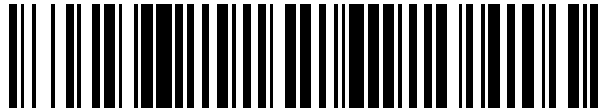


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 298**

51 Int. Cl.:

C07F 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2010 E 10718134 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2427469**

54 Título: **Proceso para la preparación de catalizadores complejos de metátesis de rutenio**

30 Prioridad:

07.05.2009 EP 09159600

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

19.03.2014

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**DOPPIU, ANGELINO;
KARCH, RALF;
PUENTENER, KURT;
RIVAS-NASS, ANDREAS;
SCALONE, MICHELANGELO;
WINDE, ROLAND y
WOERNER, EILEEN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

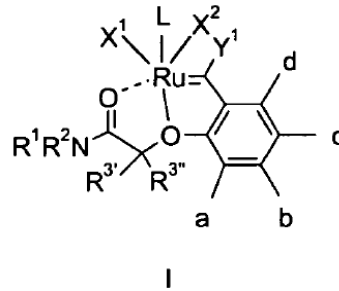
ES 2 449 298 T3

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 catalizadores complejos de metátesis de rutenio.

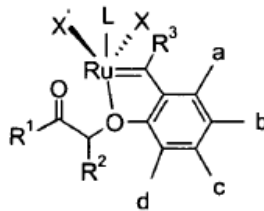
5 La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de catalizadores de metátesis de rutenio de la fórmula



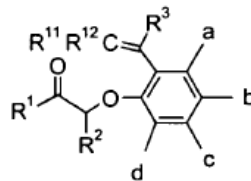
10 Los catalizadores de metátesis de rutenio se han aplicado ampliamente en la síntesis de compuestos farmacológicos macrocíclicos (véase por ejemplo la publicación PCT WO 2005 / 037214 o la publicación PCT WO 2007 / 015824).

Por tanto, es importante que las vías comercialmente viables estén disponibles para la síntesis de estos catalizadores.

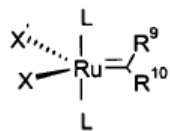
15 La publicación PCT WO 2005 / 016944 describe un proceso para la preparación de compuestos de éster de la fórmula



20 mediante la conversión de preligandos de la fórmula



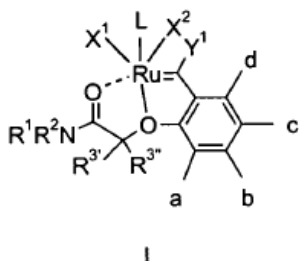
25 con un complejo de Ru- de la fórmula



30 El objeto de la presente invención por lo tanto es proporcionar un proceso de fabricación técnicamente factible para los catalizadores de la fórmula general I.

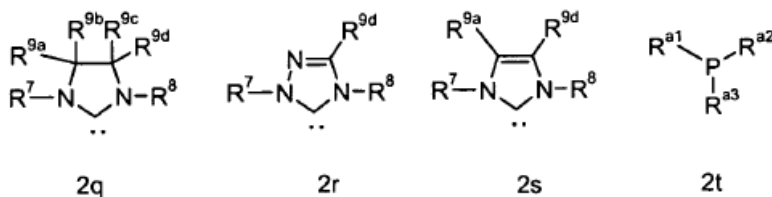
El objeto se ha conseguido con el proceso de la presente invención como se indica a continuación.

35 El proceso para la preparación de compuestos de fórmula I



en el que la línea de puntos, significa la existencia de un enlace o ningún enlace;
L tiene el significado de un ligando neutro seleccionado de

5



en el que R⁷ y R⁸ independientemente el uno del otro son alquilo C₁₋₆, arilo, alquenilo C₂₋₆ o 1-adamantilo y

10 R^{9a-d} son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o arilo, o R^{9b} y R^{9c} o R^{9a} y R^{9d} tomados juntos forman un puente -(CH₂)₄;

o R^{9a} y R^{9d} en la fórmula 2s tienen el significado de halógeno;

15 R^{a1}, R^{a2} y R^{a3} independientemente el uno del otro son alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo o R^{a1} y R^{a2} o R^{a2} y R^{a3} o R^{a1} y R^{a3} tomados juntos forman un grupo puente ciclooctilo 1,5;

X¹ y X² independientemente el uno de otro son ligandos aniónicos;

20 Y¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, alquiniloxi C₂₋₆, ariloxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, arilo, tioarilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinito C₁₋₆;

25 a, b, c y d independientemente el uno del otro tienen el significado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, alquiniloxi C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, arilo, hidroxilo, ariloxi, nitro, alcocarbonilo C₁₋₆, amino, monoalquilo C₁₋₆ o dialquilamino C₁₋₆, halógeno, tio, tioalquilo C₁₋₆, tioarilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinito C₁₋₆, arilsulfonilo, SO₃H, alquilcarbonilamino C₁₋₆, arilcarbonilamino, alquilo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, arilsulfonilamino, halógeno-alquilsulfonilamino C₁₋₆, SO₃-alquilo C₁₋₆ o OSi (alquilo C₁₋₆)₃ y SO₂-NR'R'' en el que R' y R'' independientemente el uno del otro tienen el significado de hidrógeno, arilo o alquilo C₁₋₆ o R' y R'' junto con el átomo de N forman un ciclo;

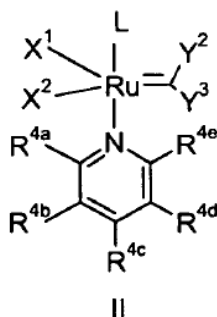
30

R¹ y R² independientemente el uno del otro son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, arilalquilo C₁₋₆ o

R¹ y R² junto con el átomo de N forman un ciclo de 5 a 8 miembros que puede contener nitrógeno, oxígeno o azufre como heteroátomo adicional,

35

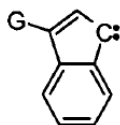
R^{3'} y R^{3''} independientemente uno del otro son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, arilalquilo C₁₋₆, comprende la conversión de un compuesto precursor de Ru de la fórmula II



en el que X^1 , X^2 y L son como se ha definido anteriormente y

5 Y^2 e Y^3 independientemente el uno del otro son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , tioalquilo C_{1-6} , arilo, tioarilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} ,

o Y^2 e Y^3 tomados juntos forman un ciclo del tipo

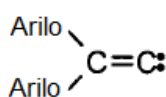


2a

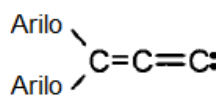
10

con G siendo hidrógeno o arilo;

o Y^2 e Y^3 juntos forman un grupo cumulenilo del tipo



2b



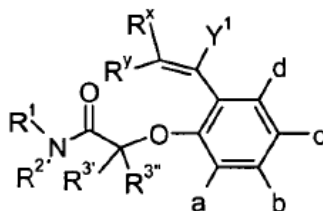
2c

15

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} independientemente el uno del otro son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , arilo, ariloxi, halógeno, alquilcarbonilamino C_{1-6} o arilcarbonilamino;

20

con un preligando de la fórmula III



III

25

en el que R^1 , R^2 y R^3 y $R^{3'}$, Y^1 y a, b, c, d son como se definió anteriormente;

R^x y R^y independientemente el uno del otro significan hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o arilo opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno o por alquilo C_{1-6} .

30

Las siguientes definiciones sirven para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos utilizados para describir la invención en el presente documento.

35

El término "alquilo C_{1-6} ", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica además por radicales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y pentilo o hexilo y sus isómeros.

40

El término "alquenilo C_{2-6} ", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático insaturado monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a seis átomos de carbono, preferiblemente de dos a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica además por radicales como vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo y sus isómeros. El radical alquenilo preferido es vinilo.

45

El término "alquinilo C_{2-6} ", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático insaturado monovalente de cadena lineal ramificado o ramificada de dos a seis átomos de carbono, preferiblemente de dos a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica además por radicales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo sus isómeros.

El término grupo "cicloalquilo C₃₋₈" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

5 El término "halógenoalquilo C₁₋₆" se refiere a un radical C₁₋₆ alquilo sustituido con halógeno en el que el halógeno tiene el significado dado anteriormente. Los radicales "halógenoalquilo C₁₋₆" preferidos son los radicales alquilo- C₁₋₆ fluorados tales como CF₃, CH₂CF₃, CH(CF₃)₂, CH(CH₃)(CF₃) o C₄F₉.

10 El término "alcoxi C₁₋₆" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno. Ejemplos de "alcoxi" son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y hexiloxi. Se prefieren los grupos alcoxi específicamente ejemplificados en el presente documento.

15 La cadena alquilo del grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituida, especialmente mono-, di- o tri-sustituida por grupos alcoxi como se ha definido anteriormente, preferiblemente por metoxi, o etoxi o por grupos arilo, preferiblemente fenilo. El grupo alcoxi sustituido preferido es el grupo benciloxi.

20 El término "alquilcarbonilo C₁₋₆" se refiere a un alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo carbonilo, preferiblemente con un grupo alquilcarbonilo C₁₋₄. Incluye, por ejemplo, acetilo, propanoilo, butanoilo o pivaloilo. El grupo alquilcarbonilo preferido es acetilo.

El término "tioalquilo C₁₋₆" se refiere al grupo alquil-S C₁₋₆, preferiblemente alquil-S-C₁₋₄, por ejemplo, tiometilo o tioetilo. Se prefieren los grupos tioalquilo específicamente ejemplificados en el presente documento.

25 El término "tioarilo" se refiere a un grupo aril-S-, preferiblemente un tiofenilo.

El término "alquilsulfonilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo sulfonilo, preferiblemente un metilsulfonilo.

30 El término "alquilsulfinilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo sulfinilo, preferiblemente un metilsulfinilo.

El término "SO₂-arilo" se refiere a sulfonilo sustituido con un radical arilo. El radical SO₂-arilo preferido es SO₂-fenilo.

35 El término "SO₂-NR'R" " se refiere a un grupo sulfonilo sustituido con un grupo amino NR'R" en donde R' y R" independientemente el uno del otro tienen el significado de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ o R' y R" junto con el átomo de N forman un ciclo, por ejemplo, -(CH₂)₄- o -(CH)₄-. El radical SO₂-NR'R" preferido es SO₂-N(CH₃)₂.

40 El término "mono- o di-alquilamino C₁₋₆" se refiere a un grupo amino, que está mono- o disustituido con alquilo C₁₋₆, preferiblemente alquilo C₁₋₄. Un grupo mono-alquilamino C₁₋₆ incluye, por ejemplo, metilamino o etilamino. El término "di-alquilamino C₁₋₆" incluye, por ejemplo dimetilamino, dietilamino o etilmetilamino. Se prefieren los grupos mono- o di-alquilamino C₁₋₄ específicamente ejemplificados en el presente documento. Por la presente se entiende que el término "di-alquilamino C₁₋₆" incluye sistemas de anillo en donde los dos grupos alquilo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 7 miembros que también puede llevar un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

45 El término "arilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un grupo fenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente mono-, di-, tri- o multi-sustituido por halógeno, hidroxilo, CN, halógenoalquilo C₁₋₆, NO₂, NH₂, N(H, alquilo), N(alquilo)₂, carboxi, aminocarbonilo, alquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, SO₂-arilo, SO₃H, SO₃-alquilo, SO₂-NR'R", arilo y / o ariloxi. El grupo arilo preferido generalmente es fenilo, sin embargo, la preferencia por arilo puede ser diferente como se indica en lo sucesivo, para ciertos sustituyentes.

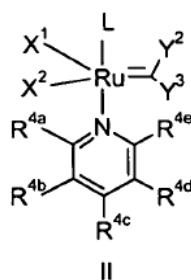
50 El término "ariloxi" se refiere a un radical arilo unido a un átomo de oxígeno. El término "arilo" tiene el significado definido anteriormente. El grupo ariloxi preferido es feniloxi.

55 El término "arilalquilo" se refiere a un radical arilo unido a un grupo alquilo. El término "arilo" tiene el significado definido anteriormente. El grupo arilalquilo preferido es bencilo.

60 El término "carbonilarilo" se refiere a un radical arilo unido a un grupo carbonilo, mientras que el término "arilcarbonilamino" se refiere a un radical carbonilarilo unido a un grupo amino.

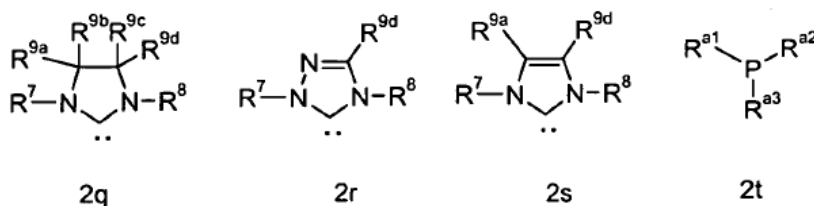
El término "halógeno" se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o átomo de yodo, preferiblemente a un átomo de cloro.

65 El compuesto de partida para el proceso de la presente invención es el compuesto precursor de Ru de fórmula II



en el que X^1 , X^2 , Y^2 , Y^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} y L son como se definió anteriormente.

5 El ligando L es, como se ha indicado anteriormente un ligando neutro seleccionado de



En el que R^7 y R^8 independientemente el uno del otro son alquilo C_{1-6} , arilo, alquenilo C_{2-6} o 1-adamantilo y

R^{9a-d} son independientemente el uno del otro hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o arilo, o R^{9b} y R^{9c} o R^{9a} y R^{9a} tomados juntos forman un puente $-(CH_2)_4$;

o R^{9a} y R^{9d} en la fórmula 2s ambos tienen el significado de halógeno, preferiblemente de cloro;

R^{a1} , R^{a2} y R^{a3} independientemente el uno del otro son alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo o R^{a1} y R^{a2} o R^{a2} y R^{a3} o R^{a1} y R^{a3} tomados juntos forman un grupo ciclooctilo con puente 1,5.

En una forma de realización preferida R^7 y R^8 son alquilo C_{1-6} , 1-adamantilo, un grupo fenilo que está di- o tri-sustituido con alquilo C_{1-6} o naftilo que está di- o tri-sustituido con alquilo C_{1-6} .

R^7 y R^8 tienen más preferiblemente el significado de t-butilo, 1-adamantilo, isopropilo, 2,6-diisopropilfenilo, 2,7-diisopropilnaftilo o 2,4,6-trimetilfenilo, más preferiblemente 2,4,6-trimetilfenilo o 2,7-diisopropilnaftilo.

En una forma de realización preferida R^{9a} y R^{9c} son metilo o fenilo y R^{9b} y R^{9d} son hidrógeno, o R^{9a} y R^{9b} y R^{9c} o R^{9d} se toman juntos para formar un grupo puente $-(CH_2)_n$ con n teniendo el significado de 5 o 6. Por la presente se entiende que si los átomos de carbono quirales están presentes, se comprende tanto la forma racémica como la forma enantioméricamente pura.

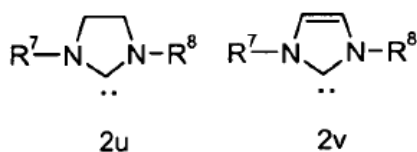
En otra forma de realización preferida R^{9a-d} son hidrógeno.

En una forma de realización preferida R^{a1} , R^{a2} y R^{a3} independientemente el uno del otro son alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o fenilo.

En una realización más preferida R^{a1} , R^{a2} y R^{a3} independientemente el uno del otro representan ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo y fenilo.

Los representantes adecuados de los ligandos L de fórmula 2t son Cy_3P , iPr_3P , Cyp_3P o Ph_3P en donde Cy representa ciclohexilo, Cyp para ciclopentilo y iPr para isopropilo.

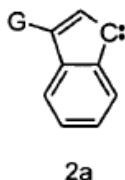
En otra forma de realización preferida L es



En el que R^7 y R^8 son como se describió anteriormente.

Como ligando aniónico X^1 y X^2 se puede seleccionar un halogenuro o un pseudo halogenuro tal como cianuro, una rodanida, un cianato, un isocianato, acetato o trifluoroacetato. El ligando aniónico preferido para X^1 y X^2 es un halogenuro, mientras que el cloro es el ligando aniónico más preferido.

5 Y^2 e Y^3 se toman preferiblemente juntos para formar un ciclo del tipo

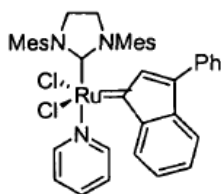


siendo G hidrógeno o arilo, preferiblemente fenilo.

10 Preferiblemente, R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} independientemente uno de otro, tienen el significado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y halógeno, mientras que el hidrógeno y metilo, particularmente hidrógeno son aún más preferidos.

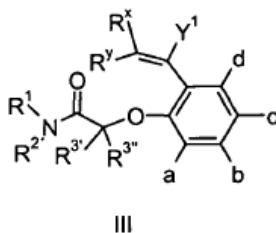
15 Los compuestos de fórmula II se pueden preparar de acuerdo con la descripción de D. Burtscher, C. Lexer, K. Mereiter, R. Winde, R. Karch, C. Slugovc, Journal of Polymer Sciences, Parte A: Polymer Chemistry, 2008, 46, 4630-4635).

El compuesto más preferido de fórmula II, es el compuesto con la fórmula



20 Que está disponible comercialmente como Neolyst M31 de Umicore AG & Co. KG, Rodenbacher Chaussée 4, 63457 Hanau-Wolfgang, Alemania.

25 Los preligandos de la fórmula III

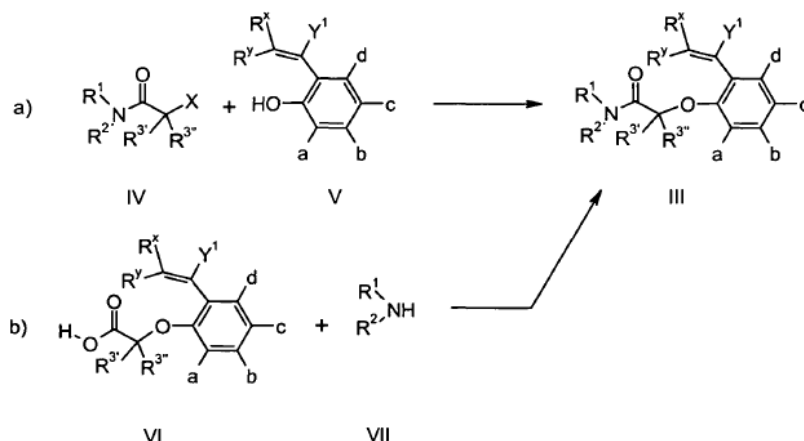


30 en el que R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$, Y^1 y a, b, c, s son como se ha definido anteriormente y en la que

R_x y R_y independientemente uno del otro significan hidrógeno, alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o arilo opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno o por alquilo C_{1-6}

35 se pueden preparar siguiendo el esquema siguiente:

Esquema 1:



De acuerdo con la ruta a) del esquema 1, los preligandos de fórmula III se pueden preparar por métodos estándar de la síntesis orgánica, por ejemplo, mediante tratamiento del bloque de construcción fenol con la amida de 2-halo en DMF con carbonato de potasio y carbonato de cesio como bases (como se describe en M. Bieniek et al, Journal of Organometallic Chemistry, 2006, 691, 5289) o en la presencia de hidróxido de sodio y un agente de transferencia de fase (como se describe en M. Halpern et al, Synthesis, 1979, 177).

Alternativamente, de acuerdo con la ruta b) del esquema 1, los preligandos de fórmula III se pueden preparar mediante acoplamiento de un bloque de construcción de ácido carboxílico con una amina en presencia de una sal de tetrametiluronio sustituida tal como TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (GR Pettit et al, J. Nat. Prod. 1999, 62, 409) o HBTU (O-(1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (A. Speicher et al, J. Prakt. Chem. 1998, 340, 581).

Las definiciones de sustituyentes preferidos en el preligando de fórmula III se describen a continuación.

Y1 es preferiblemente hidrógeno.

El significado preferido de a, b y d es hidrógeno.

El significado preferido para c es hidrógeno, halógeno, nitro, alquilcarbonilamino C₁₋₆, arilcarbonilamino, arilsulfonilamino, alquilsulfonilamino, halógeno-alquilo C₁₋₆-sulfonilamino, SO₂-NR'R'' en el que R' y R'' independientemente el uno del otro tienen el significado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo o R' y R'' junto con el átomo de N forman un ciclo.

Más preferiblemente c significa hidrógeno, Cl, nitro o SO₂-NR'R''.

En una realización preferida R¹ y R² independientemente el uno del otro son hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o

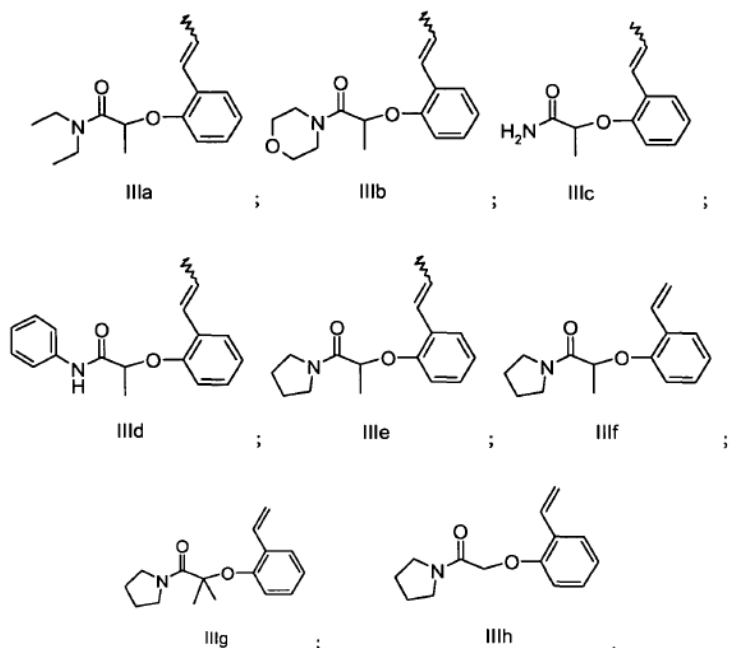
R¹ y R² junto con el átomo de N forman un ciclo de 6 miembros que contiene oxígeno como heteroátomo adicional.

Aún más preferido R¹ y R² independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

R³ y R^{3'} independientemente el uno del otro son preferiblemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, más preferiblemente hidrógeno o metilo.

R^x y R^y independientemente el uno del otro son preferiblemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, más preferiblemente hidrógeno o metilo.

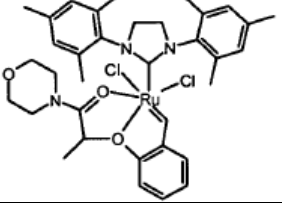
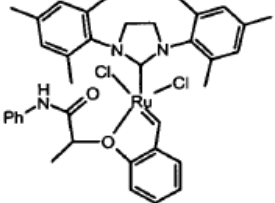
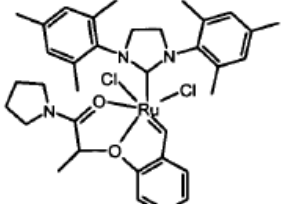
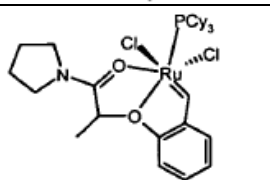
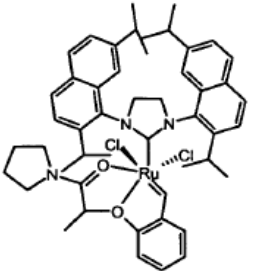
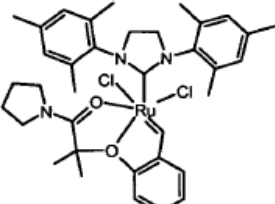
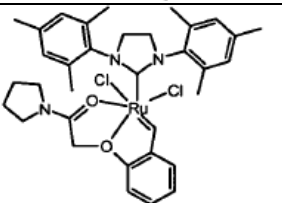
Los preligandos preferidos de la fórmula III se seleccionan de



Aún más preferidos son los preligandos de fórmula IIIe o IIIf.

- 5 La conversión se realiza generalmente en un disolvente orgánico inerte, tal como en un disolvente aromático, un disolvente aromático halogenado, un hidrocarburo halogenado y mezclas de los mismos o en una mezcla de dichos disolventes con un hidrocarburo alifático.
- 10 Los disolventes orgánicos aromáticos adecuados son benceno, tolueno o mesitileno y disolventes aromáticos halogenados adecuados son polifluorados bencenos o toluenos. Hidrocarburos halogenados útiles son por ejemplo diclorometano o dicloroetano. Los disolventes se pueden utilizar como disolvente único o como una mezcla de diferentes disolventes.
- 15 Se pueden seleccionar codisolventes hidrocarburos alifáticos adecuados a partir de pentano, hexano o heptano.
- El disolvente orgánico inerte preferido es el tolueno.
- La reacción puede llevarse a cabo como norma a una temperatura de reacción entre 0 °C y 100 °C, preferiblemente entre 40 °C y 80 °C, idealmente en una atmósfera de gas inerte.
- 20 El compuesto deseado de fórmula I se puede aislar de la mezcla de reacción aplicando métodos conocidos por el experto en la materia, por lo general mediante filtración el producto y lavando el precipitado con un disolvente orgánico adecuado tal como con tolueno, hexano, pentano y éter de dietilo o con mezclas de los mismos.
- 25 Los siguientes compuestos de fórmula I son representantes preferidos de catalizadores complejos de metátesis de rutenio que se pueden preparar de acuerdo con la presente invención.

D		[RuCl ₂ (=CH(o-OCH(Me)CONEt ₂)Ph)(ImH ₂ Mes)]
E		[RuCl ₂ (=CH(o-OCH(Me)CONH ₂)Ph)(ImH ₂ Mes)]

F		[RuCl ₂ (=CH(o-OCH(Me)CO-N morfolina)Ph)(ImH ₂ Mes)]
G		[RuCl ₂ (=CH(o-OCH(Me)CONHPh)Ph)(ImH ₂ Mes)]
J		[RuCl ₂ (=CH(o-OCH(Me)CO-N pirrolidina)Ph)(ImH ₂ Mes)]
K		[RuCl ₂ (=CH(o-OCH(Me)CO-N pirrolidina)Ph)(PCy ₃)]
L		[RuCl ₂ (=CH(O-OCH(Me)CO-N pirrolidina)Ph)(SIPrNap)]
M		[RuCl ₂ (=CH(O-OCMe ₂ CO-N-pirrolidina)Ph)(ImH ₂ Mes)]
N		[RuCl ₂ (=CH(O-OCH ₂ CO-N pirrolidina)Ph)(ImH ₂ Mes)]

Ejemplos

Abreviaturas:

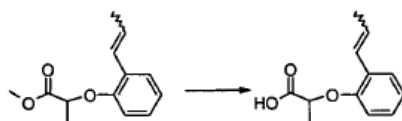
5

TA = Temperatura ambiente
 ImH₂Mes = 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno
 columna RP = columna de fase inversa
 Mes = 2,4,6-trimetilfenilo

10

Preligando Ejemplo A1

Ácido 2-[(E,Z)-2-propenil]-fenoxi]propiónico

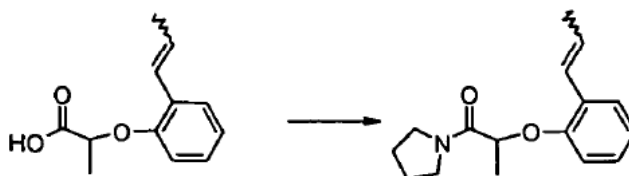


5

A una solución de 0,50 g (2,2 mmoles) de 2-[(E,Z)-2-propenil]-fenoxi]-propanoato de metilo (mezcla de isómeros E / Z de 4:1, preparado de acuerdo con D. Arlt, K. Grela et al, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 13652-13653) en dioxano, se añadió 11 ml (20,0 mmol) de una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadieron 50 ml de agua y 100 ml de terc-butil metil éter. La capa orgánica se lavó con 40 ml de agua. Después de que el pH de las capas acuosas combinadas se ajustara con ácido clorhídrico acuoso al 25 % a un valor de 1, se añadieron 150 ml de diclorometano. La capa orgánica se lavó con 100 ml de salmuera, se secó sobre sodio y se evaporó hasta sequedad a 40 °C/10 mbar para proporcionar 0,50 g (rendimiento 99 %) del compuesto del título como una mezcla 3:1 de isómeros E / Z con > 99,9 % de pureza (GC- área %) como cristales blancos. (Método GC como se describe en el Ejemplo 7 Tiempos de retención: 2-[(Z)-2-propenil]-fenoxi]-propanoato de metilo 12,2 min, 2-[(E)-2-propenil]-fenoxi]-propanoato de metilo 12,9 min, ácido 2-[(Z)-2-propenil]-fenoxi]-propiónico 13,3 min, ácido 2-[(E)-2-propenil]-fenoxi]-propiónico 14,0 min). Pf: 96 °C. EM: 206,0 (M⁺).

20 Preligando Ejemplo A2

2-[(E,Z)-2-propenil]-fenoxi]-fenoxi]-1-pirrolidina-1-il-propan-1-ona



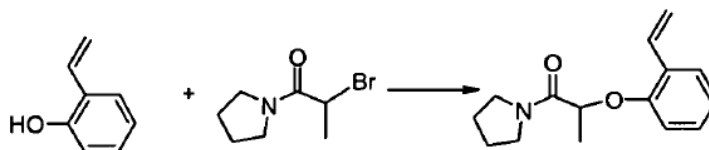
25

A una solución de 1,92 ml (23,0 mmoles) de pirrolidina en 200 ml de N, N-dimetilformamida, se le añadió 4,02 ml (23,0 mmol) de N, N-diisopropiletilamina, 1,00 g (4,6 mmol) de ácido 2-[(E,Z)-2-propenil]-fenoxi]-propiónico (mezcla 3:1 de isómeros E / Z) y 1,92 g (5,8 mmoles) de tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron 200 ml de agua y 400 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con 100 ml de agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta la sequedad a 40 °C/10 mbar. El producto del título bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptano / acetato de etilo 3:1) para proporcionar 0,69 g (rendimiento 57 %) del compuesto del título como una mezcla 4:1 de isómeros E / Z con 98,1 % de pureza (GC-área %) como un polvo blanco. (Método GC: columna HP-5,5 % fenil metil siloxano, 30 m x 0,32 mm, df: 0,25 µm; temperatura del inyector: 250 °C; temperatura del detector: 250 °C; temperatura del horno: 50 °C a 300 °C (10 °C / min), a continuación 300 °C durante 5 min; tiempos de retención: ácido 2-[(Z)-2-propenil]-fenoxi]-propanoico 13,9 min, ácido 2-[(E)-2-propenil]-fenoxi]-propanoico 14,0 min, 2-[(Z)-2-propenil]-fenoxi]-1-pirrolidina-1-il-propan-1-ona 18,0 min, 2-[(E)-2-propenil]-fenoxi]-1-pirrolidina-1-il-propan-1-ona 18,4 min). EM: 260,0 (M⁺ H⁺).

40

Preligando Ejemplo B

1-pirrolidin-1-il-2-(2-vinilfenoxi)-propan-1-ona



45

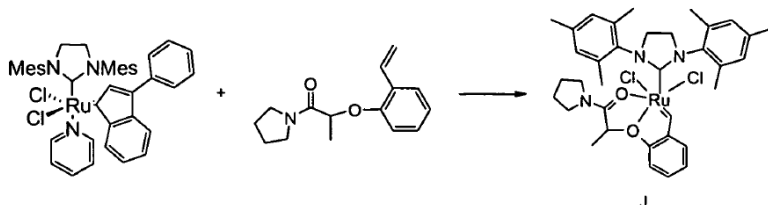
A una solución de 6,35 g (40,1 mmol) 2-vinilfenolato de potasio en 110 ml de agua (pH ajustado a 14 por adición de KOH) se añadió bajo argón 150 ml de tolueno, 0,65 g (2,0 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio y 11,54 g (50,16 mmol) de 2-bromo-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona. La mezcla de dos fases se agitó vigorosamente durante la noche a 45 °C. Después de este tiempo se eliminó la fase orgánica, se lavó con agua, solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio, solución de ácido clorhídrico 1 M y agua, (sulfato de sodio), se secó y se evaporó hasta la sequedad. La

50

crystalización del residuo a partir de heptano caliente (200 ml) proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (7,0 g, rendimiento del 70,5 %) con punto de fusión 85-86 °C.
EM: 246,1496 (M⁺H)⁺, 268,1317 (M⁺Na)⁺.

5 Ejemplo 1

Catalizador N ° J, [RuCl₂ (=CH(o-OCH(Me)CO-N-pirrolidina)Ph)(ImH₂Mes)]

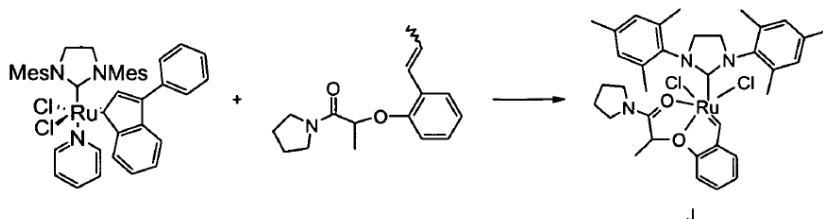


10 Una mezcla de 21,0 g (27,69 mmoles) de [RuCl₂(3-fenilidenil-1-iden)(ImH₂Mes)(piridina)] y 7,48 g (30,46 mmol) de 1-pirrolidin-1-il-2-(2-vinilfenoxi)-propan-1-ona en 230 ml de tolueno se agitó durante 2 h a 65 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción (una suspensión) se enfrió con un baño de hielo, el precipitado se separó por filtración y se lavó con una mezcla enfriada con hielo de tolueno, hexano y éter dietílico. La torta del filtro se secó a temperatura ambiente al vacío durante 20 horas para proporcionar 17,8 g del compuesto del título (rendimiento 90,6 %) como un polvo de color verde.

15 Anal. calc. para C₃₅H₄₃Cl₂N₃O₂Ru: C, 59,23, H, 6,11, N, 5,92, Cl 9,99. Encontrado: C, 59,63, H, 6,52, N, 5,70. Contenido de Ru: 14,03 %. 1H-RMN (CD₂Cl₂): señal característica a 16,5 ppm (Ru = CH).

20 Ejemplo 2

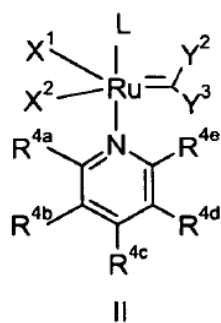
Catalizador N ° J, [RuCl₂ (=CH(o-OCH(Me)CO-N-pirrolidina)Ph)(ImH₂Mes)]



25 Una mezcla de 3,00 g (3,96 mmoles) de [RuCl₂(3-fenilidenil-1-iden)(ImH₂Mes)(piridina)] y 1,16 g (4,35 mmol) de 2-[(E,Z)-2-propenil]-fenoxy-1-pirrolidina-1-il-propan-1-ona en 50 ml de tolueno se agitó durante 4 h a 60 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción (una suspensión) se enfrió con un baño de hielo, el precipitado se separó por filtración y se lavó con una mezcla enfriada con hielo de tolueno, pentano y éter dietílico. La torta del filtro se secó a temperatura ambiente al vacío durante 20 horas para proporcionar 2,38 g del compuesto del título (rendimiento 84,8 %) como un polvo de color verde.

30 Anal. calc. para C₃₅H₄₃Cl₂N₃O₂Ru: C, 59,23, H, 6,11, N, 5,92, Cl 9,99. Encontrado: C, 60,12, H, 6,06, N, 5,52. Contenido de Ru: 14,50 %. 1H-RMN (CD₂Cl₂): señal característica a 16,5 ppm (Ru=CH).

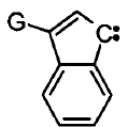
35



en el que X^1 , X^2 y L son como se ha definido anteriormente y

- 5 Y^2 e Y^3 independientemente el uno del otro son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , tioalquilo C_{1-6} , arilo, tioarilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} ,

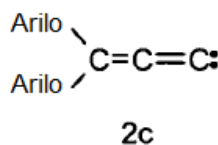
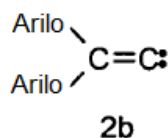
o Y^2 e Y^3 tomados juntos forman un ciclo del tipo



2a

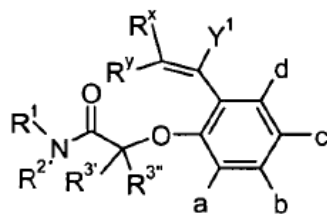
con G siendo hidrógeno o arilo;

o Y^2 e Y^3 juntos forman un grupo cumulenilo del tipo



10 R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} independientemente el uno del otro son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , arilo, ariloxi, halógeno, alquilcarbonilamino C_{1-6} o arilcarbonilamino;

con un preligando de la fórmula III

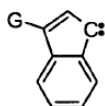


III

- 25 en el que R^1 , R^2 y R^3 y $R^{3'}$, Y^1 y a, b, c, d son como se definió anteriormente;

R^x y R^y independientemente el uno del otro significan hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o arilo opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno o por alquilo C_{1-6} .

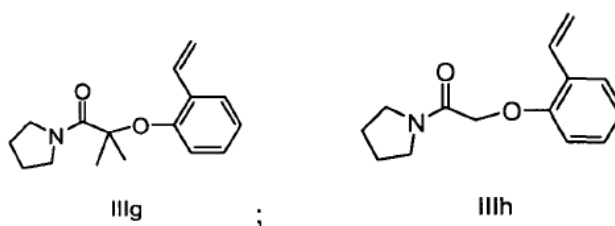
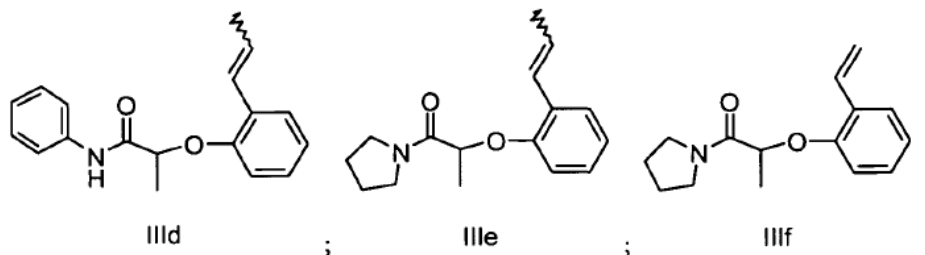
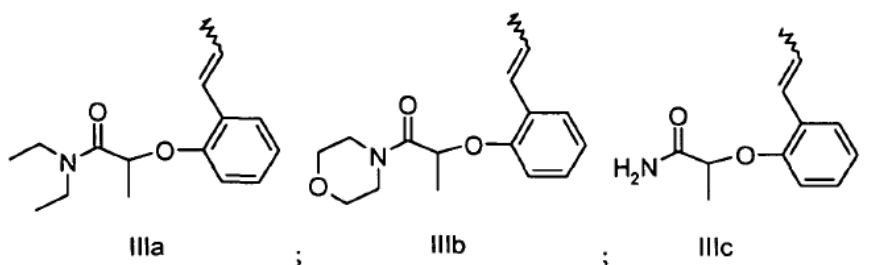
- 30 2. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado porque Y^2 e Y^3 en el compuesto precursor de Ru de la fórmula II se toman preferiblemente juntos para formar un ciclo del tipo



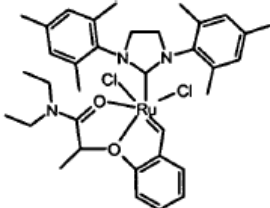
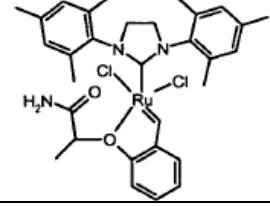
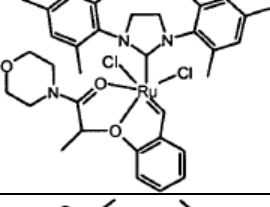
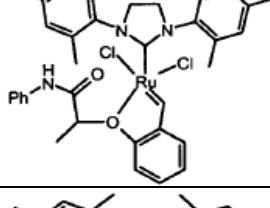
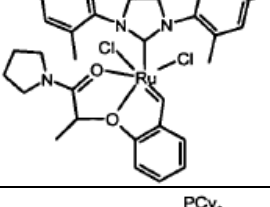
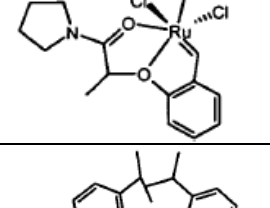
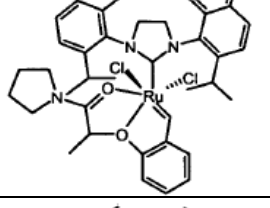
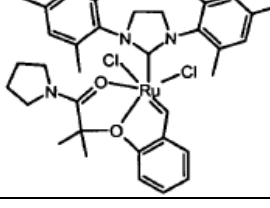
2a

con G es hidrógeno o arilo.

- 5 3. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado porque X^1 y X^2 en el compuesto precursor de Ru de la fórmula II significa un halogenuro o un pseudo halogenuro.
4. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado porque R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} significan hidrógeno, metilo o un átomo de halógeno.
- 10 5. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado porque los preligandos de fórmula III se seleccionan de



- 15 6. El proceso de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la conversión se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte a una temperatura entre 0 °C y 100 °C.
7. El proceso de la reivindicación 6, caracterizado porque el disolvente orgánico inerte es un disolvente aromático, un disolvente aromático halogenado, un hidrocarburo halogenado y mezclas de los mismos o una mezcla de dichos disolventes con un hidrocarburo alifático.
- 20 8. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de fórmula I se seleccionan de

	[RuCl ₂ (=CH(o-OCH(Me)CONEt ₂)Ph)(ImH ₂ Mes)]
	[RuCl ₂ (=CH(o-OCH(Me)CONH ₂)Ph)(ImH ₂ Mes)]
	[RuCl ₂ (=CH(o-OCH(Me)CO-N morfolina)Ph)(ImH ₂ Mes)]
	[RuCl ₂ (=CH(o-OCH(Me)CONHPh)Ph)(ImH ₂ Mes)]
	[RuCl ₂ (=CH(o-OCH(Me)CO-N pirrolidina)Ph)(ImH ₂ Mes)]
	[RuCl ₂ (=CH(o-OCH(Me)CO-N pirrolidina)Ph)(PCy ₃)]
	[RuCl ₂ (=CH(O-OCH(Me)CO-N pirrolidina)Ph)(SIPrNap)]
	[RuCl ₂ (=CH(O-OCMe ₂ CO-N-pirrolidina)Ph)(ImH ₂ Mes)]

