió usando (R)-BINAP (20 g, 32.2 mmol) con resultados similares. Cuando se analizaron ambos lotes mediante ^1H y ^{31}P RMN en C_6D_6 y CDCl_3 no mostraron descomposición durante el almacenamiento.

50 [(R)-ToIBINAP RuCl (p-cimeno)]Cl

5 A una mezcla de $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$ (306 mg, 0.5 mmol) y (R)-TolBinap (696 mg, 1.025 mmol) bajo nitrógeno se agregó MeOH seco (4 mL) y la solución se calentó a 55°C durante 1 hora. En esta etapa ^{31}P RMN confirma que la reacción se completó y la solución se diluyó con n-hexano (25 mL). A continuación la mezcla de solvente fue lavada. El sólido resultante se trituró con n-hexano (25 mL). El producto se aisló entonces por filtración y se secó para dar el compuesto del título como un sólido naranja (rendimiento >95%, puro >98% por ^1H y NMR de ^{31}P en C_6D_6). No se observó ninguna descomposición después de 6 semanas de almacenamiento en la cabina de guantes bajo nitrógeno.

$[(\text{S})\text{-XylBINAP RuCl}(\text{benceno})]\text{Cl}$

10 A una mezcla de sólidos constituida por 0,5 g de $[\text{RuCl}_2(\text{benceno})]_2$ y 1.51 g de (S)-XylBinap (2.05 eq) se agregó 1 ml de tolueno y 10 ml de metanol. La suspensión resultante se agitó durante 0.5 horas a 55°C. La solución marrón-roja resultante fue lavada a una temperatura del baño de 40°C manteniendo una presión interna de 180 a 250 mbar hasta que aproximadamente 7 ml de la mezcla del solvente se fue decapado. A la solución que queda en 4 ml del solvente se agregó 20 ml de n-hexano dando como resultado una fase inferior marrón-roja y una fase superior clara.

15 Lavando la mezcla con fuerte agitación a una temperatura del baño de 40°C manteniendo una presión interna de 30 a 300 mbar dio lugar a un sólido cristalino marrón, que se trituró con 10 ml de n-hexano y se transfirió a un embudo de sinterización utilizando 2x 10 ml de n-hexano adicional. Después de una filtración el compuesto se secó durante 3 días a <1 mbar. Se obtuvo 1.86 g del compuesto del título como un sólido grueso con una alta pureza mediante ^1H y ^{31}P RMN (> 98 %) en CD_3OD y CDCl_3 .

Ejemplo 3

20 Estudios de estabilidad

La siguiente tabla detalla la estabilidad a corto plazo de los catalizadores preparados por los métodos proporcionados anteriormente. Después del análisis inicial mediante ^{31}P RMN, los sólidos aislados se almacenaron bajo nitrógeno en una cabina de guantes durante dos semanas y se analizaron de nuevo mediante ^{31}P RMN. Los sólidos se removieron entonces de la cabina de guantes y se almacenaron en aire en el mesón durante dos semanas adicionales antes de finalmente analizar nuevamente mediante ^{31}P RMN.

25

Tabla 1: Estabilidad del catalizador

Catalizador	Solvente RMN	Solvente trituración	de % Impurezas inicial (RMN)	de % de Impurezas al en la cabina de guantes (RMN)	% de Impurezas en el mesón (RMN)
(S)-XylPPhos RuCl(p-cymene)]Cl	C_6D_6	MTBE	3	40	desc
(S)-XylPPhos RuCl(p-cimeno)]Cl	C_6D_6	Hexano	0	0	10
(S)-PPhos RuCl (p-cymene)]Cl	C_6D_6	Hexano	1	3	6
(S)-BINAP RuCl (p-cimeno)]Cl	C_6D_6	Hexano	0	0	5
(S)-XylPPhos RuCl(benceno)] Cl	CD_3OD	Hexano	3	6	14
(S)-PPhos RuCl (benceno)]Cl	CD_3OD	Hexano	1	4	9
(S)-BINAP RuCl (benceno)]Cl	CD_3OD	Hexano	0	0	10

Condiciones de RMN: Se disolvieron 30 mg del catalizador en 1 mL de solvente deuterado y las muestras se analizaron mediante ^{31}P (1.024 barridos) y ^1H (32 barridos) RMN; des= descomposición.

Se demostró que la muestra preparada por trituración de MTBE se degrada significativamente mientras se almacenó en la cabina de guantes durante más de dos semanas mostrando 40% de impurezas por ^{31}P RMN.

5 Todas las muestras preparadas mediante trituración de hexano, sin embargo, mostraron una buena estabilidad en la cabina de guantes más de dos semanas. Las muestras cuando se almacenaron en el mesón en aire mostrando también considerablemente menor degradación que la muestra preparada por trituración de MTBE.

Una muestra de (S)-XylPPhos RuCl (p-cimeno)Cl se almacenó durante 18 meses en la cabina de guantes y luego se analizó. Se encontró que la muestra contiene <3% de impurezas como se ensayó mediante ^{31}P RMN en C_6H_6 .

10 Estos resultados muestran claramente que los catalizadores preparados por trituración a partir de hexano mostraron una ventaja significativa en términos de estabilidad de almacenamiento sobre los catalizadores preparados por trituración de MTBE.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un complejo sólido catiónico [rutenio (areno) (ligando de fósforo) (halógeno)] que comprende la etapa de tratar el complejo con al menos un alcano,
- 5 en donde el alcano se selecciona entre el grupo que consiste de isómeros de hexano, isómeros de heptano, isómeros de octano y combinaciones de los mismos.
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el areno es un benceno no sustituido o sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆ de cadena recta o ramificada, alcoxi C₁₋₆ de cadena recta o ramificada, carboalcoxi C₁₋₆ de cadena recta o ramificada, -OH y NO₂.
- 10 3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el areno se selecciona del grupo que consiste de benceno, cimeno, tolueno, xileno, trimetilbenceno, hexametilbenceno, etilbenceno, t-butilbenceno, cumeno, anisol, metilanol, clorobenceno, diclorobenceno, triclorobenceno, bromobenceno, fluorobenceno, benzoato de metilo y metilbenzoato de metilo.
- 15 4. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ligando de fósforo es quiral o aquiral, ligando de fósforo monodentado o bidentado en el cual cada átomo de fósforo está enlazado covalentemente a 3 átomos de carbono.
5. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ligando de fósforo se selecciona del grupo que consiste de PPhos, TolPPhos, XylPPhos, BINAP, TolBINAP y XylBINAP.
6. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el alcano se selecciona del grupo que consiste de n-hexano, isohexano, n-heptano y combinaciones de los mismos.
- 20 7. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el complejo está en la forma de un sólido cuando se trata con el al menos un alcano.
8. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el complejo está en la forma de una suspensión o una solución cuando se trata con el al menos un alcano.
- 25 9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la suspensión o solución comprende al menos un alcohol, hidrocarburo aromático o combinaciones de los mismos.
10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el alcohol tiene un punto de ebullición por debajo de 120°C a presión atmosférica.
11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde el alcohol se selecciona de entre el grupo que consiste de metanol, etanol, isopropanol, n-propanol y combinaciones de los mismos.
- 30 12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el hidrocarburo aromático tiene un punto de ebullición por debajo de 220°C a presión atmosférica.
13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 12, en donde el hidrocarburo aromático se selecciona del grupo que consiste de benceno, tolueno, dimetilbenceno, trimetilbenceno y combinaciones de los mismos.
- 35 14. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, que comprende además:
- (a) la evaporación de la suspensión o solución que comprende el al menos un alcano;
- (b) triturando el sólido de la etapa (a) con al menos un alcano, en donde el el al menos un alcano puede ser el mismo o diferente al alcano de la etapa (a); y
- (c) recuperar el complejo sólido catiónico [rutenio (areno) (ligando de fósforo) (halógeno)].
- 40 15. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, que comprende además recuperar el complejo sólido catiónico [rutenio (areno) (ligando de fósforo) (halógeno)].