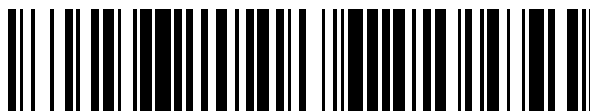


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 755**

51 Int. Cl.:

B01J 23/46	(2006.01)
C07C 29/145	(2006.01)
C07C 311/05	(2006.01)
C07C 311/18	(2006.01)
B01J 31/18	(2006.01)
B01J 31/22	(2006.01)
C07F 15/00	(2006.01)
C07C 311/07	(2006.01)
C07C 311/20	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2010 PCT/GB2010/050456**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.09.2010 WO10106364**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2010 E 10710411 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2408557**

54 Título: **Procesos para fabricar catalizadores de Ru (II)**

30 Prioridad:

17.03.2009 GB 0904553
30.06.2009 US 221690 P
29.07.2009 GB 0913166

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.08.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DYKE, ALAN;
GRAINGER, DAMIAN, MARK;
MEDLOCK, JONATHAN, ALAN;
NEDDEN, HANS, GUENTER;
LE PAIH, JACQUES, JEAN, MARIE;
ROSEBLADE, STEPHEN, JAMES;
SEGER, ANDREAS;
SIVAKUMAR, VILVANATHAN y
ZANOTTI-GEROSA, ANTONIO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 628 755 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

Procesos para fabricar catalizadores de Ru (II)

La presente invención describe un proceso para la preparación de un complejo de diamina monosulfonada de areno η^6 rutenio de acuerdo con las reivindicaciones.

5 Se han utilizado catalizadores unidos en las reacciones de hidrogenación de transferencia asimétrica (véase, por ejemplo, Hayes et al, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 7318, Cheung et al, Organic Letters, 2007, 9(22), 4659, Morris et al, J. Org. Chem., 2006, 71, 7035 y Martins et al, J. Organomet. Chem., 2008, 693, 3527). Las condiciones de hidrogenación de transferencia utilizan ácido fórmico y trietilamina. Una reacción de hidrogenación difiere de una
10 reacción de hidrogenación de transferencia en que se usa gas hidrógeno y no reactivos tales como ácido fórmico y trietilamina.

Gladiali et al (Chem. Soc. Rev., 2006, 35, 226) es un artículo de revisión que describe la hidrogenación de transferencia asimétrica.

Definiciones de términos y convenciones utilizadas

15 El punto de unión de un resto o sustituyente está representado por "-". Por ejemplo, -OH está unido a través del átomo de oxígeno.

"Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal, ramificado o cíclico. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo puede tener 1-20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones 1-15 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, 1-10 átomos de carbono. El número de átomos de carbono es apropiado para el grupo, por ejemplo, un grupo cicloalquilo debe tener al menos 3 átomos de carbono para formar un anillo. El grupo
20 alquilo puede estar sustituido o sin sustituir. A menos que se especifique lo contrario, el grupo alquilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono adecuado y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo adecuado. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, n-pentilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo y similares.

"Alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo en el que el grupo alquilo es como se ha descrito anteriormente.

25 "Alqueno" se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado de cadena lineal, ramificada o cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El grupo puede estar en la configuración cis o trans alrededor de cada doble enlace. En ciertas realizaciones, el grupo alqueno puede tener 2-20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones 2-15 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, 2-10 átomos de carbono. El grupo alqueno puede estar sustituido o
30 sin sustituir. A menos que se especifique lo contrario, el grupo alqueno puede estar unido a cualquier átomo de carbono adecuado y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo adecuado. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero sin limitación, etenilo (vinilo), 2-propenilo (alilo), 1-metiletenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, ciclobut-1,3-dienilo y similares.

"Alquino" se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado de cadena lineal, ramificada o cíclico que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. En ciertas realizaciones, el grupo alquino puede tener 2-20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones 2-15 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, 2-8 átomos de carbono. El número de átomos de carbono es apropiado para el grupo, por ejemplo, un grupo cíclico que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono debe tener un número suficiente de átomos de carbono para que se forme el grupo cíclico. El grupo alquino puede estar sustituido o sin sustituir. A menos que se especifique lo contrario, el grupo alquino
35 puede estar unido a cualquier átomo de carbono adecuado y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo adecuado. Los ejemplos de grupos alquino incluyen, pero sin limitación, etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, 1-metilprop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo y similares.

"Ariilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático. El grupo ariilo puede tener un único anillo o múltiples anillos condensados. En ciertas realizaciones, el grupo ariilo puede tener 6-20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones 6-15 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, 6-10 átomos de carbono. El grupo ariilo puede estar sustituido o
45 sin sustituir. A menos que se especifique lo contrario, el grupo ariilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono adecuado y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo adecuado. Los ejemplos de grupos ariilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, antraceno y similares.

"Arioxi" se refiere a un grupo -O-ariilo en el que el grupo ariilo es como se ha descrito anteriormente.

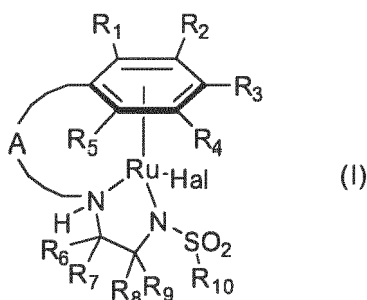
"Hal" se refiere a un halógeno y se puede seleccionar del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.

50 "Heteroarilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal, ramificado o cíclico, en el que uno o

- más átomos de carbono están sustituidos independientemente con uno o más heteroátomos (por ejemplo, átomos de nitrógeno, oxígeno, fósforo y/o azufre). En ciertas realizaciones, el grupo heteroalquilo puede tener 1-20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones 1-15 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, 1-10 átomos de carbono. El número de átomos de carbono es apropiado para el grupo, por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo debe tener un
- 5 número suficiente de átomos de carbono junto con el heteroátomo para formar un anillo. El grupo heteroalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. A menos que se especifique lo contrario, el grupo alquilo puede estar unido a cualquier átomo adecuado y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo adecuado. Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen, pero sin limitación, éteres, aminas, tioéteres, epóxido, morfolinilo, piperadinilo, piperazinilo, tirranilo y similares.
- 10 "Heteroarilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos independientemente con uno o más heteroátomos (por ejemplo átomos de nitrógeno, oxígeno, fósforo y/o azufre). En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo puede tener 3-20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones 3-15 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, 3-10 átomos de carbono. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o sin sustituir. A menos que se especifique lo contrario, el grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier átomo
- 15 adecuado y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo adecuado. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furanilo, indolilo, oxazolilo, pirrolilo, N-metil-pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, tiofenilo y similares.

Descripción detallada de la invención

- 20 Hidrogenar un sustrato que comprende un doble enlace carbono-heteroátomo comprende la etapa de hacer reaccionar el sustrato con gas hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, en el que el catalizador de hidrogenación es un complejo de fórmula (I):



en la que,

- 25 R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₂₀ opcionalmente sustituido, -OH, CN, -NR₂₀R₂₁, -COOH, COOR₂₀, -CONH₂, -CONR₂₀R₂₁ y -CF₃ en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀, -OH, -CN, -NR₃₀R₃₁, -COOR₃₀, -CONR₃₀R₃₁ y -CF₃;
- 30 R₁ y R₂, R₂ y R₃, R₃ y R₄ o R₄ y R₅ forman juntos un anillo aromático compuesto por 6 a 10 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀, -OH, -CN, -NR₂₀R₂₁ -COOR₂₀, -CONR₂₀R₂₁ y -CF₃;
- 35 R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀ opcionalmente sustituido y ariloxi C₆₋₂₀ opcionalmente sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀, -OH, -CN, -NR₂₀R₂₁, -COOR₂₀, -CONR₂₀R₂₁ y -CF₃, o
- 40 R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos y/o R₈ y R₉ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₂₀ opcionalmente sustituido o un cicloalcoxi C₂₋₂₀ opcionalmente sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀, -OH, -CN, -NR₂₀R₂₁, -COOR₂₀, -CONR₂₀R₂₁, y -CF₃, o
- uno de R₆ y R₇ y uno de R₈ y R₉ forman juntos un cicloalquilo C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido o un cicloalcoxi C₅₋₁₀

opcionalmente sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀, -OH, -CN, -NR₂₀R₂₁, -COOR₂₀, -CONR₂₀R₂₁ y -CF₃, o

5 R₁₀ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, un arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o -NR₁₁R₁₂, en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₁₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₁₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, -Hal, -OH, -CN, -NR₂₀R₂₁, -COOR₂₀, -CONR₂₀R₂₁, y -CF₃;

10 R₁₁ y R₁₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico y arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₁₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₁₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, -OH, -CN, -NR₂₀R₂₁, -COOR₂₀, -CONR₂₀R₂₁, y -CF₃, o

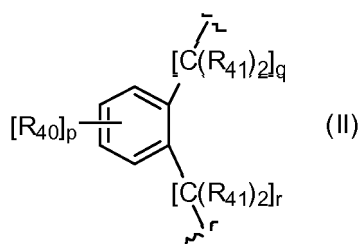
15 R₁₁ y R₁₂ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo cicloalquilamino C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₁₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, -OH, -CN, -NR₂₀R₂₁, -COOR₂₀, -CONR₂₀R₂₁ y -CF₃;

20 R₂₀ y R₂₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₂₀ opcionalmente sustituido, -OH, -CN, -NR₃₀R₃₁, -COOR₃₀, -CONR₃₀R₃₁ y -CF₃, en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀, -OH, -CN y -CF₃;

25 R₃₀ y R₃₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₂₀ opcionalmente sustituido, -OH, -CN y -CF₃, en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀, -OH, -CN y -CF₃;

A es un alquilo C₂₋₅ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₁₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₁₀ y ariloxi C₆₋₁₀, o

A es un grupo de fórmula (II):



30

en la que p es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4;

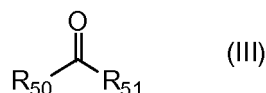
35 cada R₄₀ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀, -OH, -CN o -CF₃; q y r son independientemente números enteros seleccionados de 0, 1, 2 o 3 en la que q+r = 1, 2 o 3;

35 cada R₄₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀, -OH, -CN y -CF₃; y Hal es un halógeno.

Los átomos de carbono a los que R₆, R₇, R₈ y R₉ están unidos pueden ser asimétricos. Por lo tanto, el complejo de fórmula (I) puede ser quiral y el proceso de hidrogenación es un proceso de hidrogenación asimétrica.

40 El procedimiento es adecuado para hidrogenar selectivamente un grupo carbonilo para proporcionar el alcohol correspondiente.

Un sustrato adecuado para ser hidrogenado incluye, pero sin limitación, un carbonilo de fórmula (III):



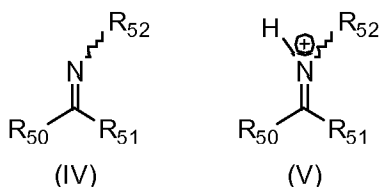
en la que,

- 5 R₅₀ y R₅₁ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, un alcoxi C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, un alquinilo C₂₋₂₀ opcionalmente sustituido, un arilo C₆₋₂₀ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, un heteroarilo C₃₋₂₀ opcionalmente sustituido, -NR₆₀R₆₁, -COR₆₀, -COOR₆₀, -CONR₆₀R₆₁, un alquil C₁₋₂₀-COOR₆₀ opcionalmente sustituido, un alquil C₁₋₂₀-COR₆₀ opcionalmente sustituido, una alquil C₁₋₂₀-CONR₆₀R₆₁ opcionalmente sustituido, alquinil C₂₋₂₀-arilo C₆₋₂₀ opcionalmente sustituido y alquinil C₂₋₂₀-alquilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido; o
- 10 R₅₀ y R₅₁ están unidos por un alquilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido o un alquenilo C₂₋₂₀ opcionalmente sustituido; o
- 15 R₅₀ y R₅₁ están unidos para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros por una cadena -(CH₂)_t-(orto-aril C₅₋₆)-(CH₂)_u- opcionalmente sustituida, una cadena -(CH₂)_t-(orto-aril C₅₋₆)-Q-(CH₂)_u- opcionalmente sustituida o una cadena -(CH₂)_t-(orto- heteroaril C₅₋₆)-(CH₂)_u- opcionalmente sustituida, en la que t es un número entero seleccionado de 0 o 1, u es un número entero seleccionado de 2, 3 o 4; Q se selecciona del grupo que consiste en -O-, -N- y -SO₂-, en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, heteroarilo C₆₋₂₀, tri-alquilsilil C₁₋₂₀- lineal o ramificado, -Hal, -OH, -CN, -NR₆₀R₆₁, -COR₆₀, -COOR₆₀, -CONR₆₀R₆₁ y -CF₃, en la que R₆₀ y R₆₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, alquil C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀ y -OH.

- 25 En una realización, cuando R₅₀ y R₅₁ están unidos para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros, Q es preferiblemente -O- o -SO₂-. En otra realización, el sustrato a hidrogenar puede seleccionarse de una 1-indanona opcionalmente sustituida, una 2-indanona opcionalmente sustituida, una α-tetralona opcionalmente sustituida, una β-tetralona opcionalmente sustituida, una 6,7,8,9-tetrahidro-5-benzocicloheptenona opcionalmente sustituida, una 5,7,8,9-tetrahidro-6H-benzo[A]ciclohepten-6-ona opcionalmente sustituida, una benzofuran-3(2H)-ona opcionalmente sustituida, una 4-cromanona opcionalmente sustituida y una 3,4-dihidro-1-benzoxepin-5(2H)-ona opcionalmente sustituida. En una realización, los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico y -Hal. En otra realización, los sustituyentes se seleccionan de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

35 El proceso es adecuado para hidrogenar selectivamente un grupo iminilo para proporcionar la amina correspondiente.

Un sustrato adecuado para ser hidrogenado incluye, pero sin limitación, un compuesto de fórmula (IV) o (V):



- R₅₀ y R₅₁ son como se ha descrito anteriormente con respecto al carbonilo de fórmula (III);
- 40 R₅₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, un alquilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, un alquenilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, un arilo C₆₋₂₀ opcionalmente sustituido, un ariloxi C₆₋₂₀ opcionalmente sustituido, un alquil C₁₋₂₀-arilo C₆₋₂₀ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, un heteroarilo C₃₋₂₀ opcionalmente sustituido, -NR₇₀R₇₁, -COR₇₀, -COOR₇₀, -CONR₇₀R₇₁, un alquil C₁₋₂₀-COOR₇₀ opcionalmente sustituido, un alquil C₁₋₂₀-COR₇₀ opcionalmente sustituido, una alquil C₁₋₂₀-CONR₇₀R₇₁ opcionalmente sustituido, -SOR₇₀, -SO₂R₇₀, -P(O)(R₇₀)₂, o
- 45 R₅₂ y uno de R₅₀ y R₅₁ están unidos para formar un grupo heteroalquilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₂₀ lineal, ramificado o

cíclico, alcoxi C1-20 lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀, alcoxi C1-20 lineal, ramificado o cíclico, heteroarilo C₆₋₂₀, -Hal, -OH, -CN, -NR₇₀R₇₁, -COOR₇₀, -CONR₇₀R₇₁ o -CF₃ y en la que R₇₀ y R₇₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi C1-20 lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C1-20 lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀, -OH, -C(O)-(alquilo C₁₋₂₀) y -C(O)O-(alquilo C₁₋₂₀).

5

Cuando el sustrato a hidrogenar es un compuesto de fórmula (V), cualquier anión adecuado puede estar presente.

Cuando R₅₀, R₅₁ y/o R₅₂ son diferentes, los compuestos de las fórmulas (III), (IV) o (V) son proquirales y la hidrogenación catalizada por el complejo metálico de fórmula (I) es enantioselectivo. El exceso enantiomérico es preferiblemente mayor del 80 % de ee. En ciertas realizaciones, el exceso enantiomérico es preferiblemente mayor del 85 % de ee, en ciertas realizaciones, mayor del 90 % de ee, en ciertas realizaciones, mayor del 93 % de ee.

10

El procedimiento puede llevarse a cabo ya sea en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente. Por lo tanto, en una realización, el proceso comprende además un disolvente. Preferiblemente, el disolvente comprende agua, un alcohol, un disolvente aromático (tal como benceno o tolueno), un éter (cadena cíclica o abierta, tal como tetrahidrofurano (THF) o metil terc-butiléter (MTBE)), un éster (tal como acetato de etilo) o una combinación de los mismos. Cuando el disolvente comprende un alcohol, los alcoholes preferidos tienen puntos de ebullición a presión atmosférica (es decir 1,0135 x 10⁵ Pa) por debajo de 160 °C, más preferiblemente por debajo de 120 °C e incluso más preferiblemente por debajo de 100 °C. Los ejemplos preferidos son metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o combinaciones de los mismos. Más preferiblemente, el alcohol es metanol, isopropanol o una combinación de los mismos. Se da preferencia particular al metanol.

15

El intervalo de concentración del complejo de fórmula (I) puede variar ampliamente. En general, se puede conseguir una relación de sustrato/complejo de aproximadamente 50.000:1 a aproximadamente 25:1, preferiblemente de aproximadamente 2000:1 a aproximadamente 50:1, más preferiblemente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 100:1.

20

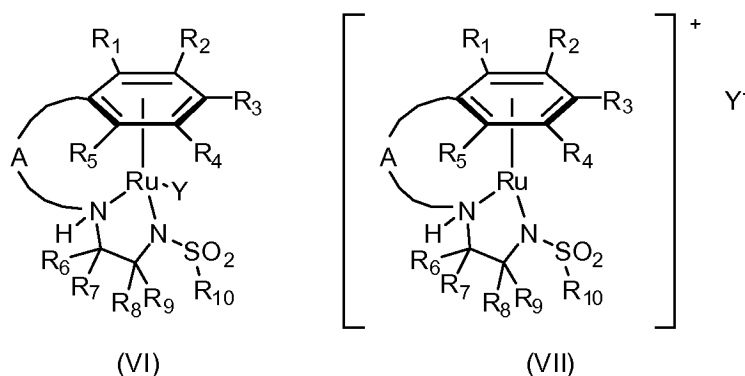
El procedimiento de hidrogenación puede llevarse a cabo a presiones típicas de aproximadamente 1 bar a aproximadamente 100 bar. Ventajosamente, se pueden usar de aproximadamente 20 bar a aproximadamente 85 bar y, en particular, de aproximadamente 15 bar a aproximadamente 35 bar.

25

El proceso de hidrogenación puede llevarse a cabo a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 120 °C. el proceso puede llevarse a cabo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C y, de forma mucho más adecuada, de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 60 °C.

El proceso puede comprender además una sal de plata. Sin desear quedar ligado por la teoría, se cree que la sal de plata elimina el halógeno del complejo de fórmula (I) para formar un complejo de rutenio de fórmula (VI) y/o fórmula (VII). Se cree además que las sales de plata adecuadas son aquellas que son más solubles que el AgHal formado.

30



(VI)

(VII)

Y es un anión de la sal de plata. Preferiblemente, el ácido conjugado del anión Y tiene una pKa en agua por debajo de aproximadamente 4, más preferiblemente por debajo de aproximadamente 2 y mucho más preferiblemente por debajo de aproximadamente 0. Las sales de plata adecuadas incluyen alcanosulfonatos perfluorados de plata (tales como triflato de plata) o (alcanosulfonato perfluorado)amidas de plata. Como alternativa, se puede usar hexafluorofosfato de plata, tetrafluoroborato de plata o perclorato de plata. La sal de plata puede estar presente en cualquier % molar adecuado, por ejemplo, de aproximadamente el 0,2 al 500 % en moles con respecto a la cantidad de complejo de rutenio usado.

35

40

El proceso puede comprender además un ácido sulfónico fluorado, preferiblemente ácido trifluorometanosulfónico. El

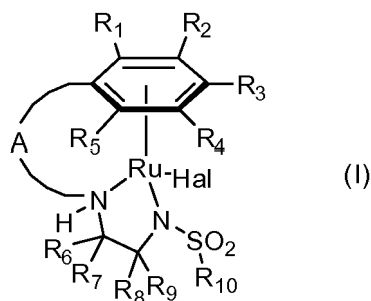
ácido sulfónico fluorado puede utilizarse en cualquier % molar adecuado, por ejemplo, 2 % en moles.

Por lo tanto, los ejemplos de anión Y pueden incluir, pero sin limitación, trifluorometanosulfonato, tetrafluoroborato, hexafluorofosfato y perclorato.

5 El catalizador de rutenio y el sustrato, así como el disolvente y/o el aditivo si están presentes, se pueden mezclar en cualquier orden adecuado antes de que se aplique el gas hidrógeno a la mezcla de reacción.

10 El proceso de hidrogenación puede llevarse a cabo durante cualquier periodo de tiempo adecuado, y este periodo de tiempo dependerá de las condiciones de reacción bajo las cuales se realiza la hidrogenación, por ejemplo, la concentración del sustrato, la concentración del catalizador, la presión, la temperatura y similares. Una vez que se ha determinado que el proceso de hidrogenación está completo, el producto puede aislarse y purificarse usando técnicas convencionales.

En una realización, el catalizador de hidrogenación es un complejo metálico de fórmula (I):



15 en la que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀, -OH, -CN, -NR₂₀R₂₁, -COOH, COOR₂₀, -CONH₂, -CONR₂₀R₂₁ y -CF₃. En otra realización, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀ y -OH. Preferiblemente, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal y alquilo C₁₋₁₀ de cadena ramificada. Más preferiblemente, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo y t-butilo. Se da preferencia particular a R₁, R₂, R₃, siendo R₄ y R₅ cada uno hidrógeno.

25 En otra realización más, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido y ariloxi C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀ y -OH. Los grupos R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan cada uno preferiblemente del grupo que consiste en hidrógeno y arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido. Preferiblemente, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o fenilo. Preferiblemente, uno de R₆ y R₇ es fenilo, y el otro de R₆ y R₇ es hidrógeno. Preferiblemente, uno de R₈ y R₉ es fenilo y el otro de R₈ y R₉ es hidrógeno.

30 En una realización, R₆, R₇, R₈ y R₉ son cada uno hidrógeno.

35 En otra realización, R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos y/o R₈ y R₉ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido o un cicloalcoxi C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀ y -OH.

En otra realización más, uno de R₆ y R₇ y uno de R₈ y R₉ forman juntos un cicloalquilo C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido o un cicloalcoxi C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀ y -OH.

40 En otra realización más, R₁₀ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, un arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₁₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, -Hal, -OH, -CN, -

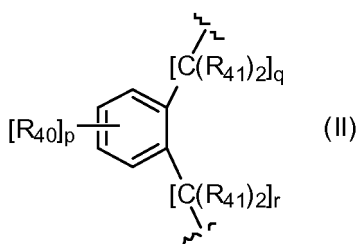
5 NR₂₀R₂₁, -COOR₂₀, -CONR₂₀R₂₁ y -CF₃. En otra realización, los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₁₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, -Hal o -CF₃. En otra realización, R₁₀ es un alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada o un arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de R₁₀ incluyen, pero sin limitación, p-tolilo, metilo, p-metoxifenilo, p-clorofenilo, trifluorometilo, 3,5-dimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, 4-terc-butilfenilo, pentametilfenilo y 2-naftilo. Preferiblemente, R₁₀ es metilo o un grupo toliilo.

En otra realización, R₁₀ es -NR₁₁R₁₂ en la que R₁₁ y R₁₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada y arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada.

10 En otra realización más, R₁₁ y R₁₂ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo cicloalquil-amino C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀ y -OH.

15 En una realización, A es un alquilo C₂₋₅ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido, preferiblemente un alquilo C₃₋₅ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆₋₁₀ y ariloxi C₆₋₁₀. Preferiblemente, A es -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄- o -(CH₂)₅-. Se da preferencia particular a -(CH₂)₃- o -(CH₂)₄-.

Como alternativa, A puede ser un grupo de fórmula (II), es decir, los grupos -[C(R₄₁)₂]_q- y -[C(R₄₁)₂]_r- son orto entre sí.



20

en la que p es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4;

cada R₄₀ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀, -OH, -CN o -CF₃;

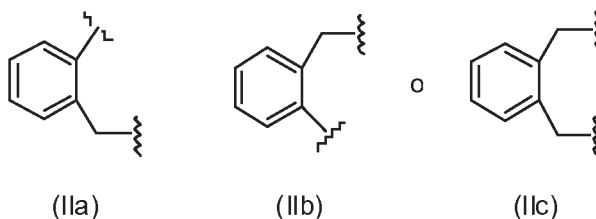
q y r son independientemente números enteros seleccionados de 0, 1, 2 o 3 en la que q+r = 1, 2 o 3; y

25 cada R₄₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀, -OH, -CN o -CF₃.

En una realización, p es 0. Por lo tanto, el anillo de fenilo no está sustituido por ningún grupo R₄₀.

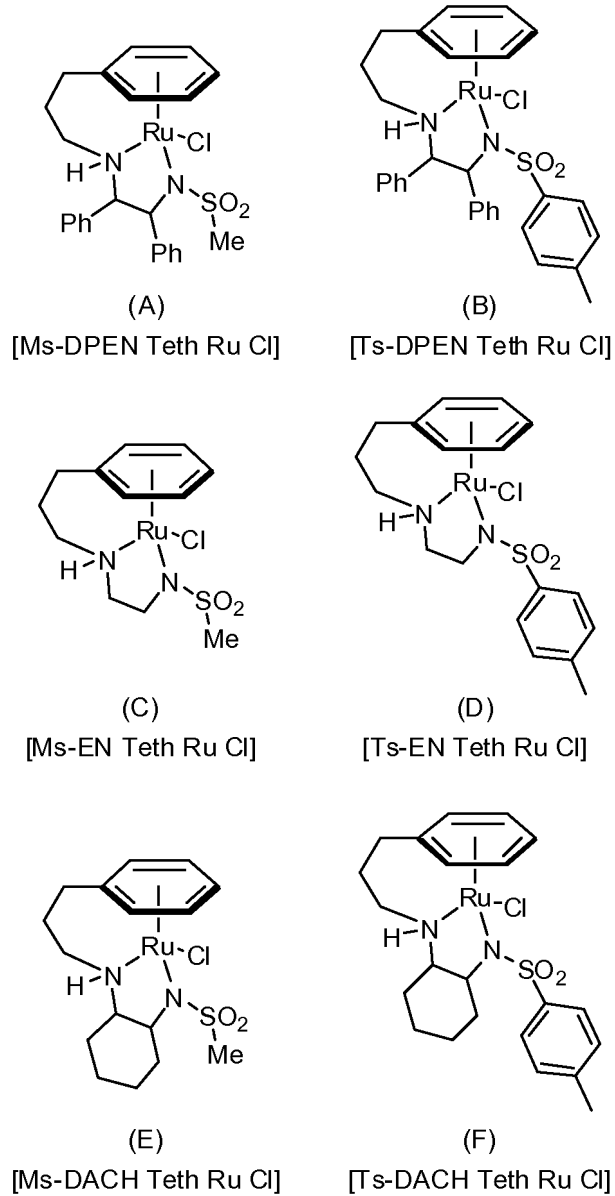
30 En otra realización, cada R₄₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal y alquilo C₁₋₁₀ de cadena ramificada. Más preferiblemente, cada R₄₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo y t-butilo. Se da preferencia particular a cada R₄₁ que es hidrógeno.

Los ejemplos de A incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

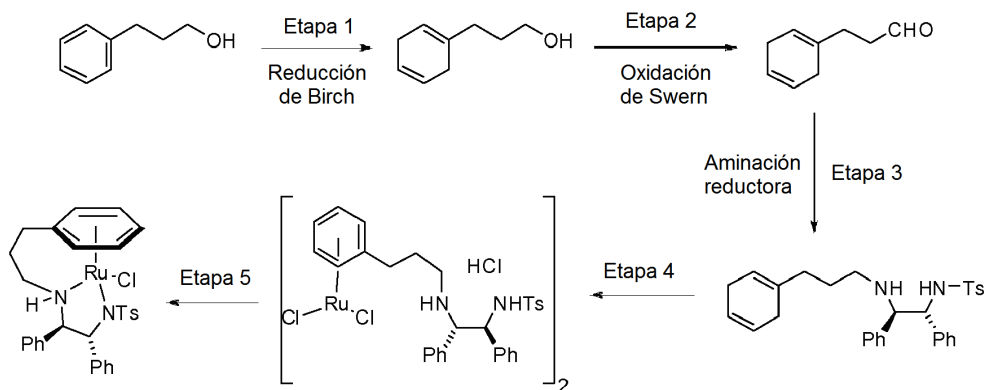


En una realización, Hal es cloro, bromo o yodo, preferiblemente cloro.

Los complejos metálicos preferidos de fórmula (I) se muestran a continuación:



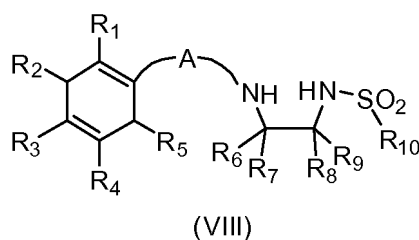
- 5 El complejo (B) puede prepararse de acuerdo con Wills et al, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127(20), 7318. El método de Wills implica cinco etapas:



La etapa 1 es una reducción de Birch de 3-fenil-propanol en 3-ciclohexa-1,4-dienil-propan-1-ol. La etapa 2 implica una oxidación de Swern de 3-ciclohexa-1,4-dienil-propan-1-ol para producir 3-ciclohexa-1,4-dienil-propionaldehído. Esta etapa es desventajosa a medida que se produce un cambio en el estado de oxidación y, para la reducción posterior, se utiliza el reactivo de hidruro de litio y aluminio que no es adecuado para reacciones a gran escala. La etapa 3 es una reacción de aminación reductora para formar el (R,R)-TsDPEN deseado. Sin embargo, también se forma un subproducto durante el transcurso de la aminación reductora, lo que complica la posterior purificación de (R,R)-TsDPEN. Las etapas 4 y 5 se refieren a la síntesis del dímero y monómero de rutenio, respectivamente.

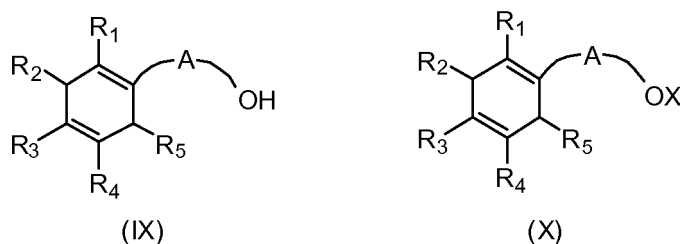
Los inventores del presente caso han superado las desventajas anteriores para proporcionar un proceso mejorado para la preparación de los complejos de fórmula (I).

10 Por lo tanto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (VIII):

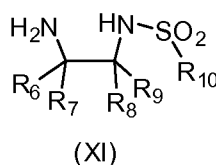


que comprende las etapas de:

(a) convertir un compuesto de fórmula (IX) en un compuesto de fórmula (X):



15 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XI) en un disolvente para formar el compuesto de fórmula (VIII):



en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ y A son como se define en la reivindicación 1, y X es un grupo electrófilo.

20 El proceso de la invención proporciona un proceso para la producción de un compuesto de fórmula (VIII) que no implica un cambio en el estado de oxidación. Además, no se requiere una etapa de aminación reductora y, como tal, se evita el uso de hidruro de litio y aluminio. Esto significa que el proceso de la invención es adecuado para procedimientos de fabricación a gran escala.

25 La etapa (a) comprende preferiblemente hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con una base y un compuesto de fórmula (XII):



en la que LG es un grupo saliente.

La base es preferiblemente una amina, por ejemplo, lutidina o trietilamina. De forma deseable, la reacción se realiza en una atmósfera inerte (tal como nitrógeno o argón). De manera adecuada, puede usarse un disolvente, por ejemplo, cualquier disolvente polar aprótico adecuado (tal como, diclorometano). El disolvente puede ser anhidro,

aunque esto no es esencial.

El compuesto de fórmula (IX), la base, el disolvente y el compuesto de fórmula (XII) se pueden añadir en cualquier orden adecuado. En un procedimiento preferido de la invención, sin embargo, el compuesto de fórmula (IX) y la base se colocan en un recipiente de reacción, junto con el disolvente, y después se añade el compuesto de fórmula (XII).

- 5 El compuesto de fórmula (XII) también puede estar presente como una solución en un disolvente. En este caso, el disolvente puede ser cualquier disolvente aprótico polar adecuado (tal como diclorometano). El disolvente puede ser igual o diferente al disolvente usado para preparar la mezcla de reacción del compuesto de fórmula (XII) y la base, aunque en una realización preferida de la invención, los disolventes son iguales.

- 10 El compuesto de fórmula (XII) se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en anhídrido trifluorometanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, cloruro de metanosulfonilo y cloruro de p-toluenosulfonilo. Por lo tanto, X puede ser $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ (para anhídrido trifluorometanosulfónico y ácido trifluorometanosulfónico), $-\text{SO}_2\text{Me}$ (para cloruro de metanosulfonilo) o $-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{p}-\text{CH}_3$ (para cloruro de p-toluenosulfonilo). En estos casos, LG puede ser $-\text{O}-\text{SO}_2\text{CF}_3$ (para anhídrido trifluorometanosulfónico), $-\text{OH}$ (para ácido trifluorometanosulfónico) o $-\text{Cl}$ (para cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo).

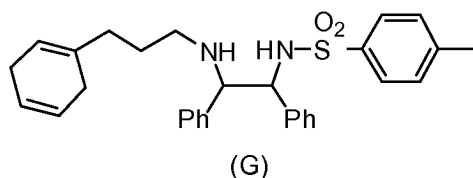
- 15 Aunque el compuesto de fórmula (XII) se añade a la mezcla de reacción, se prefiere que el intervalo de temperaturas de la reacción se mantenga a una o más temperaturas entre aproximadamente $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $35\text{ }^\circ\text{C}$. En una realización preferida, la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de menos de aproximadamente $5\text{ }^\circ\text{C}$. Con el fin de mantener la temperatura de la mezcla de reacción dentro de estos intervalos, el compuesto de fórmula (XII) junto con el disolvente (si se usa), se puede añadir lentamente durante un periodo de tiempo.

- 20 La reacción puede continuar durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, preferiblemente de 30 minutos a aproximadamente 24 horas. Durante este tiempo, la temperatura de reacción se puede variar una o más veces entre aproximadamente $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $25\text{ }^\circ\text{C}$. Si se desea, al término de la reacción, el compuesto de fórmula (X) se puede separar de la mezcla de reacción por cualquier método apropiado. Como alternativa, la mezcla de reacción que comprende el compuesto de fórmula (X) se puede usar directamente sin aislamiento en la etapa (b) del procedimiento de la invención.

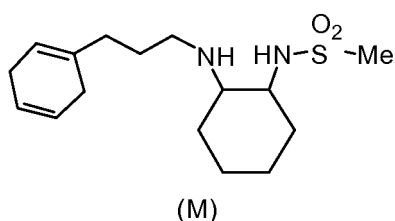
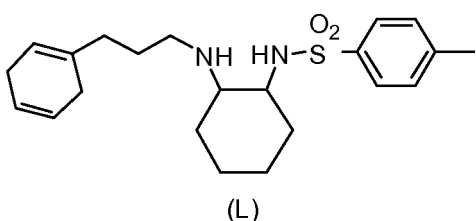
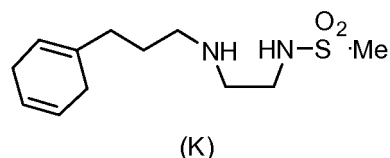
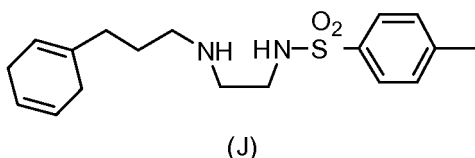
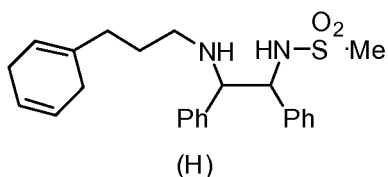
25

En la etapa (b), el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XI) en un disolvente para formar el compuesto de fórmula (VIII).

En una realización, el compuesto de fórmula (VIII) es el compuesto de fórmula (G):



- 30 En otra realización, el compuesto de fórmula (VIII) se selecciona del grupo que consiste en:



Los compuestos de las fórmulas (G), (H), (L) y (M) pueden estar presentes como enantiómeros o diastereoisómeros.

- 5 De forma deseable, la reacción se realiza en una atmósfera inerte (tal como nitrógeno o argón). De forma deseable, se usa un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente aprótico polar (tal como diclorometano o 1,2-dimetoxietano). El disolvente puede ser anhidro, aunque esto no es esencial. La reacción se realiza preferiblemente a una o más temperaturas en el intervalo entre aproximadamente -10 °C a aproximadamente 65 °C.

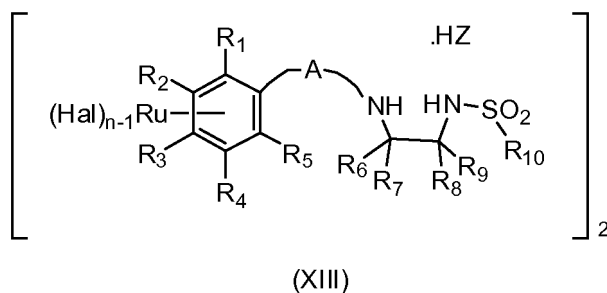
La etapa (b) comprende preferiblemente además una base. Más preferiblemente, la base es una amina, por ejemplo, trietilamina.

- 10 El compuesto de fórmula (X), el compuesto de fórmula (XI), la base (si se utiliza) y el disolvente se pueden añadir en cualquier orden adecuado. En una realización, el compuesto de fórmula (XI) se coloca en un recipiente de reacción, junto con el disolvente y la base (si se usa), se calienta si es necesario, y se añade el compuesto de fórmula (X), solo o como una solución en disolvente. Como alternativa, el compuesto de fórmula (X) y el disolvente pueden estar presentes en un recipiente de reacción, se enfrían o se calientan si es necesario, y luego se puede añadir el compuesto de fórmula (XI), la base (si se usa) y el disolvente.

- 15 La reacción puede continuar durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas. Durante este tiempo, la temperatura de reacción se puede variar una o más veces entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 100 °C, preferiblemente entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 85 °C. Una vez completada la reacción, el compuesto de fórmula (VIII) puede separarse de la mezcla de reacción por cualquier método apropiado y, si es necesario, se purifica.

- 20 Preferiblemente, el proceso de la invención comprende además las etapas de:

- c) tratar el compuesto de fórmula (VIII) con un ácido HZ, donde Z es un anión; y
 d) hacer reaccionar la sal de adición de ácidos del compuesto de fórmula (VIII) con un complejo Ru(Hal)_n, donde Hal es un halógeno y n es un número igual a o menor del número de coordinación de Ru, para formar un complejo de fórmula (XIII):



5 La etapa c) se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente prótico polar (tal como agua, metanol, etanol, n-propanol o isopropanol), un disolvente aprótico polar (tal como diclorometano o dicloroetano) o un hidrocarburo aromático (tal como tolueno). Preferiblemente, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en al menos uno de agua, etanol, isopropanol, dicloroetano y tolueno.

Preferiblemente, el ácido HZ se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico. Más preferiblemente, el ácido es ácido clorhídrico. Por lo tanto, Z puede ser un anión cloruro, bromuro o yoduro, preferiblemente un anión cloruro. En una realización preferida, el ácido HZ es un ácido acuoso concentrado.

10 El halógeno Hal se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en cloro, bromo y yodo. En una realización preferida, $\text{Ru}(\text{Hal})_n$ es RuCl_3 , por ejemplo, $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ o una solución acuosa de RuCl_3 , incluyendo complejos de coordinación de RuCl_3 tales como $[\text{RuCl}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_3]$, $[\text{RuCl}_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_4]\text{Cl}$, etc. Por lo tanto, n es 3. Existe una ventaja comercial en el uso de una solución acuosa de RuCl_3 ya que es mucho más barato que el complejo aislado RuCl_3 .

15 En una realización, la sal de adición de ácidos del compuesto de fórmula (VIII) se aísla antes de la reacción con el complejo $\text{Ru}(\text{Hal})_n$.

20 En otra realización, la sal de adición de ácidos del compuesto de fórmula (VIII) se prepara in situ antes de la reacción con el complejo $\text{Ru}(\text{Hal})_n$. En este caso, es deseable que la solución de la sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (VIII) se caliente a una o más temperaturas en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 80 °C, y más preferiblemente de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 75 °C antes de la adición del complejo $\text{Ru}(\text{Hal})_n$.

25 El complejo $\text{Ru}(\text{Hal})_n$ se puede añadir como una solución o una suspensión en un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente prótico polar (tal como agua, metanol, etanol, n-propanol o isopropanol), un disolvente aprótico polar (tal como diclorometano o dicloroetano) o un hidrocarburo aromático (tal como tolueno). Preferiblemente, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en al menos uno de agua, etanol, isopropanol, dicloroetano y tolueno. El disolvente o mezcla de disolventes puede ser igual o diferente al disolvente usado en la etapa c).

30 La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C, y más preferiblemente de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 85 °C. Se prefiere que la temperatura de reacción se mantenga por debajo de las temperaturas de descomposición del RuL_n y el complejo de fórmula (XIII). Como tal, cuando se sabe que RuL_n o el complejo de fórmula (XIII) se descomponen dentro de los intervalos de temperatura dados anteriormente, la temperatura de reacción debe mantenerse por debajo de las temperaturas de descomposición.

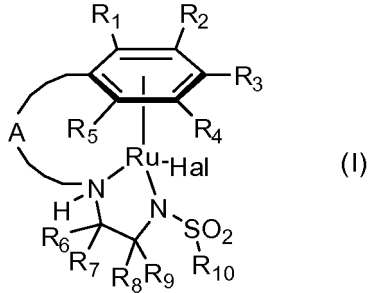
35 Preferiblemente, el compuesto de fórmula (VIII) está presente en la mezcla de reacción en exceso estequiométrico. Preferiblemente, la cantidad del compuesto de fórmula (VIII) en la mezcla de reacción se calcula para proporcionar un exceso molar de al menos el 5 % sobre la cantidad requerida para la reacción estequiométrica, más preferiblemente un exceso de al menos el 9 %.

40 Los reactivos se pueden añadir en cualquier orden adecuado, pero en un proceso preferido de la invención, la solución acuosa diluida del complejo $\text{Ru}(\text{Hal})_n$ se añade a la solución de la sal de adición de ácidos del compuesto de fórmula (VIII). Es deseable que la solución acuosa diluida del complejo $\text{Ru}(\text{Hal})_n$ se añada lentamente a la solución de la sal de adición de ácidos del compuesto de fórmula (VIII) para evitar una exotermia incontrolable.

45 La reacción puede realizarse durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas. Una vez completada, el complejo de fórmula (XIII) puede aislarse de la mezcla de reacción. En este caso, el complejo se separa por cualquier método apropiado que depende de la forma física del producto. Normalmente no se requiere la purificación del complejo de fórmula (XIII), aunque si es necesario, es posible purificar el complejo usando procedimientos convencionales.

Como alternativa, puede ser deseable preparar in situ el complejo de fórmula (XIII).

Preferiblemente, la presente invención comprende además la etapa de tratar el complejo de fórmula (XIII) con una base para formar el complejo de fórmula (I):



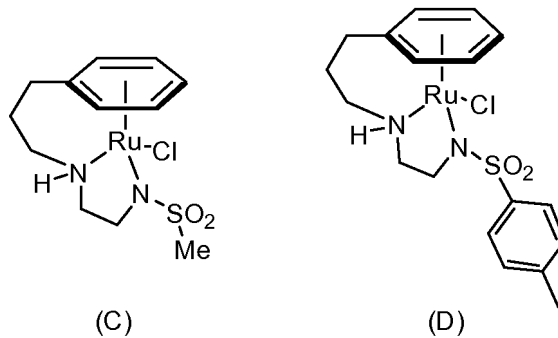
- 5 El complejo de fórmula (XIII) está preferiblemente presente en un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente prótico polar (tal como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol), un disolvente aprótico polar (tal como diclorometano o dicloroetano) o un hidrocarburo aromático (tal como tolueno). Preferiblemente, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en al menos uno de etanol, isopropanol, diclorometano, dicloroetano y tolueno. El disolvente o mezcla de disolventes puede ser igual o diferente a los disolventes usados en la etapa c) y/o la etapa d).
- 10

La base es preferiblemente una amina, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropilamina. En una realización preferida, la base es N, N-diisopropilamina.

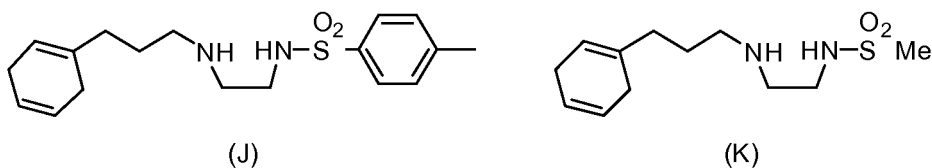
- La reacción puede continuar durante un periodo de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 24 horas. Durante este tiempo, la temperatura de reacción se puede variar una o más veces entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 100 °C, preferiblemente entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 85 °C. Se prefiere que la temperatura de reacción se mantenga por debajo de la temperatura de descomposición del complejo de fórmula (I). Como tal, cuando se sabe que el complejo de fórmula (I) se descompone dentro de los intervalos de temperatura dados anteriormente, la temperatura de reacción debe mantenerse por debajo de la temperatura de descomposición.
- 15

- Al término de la reacción, el compuesto de fórmula (VIII) puede separarse de la mezcla de reacción por cualquier método apropiado que dependa de la forma física del producto. En particular, los complejos sólidos pueden ser recuperados por filtración, decantación o centrifugación. Si es necesaria la purificación, los complejos se pueden obtener con alta pureza por métodos convencionales.
- 20

En otro aspecto, la invención proporciona un complejo de fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste en:



- 25 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (VIII), o una sal de adición de ácidos del mismo, se selecciona del grupo que consiste en:



La invención se ilustra adicionalmente haciendo referencia a los siguientes Ejemplos no limitativos.

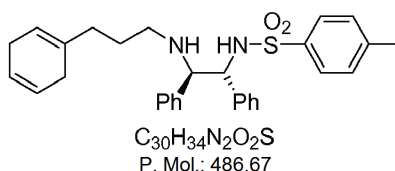
Ejemplo 1

Reducción de Birch de 3-fenil-propanol

5 Se condensa amoníaco en un matraz de fondo redondo de cuatro bocas (termómetro, un dedo frío conectado a una botella de lectura de amoníaco, entrada de argón con burbujeador de aceite de silicona, entrada cerrada con un tapón). El dedo frío se enfría con hielo seco y el matraz se enfría en un baño de hielo seco-EtOH. Cuando se han recogido entre 50 y 100 ml de amoníaco (se mantiene un flujo lento de argón durante toda la reacción), se añaden 3-fenil-propanol (5,0 g, PM 136,2, 36,7 mmol) en EtOH (20 ml). Se añaden porciones de alambre de litio (~1,0 g) de manera que la reacción se mantenga de color verde oscuro. Después de 2 horas a -78 °C, la reacción se deja
10 calentar hasta la temperatura ambiente y el amoníaco se evapora. Después, la reacción se interrumpe con una solución saturada de cloruro de amonio (200 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 200 ml). Las fracciones de diclorometano combinadas se lavan con 200 ml de HCl 2 N, y después se secan sobre Na₂SO₄. El disolvente se separa en el evaporador giratorio para dar un aceite incoloro transparente (4,77 g, rendimiento del 95 %). La pureza se determina por ¹H RMN.

15 Ejemplo 2

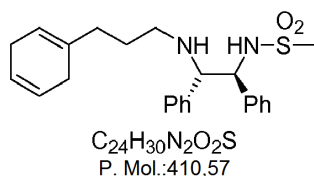
Síntesis de (R,R)-TsDPEN unido



Una solución de 3-(1,4-ciclohexadien-1-il)-1-propanol (PM: 138,21; 22,1 g, 0,16 mol, 1,6 equiv.) y 2,6-lutidina (PM: 107,16, d: 0,92 g/ml, 24,5 ml, 0,21 mol, 2,10 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidro (500 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N₂. Se añadió lentamente una solución de anhídrido trifílico (PM: 281,14, d: 1,677; 29,1 ml, 0,17 mol, 1,7 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidro (100 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. La solución de color ámbar resultante se agitó durante 30 min a 0 °C, 60 min a temperatura ambiente, y se enfrió de nuevo a 0 °C. Se añadió lentamente una solución de (R,R)-TsDPEN (PM: 366,48; 36,6 g, 0,10 mol) y trietilamina (PM: 101,19, d: 0,726; 33,5 ml, 0,24 mol, 2,4 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidro (100 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. Al final
25 de la adición, la agitación continuó durante 30 min a 0 °C y después a temperatura ambiente durante una noche (17,5 h). La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (500 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (2 x 200 ml, 1 x 250 ml), agua (2 x 300 ml), salmuera (250 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color ámbar altamente viscoso. Se añadió etanol (250 ml), y la mezcla se agitó hasta que se formó un sólido. Se añadió más cantidad de etanol (450 ml), y la mezcla se calentó a 70 °C hasta que se obtuvo una solución
30 transparente, que se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión espesa (disolvente no visible, producto voluminoso) se filtró, y el precipitado de color blanquecino se lavó con etanol, hexano, y se secó a alto vacío. Rendimiento: 34,10 g (70%), Pureza por RMN >98 % (¹H RMN).

Ejemplo 3

Síntesis de (S,S)-MsDPEN unido



Una solución de 3-(1,4-ciclohexadien-1-il)-1-propanol (PM: 138,21; 8,3 g, 60,0 mmol, 1,20 equiv.) y 2,6-lutidina (PM: 107,16, d: 0,92 g/ml; 8,3 ml, 70,0 mmol, 1,40 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidro (250 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N₂. Se añadió lentamente una solución de anhídrido trifílico (PM: 281,14, d: 1,677; 10,7 ml, 62,5 mmol, 1,25 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidro (40 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. La solución de color ámbar resultante se agitó durante 30 min a 0 °C, 90 min a temperatura ambiente, y se enfrió de nuevo a 0 °C. Se añadió lentamente una solución de (S,S)-MsDPEN (PM: 290,39; 14,52 g, 50,0 mmol) y trietilamina (PM: 101,19, d: 0,726; 11,2 ml, 80,0 mmol, 1,6 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidro (90 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. Al final de la adición, la agitación continuó durante 30 min a 0 °C y después a temperatura ambiente durante
40

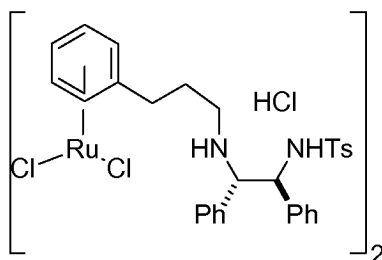
una noche (20,5 h). La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (volumen total: aprox. 500 ml), se lavó con NaHCO_3 ac. sat. (2 x 250 ml, 1 x 150 ml), agua (2 x 200 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO_4 , y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color ámbar altamente viscoso (26,5 g). El producto en bruto se filtró a través de una capa de gel de sílice (7 cm de espesor, 9 cm de diámetro) con 2/1 de EtOAc/hexano como eluyente. El producto se obtuvo con las primeras dos fracciones (200 ml cada una) pero aún contenía una impureza, que se eluyó en primer lugar (TLC en EtOAc, R_f (impureza): 0,76, R_f (MsDPEN unido): 0,66; visualizado con UV a 254 nm o con KMnO_4 básico). La evaporación de los disolventes a presión reducida produjo el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo-naranja, que solidificó lentamente (20,2 g).

El sólido se disolvió en MTBE (500 ml) y la solución se enfrió a aprox. 0 °C. Se añadió una solución 1,25 M de HCl en MeOH (120 ml, 150 mmol) con agitación vigorosa. Después de 45 min a 0 °C, la suspensión espesa se filtró, el sólido se lavó con MTBE, y se secó a alto vacío. Rendimiento: 17,13 g (77 %), Pureza por RMN >98 % (^1H RMN).

Se obtuvo un segundo lote de producto por tratamiento de las aguas madre: El filtrado combinado y los lavados se evaporaron a sequedad a presión reducida hasta que se obtuvo un sólido, que se trituró con acetato de etilo (40 ml) a 70 °C durante 1 hora. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc. Después, el sólido de color blanquecino se secó a alto vacío. Rendimiento: 1,66 g (7 %), Pureza por RMN >98 % (^1H RMN).

Ejemplo 4

Síntesis del dímero Ts-DPEN Ru



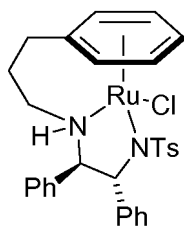
Procedimiento 1. A una suspensión agitada de (R,R)-unido-diamina (11,68 g, 24 mmol) en EtOH (500 ml) se le añadió HCl concentrado (3 ml, 37 %, 36 mmol) a 60 °C y la solución se agitó durante 30 minutos. Después, la solución se calentó a 75 °C y a ésta se le añadió gota a gota RuCl_3 en H_2O (Ensayo al 19,23 % en Ru, 6,46 ml, 20 mmol) en EtOH (50 ml) durante 1 hora. Después, la solución se agitó a 75 °C durante una noche. La solución se enfrió a continuación, se añadió hexano (600 ml) con agitación vigorosa y la solución se filtró. Después, los sólidos obtenidos se lavaron con hexano, se recogieron y se secaron a alto vacío para dar un sólido de color pardo claro (~15 g, utilizado en la siguiente etapa). Se mostró que el producto aislado era >95 % puro por ^1H RMN (CDCl_3). No se intentó ninguna purificación adicional, y este material se utilizó en la siguiente etapa.

Procedimiento 2. A una suspensión agitada de (R,R)-diamina (2,9 g, 6 mmol) en DCE (20 ml) se le añadió HCl (3 ml, 37 %, 36 mmol) a 50 °C y la solución se agitó durante 30 minutos. Después, la suspensión resultante se calentó a 75 °C y a ésta se le añadió RuCl_3 en H_2O (Ensayo al 19,23 % en Ru, 1,62 ml, 5 mmol) en IPA (20 ml) añadido gota a gota durante 1 hora. Después, la solución se agitó a 75 °C durante una noche. La solución se enfrió a continuación, se añadió hexano (100 ml) con agitación vigorosa y la solución se filtró. Después, los sólidos obtenidos se lavaron con hexano, se recogieron y se secaron a alto vacío para dar un sólido de color pardo claro (~6 g, utilizado en la siguiente etapa). El dímero se aisló en forma de un sólido en bruto y se demostró que era >90 % puro por ^1H RMN (CDCl_3).

Procedimiento 3. A una suspensión agitada de (R,R)-diamina (2,9 g, 6 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió HCl (3 ml, 37 %, 36 mmol) a 50 °C y la solución se agitó durante 30 minutos. Después, la suspensión resultante se calentó a 75 °C y a ésta se le añadió gota a gota RuCl_3 en H_2O (Ensayo al 19,23 % en Ru, 1,62 ml, 5 mmol) en IPA (20 ml) durante 1 hora. Después, la solución se agitó a 75 °C durante una noche. La solución se enfrió a continuación, se añadió hexano (100 ml) con agitación vigorosa y la solución se filtró. Después, los sólidos obtenidos se lavaron con hexano, se recogieron y se secaron a alto vacío para dar un sólido de color pardo claro (~6 g, utilizado en la siguiente etapa). El dímero se aisló en forma de un sólido en bruto y se demostró que era >90 % puro por ^1H RMN (CDCl_3).

Ejemplo 5

Síntesis de [Ts-teth-DPEN Ru Cl] (monómero)

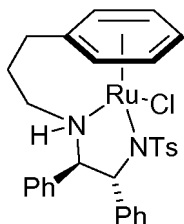


5 Procedimiento 1. A una solución agitada del dímero (R,R) (utilizado en la siguiente etapa, ~20 mmol) en DCM (300 ml) a 0 °C se le añadió N,N-diisopropiletilamina (20,9 ml, 120 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la solución se filtró sobre celite, se añadió IPA (300 ml) y el DCM se eliminó por evaporación rotatoria. Después, la suspensión resultante se filtró y el sólido se recogió en forma de un sólido de color naranja oscuro. El sólido se secó adicionalmente entonces a alto vacío durante una noche para dar un polvo de color naranja fino (10,6 g, 83 %). Se mostró que el producto aislado era >95 % puro por ¹H RMN (CDCl₃).

10 Procedimiento 2. A una solución agitada del dímero (R,R) (14 g, ~20 mmol) en IPA (1 l) a 50 °C se le añadió N,N-diisopropiletilamina (20,9 ml, 120 mmol) y la solución se agitó a 85 °C durante 2 horas. Después, la solución se enfrió, se evaporó hasta un tercio de su volumen original, y después se filtró para dar un sólido de color naranja oscuro. El sólido se secó adicionalmente entonces a alto vacío durante una noche para dar un polvo de color naranja fino (8,5 g, 67 %). Se mostró que el producto aislado era >95 % puro por ¹H RMN (CDCl₃).

Ejemplo 6

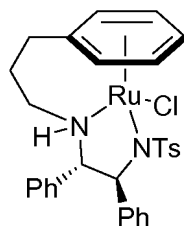
15 Síntesis de [Ts-teth-DPEN Ru Cl] de una única etapa



20 Procedimiento 1. A una suspensión agitada de (R,R)-diamina (2,9 g, 6 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió HCl (0,75 ml, 37 %, 9 mmol) a 50 °C y la solución se agitó durante 30 minutos. Después, la suspensión resultante se calentó a 75 °C y a ésta se le añadió gota a gota RuCl₃ en H₂O (Ensayo al 19,23 % en Ru, 1,62 ml, 5 mmol) en IPA (10 ml) durante 1 hora. Después, la solución se agitó a 75 °C durante una noche (16 h). Después, la solución se enfrió a 0 °C, se añadió tolueno (30 ml) y se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (4,35 ml, 25 mmol) con agitación. Después, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y después se calentó a 80 °C durante 30 min. Después, la solución se enfrió, se diluyó con DCM (50 ml), se filtró sobre alúmina neutra (1 g/gmmol) y el lecho se lavó con más porciones de DCM (2 x 20 ml). El filtrado se evaporó para eliminar el DCM/tolueno, se añadió IPA (50 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la suspensión resultante se filtró para dar un sólido de color naranja, que se secó a alto vacío durante 2 horas (2 g, 63 %). No se observó exotermia a esta escala, pero debe tenerse precaución, ya que podría ser posible a mayor escala. Después de la fase de calentamiento inicial, se formó un precipitado espeso que dio como resultado el fallo de la solución. Sin embargo, la adición del tolueno y base de Hunig dio como resultado una redisolución de los sólidos a medida que avanzó la formación del monómero. Se mostró que el producto aislado era >95 % puro por ¹H RMN (CDCl₃).

25

30

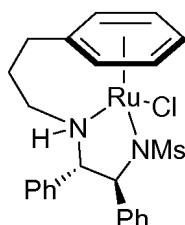


35 Procedimiento 2. A una suspensión agitada de (S,S)-diamina (14,5 g, 30 mmol) en tolueno (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió HCl (3,75 ml, 37 %, 45 mmol) a 50 °C y la solución se agitó durante 30 minutos. Después, la suspensión resultante se calentó a 75 °C y a ésta se le añadió RuCl₃ en H₂O (Ensayo al

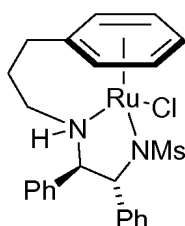
19,23 % en Ru, 8,1 ml, 25 mmol) en IPA (50 ml) añadido gota a gota durante 1 hora. Después, la solución se agitó a 75 °C durante una noche (16 h). Después, la solución se enfrió a 0 °C, se añadió DCM (100 ml) y se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (21,75 ml, 125 mmol) con agitación. Después, la solución se dejó calentar a temperatura y después se agitó durante 2 h. Después, la solución se filtró sobre alúmina neutra (1 g/mmol) y el lecho se lavó con más porciones de IPA al 10 %/DCM (2 x 50 ml). El filtrado se evaporó para eliminar el DCM/tolueno, se añadió IPA (200 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la suspensión resultante se filtró para dar un sólido de color naranja, que se lavó con IPA frío (30 ml) y se secó a alto vacío durante 2 horas (12,3 g, 77 %). Después de la fase de calentamiento inicial, se formó un precipitado espeso que dio como resultado el fallo de la solución. Sin embargo, la adición del DCM y base de Hunig dio como resultado una redisolución de los sólidos a medida que avanzó la formación del monómero. Se mostró que el producto aislado en bruto era >95 % puro por ¹H RMN (CDCl₃). Puede experimentarse purificación adicional por disolución con DCM (100 ml) e IPA (100 ml), seguido de la eliminación del DCM por evaporación rotatoria. Después, la suspensión resultante puede filtrarse como anteriormente, y los sólidos se secan para dar un material puro.

15 Ejemplo 7

Síntesis de [Ms-teth-DPEN Ru Cl] en un único paso



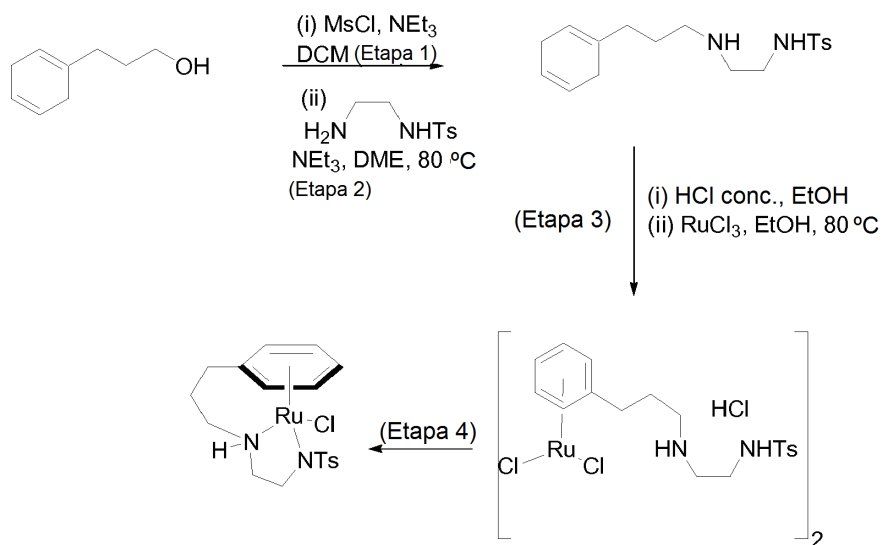
Procedimiento 1. A una suspensión agitada de (S,S)-diamina.HCl (2,67 g, 6 mmol) en tolueno (20 ml) a 75 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota RuCl₃ en H₂O (Ensayo al 19,23 % en Ru, 1,62 ml, 5 mmol) en IPA (10 ml) durante 1 hora. Después, la solución se agitó a 75 °C durante una noche (16 h). Después, la solución se enfrió a 0 °C, se añadió DCM (30 ml) y se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (4,35 ml, 25 mmol) con agitación. Después, la solución se dejó calentar a temperatura y se agitó durante 2 h. Después, la solución se diluyó con DCM (50 ml), se filtró sobre alúmina neutra (1 g/mmol) y el lecho se lavó con más porciones de DCM (2 x 20 ml). El filtrado se evaporó para eliminar el DCM/tolueno, se añadió IPA (50 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la suspensión resultante se filtró para dar un sólido de color naranja, que se secó a alto vacío durante 2 horas (1,8 g, 64 %); Después de la fase de calentamiento inicial, no se observó un precipitado espeso en comparación con el ejemplo de Ts. Se mostró que el producto aislado era >95 % puro por ¹H RMN (CDCl₃).



Procedimiento 2. A una suspensión agitada de (R,R)-diamina.HCl (8,03 g, 18 mmol) en tolueno (60 ml) a 75 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota RuCl₃ en H₂O (Ensayo al 19,23 % en Ru, 4,86 ml, 15 mmol) en IPA (30 ml) durante 1 hora. Después, la solución se agitó a 75 °C durante una noche (16 h). Después, la solución se enfrió a 0 °C, se añadió DCM (100 ml) y se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (15,66 ml, 90 mmol) con agitación. Después, la solución se dejó calentar a temperatura y se agitó durante 2 h. Después, la solución se filtró sobre alúmina neutra (1 g/mmol) y el lecho se lavó con más porciones de IPA al 10 %/DCM (2 x 50 ml). El filtrado se evaporó para eliminar el DCM/tolueno, se añadió IPA (200 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la suspensión resultante se filtró para dar un sólido de color naranja, que se lavó con IPA frío (30 ml) y se secó a alto vacío durante 2 horas (5,0 g, 60 %); Después de la fase de calentamiento inicial, no se observó un precipitado espeso en comparación con el ejemplo de Ts. Se mostró que el producto aislado en bruto era >95 % puro por ¹H RMN (CDCl₃). Puede experimentarse purificación adicional por disolución con DCM (100 ml) e IPA (100 ml), seguido de la eliminación del DCM por evaporación rotatoria. Después, la suspensión resultante puede filtrarse como anteriormente, y los sólidos se secan para dar un material puro.

Ejemplo 8

Síntesis de catalizadores unidos aquirales



Síntesis del ligando (Etapas 1 y 2)

- 5 A una solución agitada de 3-(1,4-ciclohexadien-1-il)-1-propanol (PM: 138,21; 1,21 g, 9,18 mmol) en 25 ml de DCM se le añadieron 2,7 ml de NEt₃ (19,28 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (1,1 ml, 13,8 mmol) durante un periodo de 20 min manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la TA y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NaHCO₃. La reacción se trató con agua, salmuera y se secó sobre CaSO_4 .
- 10 El derivado de mesilato (rendimiento del 96 %) que se aisló se usó en la siguiente etapa. A una solución agitada de etilendiamina monotosilada (1,98 g, 9,25 mmol) en 20 ml de 1,2-dimetoxietano y NEt₃ (2,7 ml, 19,43 mmol) a 60 °C se le añadió lentamente una solución del derivado de mesilato en 10 ml de DME durante un periodo de 5 min. Después, la solución se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NaHCO₃. La reacción se trató con agua, salmuera y se secó sobre CaSO_4 . El ligando deseado se aisló por cromatografía en columna con EtOAc como eluyente (valor de F_r 0,1 en EtOAc; visualizado con UV a 254 nm o con KMnO₄ básico). El rendimiento aislado del ligando fue de 1,0 g (33 % en base al alcohol de partida). ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) 7,77-7,73 (2H, m, ArH), 7,32-7,27 (2H, m, ArH), 5,71 (2H, s, a, CH=CH), 5,34 (2H, s, a, =CH), 3,04-3,00 (2H, m, CH₂NH), 2,82-2,73 (2H, m, CH₂NH), 2,72-2,68 (2H, m, -CH₂-C= o =CH-CH₂-CH=), 2,56-2,51 (4H, m, -CH₂-C= o =CH-CH₂-CH=), 2,42 (3H, s, CH₃), 1,95-1,90 (2H, m, -NH-CH₂-), 1,53-1,48 (2H, m, -CH₂-CH₂-CH₂).

20 Síntesis del dímero (Etapa 3)

- A una solución agitada de ligando de etilendiamina unido (PM: 334,17, 0,270 g, 0,808 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadió HCl concentrado (0,12 ml, 35 %, 1,212 mmol) a 0 °C. La solución se calentó a 60 °C durante 30 minutos. Después de esto, la solución se calentó a 75 °C y se añadió gota a gota una solución de RuCl₃ (0,110 g, 0,533 mmol) en EtOH (15 ml) y agua (0,5 ml) durante 20 min. Después, la solución se agitó a 75 °C durante una noche. La solución se enfrió a continuación, se añadió hexano (60 ml) con agitación vigorosa y se filtró. Después, los sólidos obtenidos se lavaron con hexano, se recogieron y se secaron a alto vacío para dar un sólido de color pardo oscuro (0,006 g). El filtrado se concentró para dar un polvo de color naranja (0,040 g). Ambos sólidos se combinaron para la siguiente reacción. Se mostró que el producto aislado era >95 % puro por ¹H RMN. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 8,50 (2H, s, a, NH₂), 7,82 (2H, s, a, NH), 7,71-7,68 (2H, m, ArH), 7,44-7,42 (2H, m, ArH), 6,02 (2H, s, a, Ru-ArH), 5,79 (3H, s, a, Ru-ArH), 2,98 (5 o 6 H, s, a, CH₂), 2,30 (3H, s, CH₃), 1,92 (2H, s, a, -CH₂-).

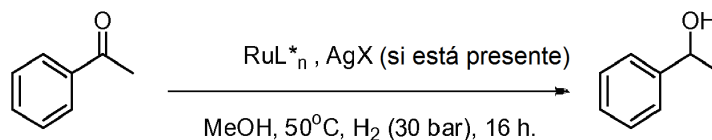
Síntesis del monómero (Etapa 4)

- A una solución agitada del dímero (PM: 1081,80, 0,238 g, 0,220 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C se le añadió N,N-diisopropiletilamina (3,0 ml, 1,696 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la solución se filtró sobre celite y el DCM se eliminó por evaporación rotatoria. Se añadió EtOH a la pasta resultante y se almacenó en el congelador durante 3 horas, y la solución fría se filtró, y se recogió un precipitado de color naranja. El precipitado de color naranja se lavó con porciones adicionales de EtOH frío. El complejo de rutenio deseado se aisló por cromatografía en columna con EtOAc (valor de F_r 0,2 en EtOAc; visualizado con UV a 254 nm y ácido fosfomolibdico). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 7,68 (1H, s, a, NH), 7,82 7,59 (2H, d, ArH), 7,13 (2H, d, ArH),

5,91 (1H, m, Ru-ArH), 5,79-5,71 (2H, m, Ru-ArH), 5,26-5,20 (2H, m, Ru-ArH), 2,29 (3H, s, CH₃).

Ejemplo 9

Hidrogenación de acetofenona usando catalizadores unido-Ts/MsDPENRuCl y aditivos opcionales



- 5 Procedimiento experimental: Se pesaron el catalizador de Ru (1,2 mg, $1,9 \times 10^{-6}$ mol) y sal de plata ($3,8 \times 10^{-6}$ mol) (si está presente) en un tubo de reacción de vidrio. Se añadió MeOH (3 ml) seguido de acetofenona. El recipiente se puso en un Biotage Endeavour y se lavó abundantemente con nitrógeno, y después gas hidrógeno. La reacción se calentó a 50 °C en una atmósfera de H₂ de 30 bar (450 psi) durante 16 horas y se analizó por TLC y GC.

Véase la Tabla 1 para los resultados de los experimentos de hidrogenación.

10 Ejemplo 10

Hidrogenación de acetofenona con [(R,R)-Ts-teth-DPEN Ru Cl] y [(S,S)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]

- Procedimiento experimental: Se pesó el catalizador de Ru (0,005 mol) en un tubo de reacción de vidrio. Los viales se pusieron en un Biotage Endeavour y se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió acetofenona seguido de MeOH. La reacción se purgó con gas hidrógeno, se calentó y se presurizó. La reacción se calentó y se presurizó con H₂ durante 16 horas y se analizó por GC.

Véase la Tabla 2 para los resultados de la hidrogenación de acetofenona con [(R,R)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]

Véase la Tabla 3 para los resultados de la hidrogenación de acetofenona con [(S,S)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]

Ejemplo 11

Hidrogenación de acetofenona: experimentos comparativos en MeOH

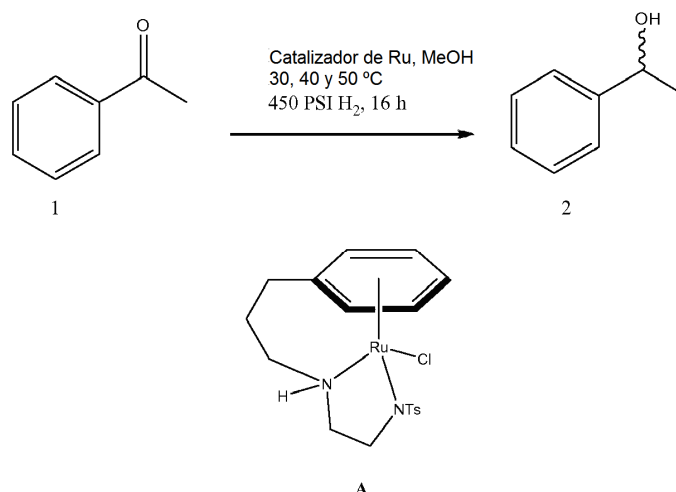
- 20 Procedimiento experimental: Se pesó el catalizador de Ru en un tubo de reacción de vidrio. Los viales se pusieron en un Biotage Endeavour y se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió acetofenona seguido de MeOH (volumen de reacción total: 4 ml). La reacción se purgó con gas hidrógeno, se calentó y se presurizó. La reacción se calentó en una atmósfera de H₂ de 30 bar (435 psi) durante 16 horas y se analizó por GC.

Véase la Tabla 4 para los resultados de los experimentos comparativos.

- 25 Como puede observarse, el catalizador no unido es menos activo que el catalizador unido cuando la carga de catalizador se redujo a S/C 1000/1.

Ejemplo 12

Hidrogenación de acetofenona con catalizador TsEn-Ru unido



Véase la Tabla 5 para los resultados de la hidrogenación de acetofenona con el catalizador TsEn-Ru unido.

Tabla 1

Exp.	Catalizador	Sustrato/Catalizador	AgX (% en moles)	Conversión (%) ^a	Ee (%) ^a
1	Ts-DPEN Teth RuCl	100/1	-	70	94
2	Ts-DPEN Teth RuCl	100/1	AgOTf (2) ^b	84	90
3	Ts-DPEN Teth RuCl	100/1	AgPF ₆ (2)	16	87
4	Ts-DPEN Teth RuCl	100/1	AgBF ₄ (2)	69	92
5	Ts-DPEN Teth RuCl	200/1	AgOTf (1)	80	94
6	Ts-DPEN Teth RuCl	400/1	AgOTf (0,5)	63	92
7	Ts-DPEN Teth RuCl	100/1	TfOH (2)	24	90
8	Ms-DPEN Teth RuCl	100/1	-	38	82
9	Ms-DPEN Teth RuCl	100/1	AgOTf (2)	94	92
10	Ms-DPEN Teth RuCl	100/1	AgPF ₆ (2)	41	92
11	Ms-DPEN Teth RuCl	100/1	AgBF ₄ (2)	25	84

^a Determinado por GC.

^b -OTf es trimetanosulfonato.

Tabla 2: Hidrogenación de acetofenona con [(R,R)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]

Exp.	S/C	Disolvente	Escala [S]	Presión	Temp.	Tiempo	Alcohol (%) ^a	ee (%) ^a
12	200/1	MeOH	1 mmol [0,5 M]	30 bar	50 °C	16 h	>99 %	95 % (R)
13	250/1	MeOH	1 mmol [0,4 M]	30 bar	50 °C	16 h	>99 %	94,5% (R)
14	500/1	MeOH	2 mmol [0,5 M]	30 bar	50 °C	16 h	67 %	92,5 % (R)
15	500/1	MeOH	2 mmol [0,5 M]	30 bar	60 °C	16 h	>99 %	94,5 % (R)
16	500/1	MeOH	10 mmol [1 M]	15 bar	60 °C	24 h	97 %	91,5 % (R)

ES 2 628 755 T3

Exp.	S/C	Disolvente	Escala [S]	Presión	Temp.	Tiempo	Alcohol (%) ^a	ee (%) ^a
^a Determinado por GC (ChromPack CP-Chirasil-Dex-CB 25 m x 0,25 mm x 0,25 µm. 100 °C durante 10 min, después a 200 °C a 10 °C/min, 10 psi (68,95 kPa), de flujo de He, inyector: 200 °C; detector (FID): 210 °C								

Tabla 3: Hidrogenación de acetofenona con [(S,S)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]

Exp.	S/C	Disolvente	Escala [S]	Presión	Temp.	Tiempo	Alcohol (%) ^a	ee (%) ^a
17	100/1	MeOH	2 mmol [0,5 M]	30 bar	40 °C	16 h	100 %	94 % (S)
18	250/1	MeOH	2 mmol [0,5 M]	30 bar	50 °C	16 h	100 %	94 % (S)
19	500/1	MeOH	2 mmol [0,5 M]	30 bar	60 °C	16 h	100 %	93,5% (S)
20	1000/1	MeOH	2 mmol [0,5 M]	30 bar	60 °C	16 h	100 %	93% (S)
21	2000/1	MeOH	4 mmol [1 M]	30 bar	60 °C	16 h	49 %	93 % (S)
^a Determinado por GC (ChromPack CP-Chirasil-Dex-CB 25 m x 0,25 mm x 0,25 µm. 100 °C durante 10 min, después a 200 °C a 10 °C/min, 10 psi (68,95 kPa), de flujo de He, inyector: 200 °C; detector (FID): 210 °C								

Tabla 4: Hidrogenación de acetofenona: experimentos comparativos en MeOH

Exp.	S/C	Catalizador	Escala [S]	Presión	Temp.	Tiempo	Alcohol (%) ^a	ee (%) ^a
22	100/1	[(S,S)Ts-teth-DPEN Ru Cl]	2 mmol [0,5 M]	30 bar	40 °C	16 h	>99 %	94 % (S)
22 (Comparativo)	100/1	[(S,S)-TsDPEN Ru(p-cym)Cl]	2 mmol [0,5 M]	30 bar	40 °C	16 h	>99 %	92 % (S)
23	500/1	[(S,S)Ts-teth-DPEN Ru Cl]	2 mmol [0,5 M]	30 bar	60 °C	16 h	>99 %	93,5 % (S)
23 (Comparativo)	500/1	[(S,S)-TsDPEN Ru(p-cym)Cl]	2 mmol [0,5 M]	30 bar	60 °C	16 h	>99 %	93,5 % (S)
24	1000/1	[(S,S)Ts-teth-DPEN Ru Cl]	2 mmol [0,5 M]	30 bar	60 °C	16 h	>99 %	94 % (S)
24 (Comparativo)	1000/1	[(S,S)-TsDPEN Ru(p-cym)Cl]	2 mmol [0,5 M]	30 bar	60 °C	16 h	77 %	93 % (S)
^a Determinado por GC (ChromPack CP-Chirasil-Dex-CB 25 m x 0,25 mm x 0,25 µm. 100 °C durante 10 min, después a 200 °C a 10 °C/min, 10 psi (68,95 kPa), de flujo de He, inyector: 200 °C; detector (FID): 210 °C								

Tabla 5: Hidrogenación de acetofenona con catalizador de Ru A.^a

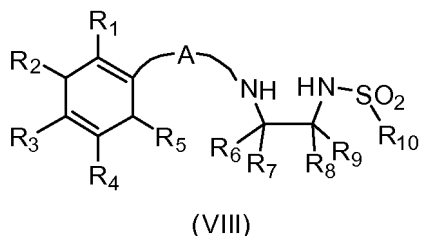
Exp.	Catalizador	S/C (relación molar)	Temperatura (°C)	Conv. en 2 (%)
25	[Ts-teth-EN Ru Cl]	100	30	100
26	[Ts-teth-EN Ru Cl]	250	40	100
27	[Ts-teth-EN Ru Cl]	1000	50	50

ES 2 628 755 T3

Exp.	Catalizador	S/C (relación molar)	Temperatura (°C)	Conv. en 2 (%)
<p>^a Condiciones de reacción: Sistema de cribado de catalizador Endeavor; Catalizador, 1 (3,0 mmol), MeOH (1,0 ml/mmol), 31 bar de H₂, 16 h.</p> <p>^b Analizado por GC (Columna: CP-Sil 5 CB, 30 m, 0,25 mm, 1 μm).</p>				

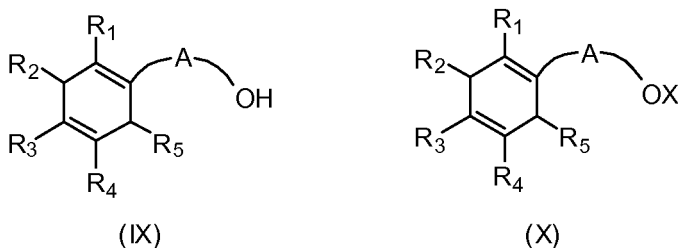
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (VIII):

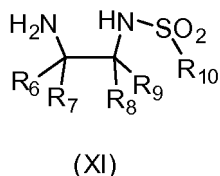


que comprende las etapas de:

5 a) convertir un compuesto de fórmula (IX) en un compuesto de fórmula (X):



b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XI) en un disolvente para formar el compuesto de fórmula (VIII):



10

en la que

15 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-20} opcionalmente sustituido, lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C_{1-20} opcionalmente sustituido, lineal, ramificado o cíclico, arilo C_{6-20} opcionalmente sustituido, ariloxi C_{6-20} opcionalmente sustituido, $-OH$, $-CN$, $-NR_{20}R_{21}$, $-COOH$, $COOR_{20}$, $-CONH_2$, $-CONR_{20}R_{21}$ y $-CF_3$, en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más alquilo C_{1-20} , lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C_{1-20} lineal, ramificado o cíclico, arilo C_{6-20} , ariloxi C_{6-20} , $-OH$, $-CN$, $-NR_{30}R_{31}$, $-COOR_{30}$, $-CONR_{30}R_{31}$ y $-CF_3$; o

20 R_3 y R_4 juntos forman un anillo aromático compuesto por 6 a 10 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-20} lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C_{1-20} lineal, ramificado o cíclico, arilo C_{6-20} , ariloxi C_{6-20} , $-OH$, $-CN$, $-NR_{20}R_{21}$, $-COOR_{20}$, $-CONR_{20}R_{21}$ y $-CF_3$;

25 R_6 , R_7 y R_9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-20} opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C_{1-20} opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, arilo C_{6-20} opcionalmente sustituido y ariloxi C_{6-20} opcionalmente sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más alquilo C_{1-20} lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C_{1-20} lineal, ramificado o cíclico, arilo C_{6-20} , ariloxi C_{6-20} , $-OH$, $-CN$, $-NR_{20}R_{21}$, $-COOR_{20}$, $-CONR_{20}R_{21}$ y $-CF_3$, o

30 R_6 y R_7 junto con el átomo de carbono al que están unidos y/o R_8 y R_9 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-20} opcionalmente sustituido o un cicloalcoxi C_{2-20} opcionalmente sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más alquilo C_{1-20} lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C_{1-20} lineal, ramificado o cíclico, arilo C_{6-20} , ariloxi C_{6-20} , $-OH$, $-CN$, $-NR_{20}R_{21}$, $-COOR_{20}$, $-CONR_{20}R_{21}$ y $-CF_3$, o

uno de R_6 y R_7 y uno de R_8 y R_9 forman juntos un cicloalquilo C_{5-10} opcionalmente sustituido o un cicloalcoxi C_{5-10} opcionalmente sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste

en uno o más alquilo C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀, -OH, -CN, -NR₂₀R₂₁, -COOR₂₀, -CONR₂₀R₂₁ y -CF₃;

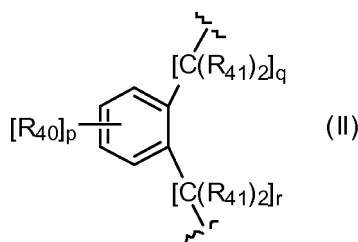
R₁₀ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, un arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o -NR₁₁R₁₂, en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₁₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, -Hal, -OH, -CN, -NR₂₀R₂₁, -COOR₂₀, -CONR₂₀R₂₁ y -CF₃;

R₁₁ y R₁₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico y arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más grupos alquilo C₁₋₁₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, -OH, -CN, -NR₂₀R₂₁, -COOR₂₀, -CONR₂₀R₂₁ y -CF₃, o R₁₁ y R₁₂ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo cicloalquil-amino C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₁₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, -OH, -CN, -NR₂₀R₂₁, -COOR₂₀, -CONR₂₀R₂₁ y -CF₃;

R₂₀ y R₂₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₂₀ opcionalmente sustituido, -OH, -CN, -NR₃₀R₃₁, -COOR₃₀, -CONR₃₀R₃₁ y -CF₃, en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀, -OH, -CN y -CF₃;

R₃₀ y R₃₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₂₀ opcionalmente sustituido, -OH, -CN y -CF₃, en la que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀, -OH, -CN y -CF₃;

A es un alquilo C₃₋₅ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₁₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₁₀ y ariloxi C₆₋₁₀,
o A es un grupo de fórmula (II):



en la que p es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4;

cada R₄₀ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀, -OH, -CN y -CF₃;

q y r son independientemente números enteros seleccionados de 0, 1, 2 o 3 en la que q+r = 1, 2 o 3;

cada R₄₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, alcoxi C₁₋₂₀ lineal, ramificado o cíclico, arilo C₆₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀, -OH, -CN y -CF₃;

X es un grupo electrófilo; y

en la que el número de átomos de carbono en los grupos alquilo lineal, ramificado o cíclico o alcoxi lineal, ramificado o cíclico es apropiado para el grupo.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal y alquilo C₁₋₁₀ de cadena ramificada.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido y ariloxi C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀ y -OH.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R₆, R₇, R₈ y R₉ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido.

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan cada uno

independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o fenilo.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que uno de R₆ y R₇ es fenilo y el otro de R₆ y R₇ es hidrógeno.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que uno de R₈ y R₉ es fenilo y el otro de R₈ y R₉ es hidrógeno.

8. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que R₆, R₇, R₈ y R₉ son cada uno hidrógeno.

9. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R₁₀ es metilo o un grupo toliilo.

10. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que A es -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄- o -(CH₂)₅-.

11. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la etapa (a) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con una base y un compuesto de fórmula (XII):



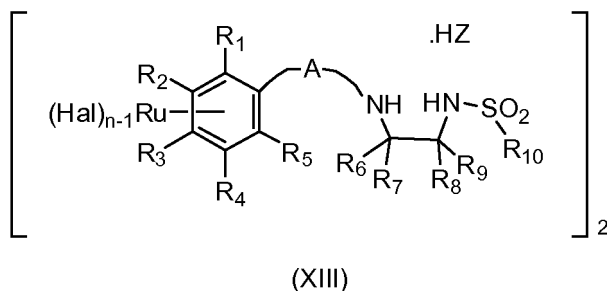
en la que LG es un grupo saliente.

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el compuesto de fórmula (XII) se selecciona del grupo que consiste en anhídrido trifluorometano sulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, cloruro de metanosulfonilo y cloruro de p-toluenosulfonilo.

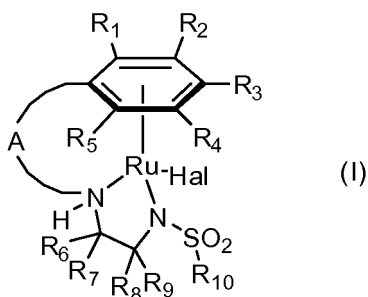
13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (b) comprende además una base.

14. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende además las etapas de:

20 c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con un ácido HZ, donde Z es un anión; y
d) hacer reaccionar la sal de adición de ácidos del compuesto de fórmula (VIII) con un complejo Ru(Hal)_n, donde Hal es un halógeno y n es un número igual a o menor del número de coordinación de Ru, para formar un complejo de fórmula (XIII):



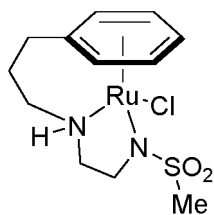
15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende además la etapa de tratar el complejo de fórmula (XIII) con una base para formar el complejo de fórmula (I):



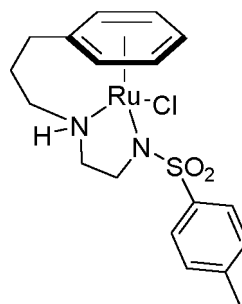
16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la sal de adición de ácidos del compuesto de fórmula (VIII) (a) se aísla antes de la reacción con el complejo $\text{Ru}(\text{Hal})_n$, o (b) se prepara in situ antes de la reacción con el complejo $\text{Ru}(\text{Hal})_n$.

17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el complejo de fórmula (XIII) (a) se aísla, o (b) se prepara in situ.

18. Un complejo seleccionado del grupo que consiste en:

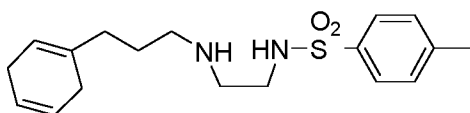


(C)

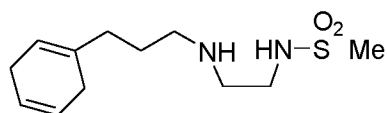


(D)

19. Un compuesto, o una sal de adición de ácidos, del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:



(J)



(K)