

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 222**

51 Int. Cl.:

B01J 31/00 (2006.01)

B01J 31/22 (2006.01)

C07C 1/20 (2006.01)

C07C 37/50 (2006.01)

C07C 67/333 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.01.2015 PCT/GB2015/050189**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015 WO15114323**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2015 E 15702552 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 3099654**

54 Título: **Método de síntesis**

30 Prioridad:

30.01.2014 GB 201401612

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

25.09.2018

73 Titular/es:

**UNIVERSITY COURT OF THE UNIVERSITY OF ST
ANDREWS (100.0%)
College Gate, North Street
St Andrews, Fife KY16 9AJ, GB**

72 Inventor/es:

**JULIS, JENNIFER;
BARTLETT, STUART y
COLE-HAMILTON, DAVID JOHN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 683 222 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

Método de síntesis

5 **Campo**

La invención se refiere a un método de metátesis de alqueno. En el método, al menos un monoalqueno se somete a etenolisis en presencia de un dieno. La invención también se refiere al uso de un dieno para estimular una reacción de etenolisis realizada en un monoalqueno.

10

Antecedentes

15

La metátesis de olefina (alqueno) es una técnica de síntesis muy conocida, que permite el intercambio de sustituyentes entre alquenos por transalquilideno. En los últimos años, las reacciones de metátesis han sido el objetivo de una intensa investigación. De hecho, el Premio Nobel de Química de 2005 fue otorgado conjuntamente a los químicos Yves Chauvin, Robert H. Grubbs y Richard R. Schrock " por el desarrollo del método de metátesis en síntesis orgánica".

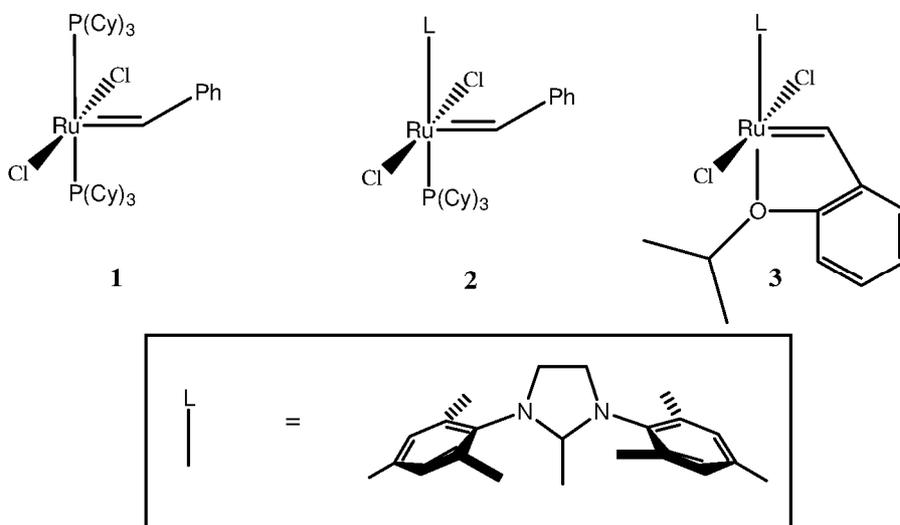
20

Dicha redistribución de dobles enlaces carbono-carbono está catalizada por catalizadores que contienen metales de transición. Aunque se pueden usar otros catalizadores basados en metales de transición para la metátesis, tales como catalizadores a base de molibdeno, el metal de transición más común usado es rutenio, en forma de complejos que contienen alquilideno (los denominados complejos de alquilideno rutenio, o catalizadores), más normalmente todavía complejos de alquilideno rutenio que comprenden dos ligandos (generalmente) neutros y dos ligandos aniónicos adicionales. Para una revisión exhaustiva de tales catalizadores de metátesis de alquilideno rutenio, se remite al lector a catalizadores de metátesis de olefinas coordinadas con carbeno heterocíclicas a base en rutenio (GC Vougioukalakis y RH Grubbs, Chem. Rev., 2010, 110, 1746-1787). En esta revisión, se hace hincapié, como es habitual en la técnica, en el uso de catalizadores que comprenden catalizadores que contienen carbeno, en particular, catalizadores que contienen carbeno N-heterocíclico (que contienen NHC), cuya estabilidad térmica y oxidativa mejorada de tales catalizadores se cree que se puede atribuir a la menor labilidad de tales carbenos en comparación con los ligandos de fosfina, por ejemplo, así como a otros ligandos que se coordinan a través de átomos de fósforo, tales como fosfitos, fosfinitos o fosfonitos. De hecho, se ha producido un alejamiento perceptible de los catalizadores de metátesis que comprenden solo fosfinas como ligandos neutros a favor de los carbenos, en particular carbenos N-heterocíclicos.

35

Los primeros catalizadores de metátesis que contienen alquilideno y rutenio bien definidos comprendían dos ligandos de fosfina y a menudo se denominan catalizadores de "primera generación". El catalizador arquetípico de primera generación de Grubbs es 1. Los desarrollos en esta tecnología condujeron a 2, el primero de los denominados catalizadores de metátesis de "segunda generación", en el que uno de los ligandos de tri(ciclohexil)fosfina (ligandos P(Cy)₃) de 1 ha sido reemplazado con un NHC. Algunas veces, incluso en el presente documento, catalizadores del tipo resumido por 1 y 2, es decir, los catalizadores de alquilideno rutenio con dos ligandos neutros discretos se denominan catalizadores de metátesis de Grubbs o simplemente catalizadores de Grubbs. Todavía más evolución permitió el llamado catalizador de Hoveyda-Grubbs 3 (a veces conocido como catalizador de Grubbs-Hoveyda), que se informó en el año 2000. Este catalizador libre de fosfina comprende un sustituyente isopropoxi coordinado unido al anillo aromático del grupo bencilideno, que reemplaza a uno de los ligandos neutros. Este catalizador y sus variantes han demostrado ser populares debido a su estabilidad térmica mejorada y tolerancia al oxígeno y a la humedad en comparación con 1 y 2.

45



Las reacciones de metátesis de olefinas se pueden dividir en diversas subclases. Estas incluyen, pero sin limitación, la denominada metátesis cruzada, la metátesis de cierre de anillo, la polimerización de metátesis de apertura de anillo (a menudo denominada ROMP) y las reacciones de autometátesis.

- 5 La metátesis cruzada parece estar sujeta a diversas definiciones en la literatura, que incluyen, por ejemplo, una reacción de metátesis entre dos olefinas no cíclicas, y una reacción de metátesis intermolecular entre alquenos terminales. Sin embargo, la metátesis cruzada como se define en el presente documento es cualquier reacción de metátesis entre dos alquenos. Normalmente, los dos alquenos que participan en una metátesis cruzada serán acíclicos. Se entenderá que, cuando los alquenos participantes son iguales, tal reacción de metátesis cruzada es un ejemplo de autometátesis. Normalmente, sin embargo, las metátesis cruzadas no son autometatéticas.

- 10 La metátesis de cierre del anillo es una reacción mediante la cual se forma un anillo como resultado de una reacción de metátesis entre dos dobles enlaces carbono-carbono. Por ejemplo, un dieno acíclico, normalmente en el que los dos enlaces C = C participantes son terminales, puede cerrarse el anillo. Por el contrario, la polimerización por metátesis con apertura de anillo implica, como su nombre implica, tanto la apertura del anillo de un cicloalqueno como la polimerización del dieno resultante.

- 15 Cada una de estas (y otras) clases de reacciones de metátesis son bien conocidas y entendidas por la persona experta y, tal como se ha tratado anteriormente, pueden ser, y a menudo son, catalizadas por complejos de alquilideno rutenio.

- 20 G S Forman et al. (*Organometallics*, 2005, 24, 4528-4542) informan de una mejora en la realización de ciertas reacciones de metátesis de olefinas catalizadas por catalizadores de Grubbs mediante la simple adición de fenol o un fenol sustituido. En una solicitud de patente publicada (WO 2004/056728 A1), se describen reacciones de metátesis similares. En ninguna de estas publicaciones, sin embargo, se describe o contempla de alguna manera que el fenol sustituido pueda atarse a un enlace C = C que participe en una reacción de metátesis, en otras palabras, que una molécula que comprende fenol participe en una reacción de metátesis.

- 25 J A Mmongoyo et al. (*Eur. J. Lipid Sci. Technol., Technol.*, 114, 1183-1192 (2012)) describen un ejemplo específico de una reacción de metátesis cruzada entre etileno y cardanol. Cardanol es un término usado para referirse a una mezcla de compuestos cada uno de los cuales es un fenol que tiene una cadena lineal de hidrocarbilo C₁₅ en la posición 3 y que varía en el grado de insaturación interna en la cadena, que tiene entre 0 y 3 dobles enlaces carbono-carbono. La reacción de metátesis cruzada descrita está catalizada por el catalizador de Hoveyda-Grubbs (3, citado anteriormente) se describe como que proporciona un rendimiento inferior al perfecto, dando la reacción cantidades no deseadas de otros productos que se cree que resultan de una serie de reacciones secundarias o competitivas.

- 30 El tipo de reacción de metátesis cruzada escindible descrita por J A Mmongoyo et al. A veces se denomina etenolisis, ya que la reacción de metátesis entre el etileno y un doble enlace interno sirve para romper el enlace C=C interno.

- 35 En un estudio reciente (R. M. Thomas, B. K. Keitz, T. M. Champagne y R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133, 7490-96), se describen catalizadores de tipo Grubbs-Hoveyda que contienen carbenos N-heterocíclicos asimétricos en los que un sustituyente N es alquilo y el otro arilo. Estos se describen como catalizadores altamente selectivos para la etenolisis de oleato de metilo, teniendo los mejores sustituyentes di (2-propil)fenilo y norbornilo. Simone Manzini et al.: "A Highly Active Cationic Ruthenium Complex for Alkene Isomerisation: A Catalyst for the Synthesis of High Value Molecules", *CHEM- CATCHEM*, vol. 5, n.º 10, 5 de julio de 2013 (2013-07-05), páginas 2848-2851, desvela un proceso basado en la generación in situ de eteno. Como es sabido (véase, por ejemplo, la discusión de Thomas et al. (inmediatamente anterior) y las referencias citadas en la misma), las etenolisis son reacciones de metátesis particularmente difíciles de realizar. Se cree que esto se debe a que el ciclo catalítico implica la reacción entre un complejo de metilideno y el alqueno interno que se somete a etenolisis. Se entiende que muchos catalizadores de la metátesis de alqueno son inestables como complejos de metilideno y se cree que la degradación de estas especies intermedias da lugar a las dificultades encontradas con las reacciones de etenolisis.

- 40 Existe una necesidad continua de modificaciones y/o mejoras en las metodologías de etenolisis existentes y la presente invención aborda esta necesidad en la técnica.

Sumario

- 45 La presente invención surge, en parte, del sorprendente descubrimiento de que existe una ventaja derivada de llevar a cabo reacciones de etenolisis en presencia de dienos. En particular, los inventores han descubierto que la presencia de dienos es beneficiosa para lograr una buena actividad y/o selectividad en las reacciones de etenolisis.

- 50 Vista desde un primer aspecto, por lo tanto, la invención proporciona un método de etenolisis de un monoalqueno, que comprende introducir en un recipiente de reacción un monoalqueno y un dieno, y someter el monoalqueno a etenolisis en presencia de un catalizador de metátesis y del dieno.

Vista desde un segundo aspecto, la invención también se refiere al uso de un dieno para estimular una reacción de etenolisis realizada en un monoalqueno.

5 Visto desde un tercer aspecto, la invención proporciona un alqueno obtenido u obtenible por un método del primer aspecto de la invención o según el uso del segundo aspecto de la invención.

Aspectos y realizaciones adicionales de la presente invención serán evidentes a partir de la discusión detallada de la invención que sigue a continuación.

10 Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra las curvas de respuesta de estrógenos para diversos sustratos obtenidos usando un ensayo de detección de estrógenos en levadura (YES) (4-NP = 4-nonilfenol con mezcla de cadenas de C₉; 4-n-NP = 4-nonilfenol con una cadena lineal; 3-NP = 3-nonilfenol preparado en este estudio por hidrogenación de 3-

15 nonenilfenol, cardanol y líquido de cáscara de anacardo crudo).

La figuras 2 muestra las curvas de respuesta de estrógenos para cardanol y CNSL en comparación con el estradiol usando un ensayo YES.

20 Descripción detallada

Como se ha señalado anteriormente, la presente invención se refiere a reacciones de etenolisis catalizadas por catalizadores de metátesis que contienen metales de transición. Aunque no existe una limitación particular a la naturaleza de la metátesis, los catalizadores pueden usarse de acuerdo con la presente invención, el metal de transición más habitual usado en los catalizadores de metátesis es rutenio, particularmente en forma de complejos que contienen alquilideno (denominados complejos o catalizadores de alquilideno rutenio). Por consiguiente, la presente invención se centra en tales catalizadores de metátesis, aunque la invención no se debe considerar como limitada a menos que el contexto indique específicamente lo contrario. Por esto se entiende que, cuando la discusión se refiere a catalizadores o complejos de alquilideno rutenio, su contenido se puede extrapolar, según sea apropiado, a otros catalizadores de metátesis, por ejemplo, catalizadores a base de molibdeno.

En general, los complejos de alquilideno rutenio, que pueden usarse de acuerdo con los diversos aspectos de la presente invención, comprenden dos ligandos (generalmente) neutros y dos ligandos aniónicos adicionales. El experto está bien familiarizado con tales catalizadores de metátesis (véase el artículo de revisión de Vougioukalakis y Grubbs (citado anteriormente).

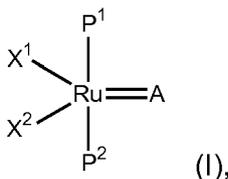
De acuerdo con aún más complejos de alquilideno rutenio útiles según la presente invención, la invención hace uso de una subclase específica del catalizador de Grubbs, concretamente los que comprenden dos ligandos de fosfina, fosfito, fosfinito o fosfonato. En particular, tales catalizadores pueden definirse como catalizadores de la metátesis de alqueno alquilideno rutenio que comprenden dos ligandos P¹ y P², que pueden ser iguales o diferentes y de fórmula P(R¹)₃, en la que P es un átomo de fósforo coordinado con el ion rutenio y cada R¹ es independientemente un grupo alquilo o alcoxi opcionalmente sustituido; o dos R¹ grupos dentro de un ligando P¹ o P² y el átomo de fósforo al que están unidos constituyen 9-fosfabciclononano y el tercer grupo R¹ dentro del mismo ligando es un grupo alquilo o cicloalquilo.

De acuerdo con realizaciones particulares de la invención que implican el uso de catalizadores de metátesis de alqueno de rutenio que comprenden dos ligandos P¹ y P² descritos en el párrafo inmediatamente anterior, P¹ y P² son cada uno independientemente de fórmula P(R¹)₃, en la que P es un átomo de fósforo coordinado con el ion rutenio y cada R¹ es independientemente un grupo alquilo o arilo opcionalmente sustituido; o dos grupos R¹ dentro de un ligando P¹ o P² de fórmula P(R¹)₃ y el átomo de fósforo al que están unidos constituyen 9-fosfabciclononano y el tercer grupo R¹ dentro del mismo ligando es un grupo alquilo o cicloalquilo.

De acuerdo con la invención, los catalizadores de alquilideno rutenio se usan para catalizar reacciones de etenolisis. La expresión "utilizado para catalizar" en el presente documento indica que el catalizador puede usarse para estimular una reacción de etenolisis en una cantidad subestequiométrica (relativa al monoalqueno sometido a metátesis, es decir, etenolisis), es decir, menos de 1 equivalente molar (100 % mol) relativo a al menos el monoalqueno.

La expresión "utilizado para catalizar" no requiere que los catalizadores de alquilideno rutenio con los que se contacta el monoalqueno sean las especies catalíticas reales, ya que, sin pretender quedar ligados a teoría alguna, se cree que el grupo alquilideno en dichos catalizadores se pierde en el primer ciclo catalítico y las especies catalíticas reales se pueden formar *in situ* mediante intercambio de alquilideno con un doble enlace. Las cantidades subestequiométricas típicas estarán en el intervalo de aproximadamente 0,0000001 a aproximadamente 0,2 equivalentes molares, por ejemplo, de aproximadamente 0,00001 a aproximadamente 0,2 equivalentes molares, normalmente de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 0,02 equivalentes molares, con respecto a la cantidad de monoalqueno.

En general, los catalizadores de alquilideno rutenio usados según la invención serán de fórmula (I):



5 en la que:

P¹ y P² son como se definen en el presente documento;
 X¹ y X² son ligandos aniónicos, que pueden ser iguales o diferentes; y
 A es un grupo alquilideno.

10 Los catalizadores de alquilideno rutenio usados comprenden iones rutenio, generalmente en estado de oxidación +2. Se entenderá que estos se pueden formar *in situ* o *ex situ*.

15 Salvo que el contexto indique específicamente otra cosa, el término "haluro" se refiere a fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro, normalmente cloruro, bromuro o yoduro.

20 El término aromático utilizado en el presente documento abarca dentro de su alcance heteroaromático. Como conocen los expertos en la técnica y se usan en el presente documento, los restos heteroaromáticos se pueden considerar un subconjunto de restos aromáticos que comprenden uno o más heteroátomos, normalmente O, N o S, en lugar de uno o más átomos de carbono en el anillo y cualquier átomo de hidrógeno unido a los mismos. Tales restos heteroaromáticos de ejemplo, por ejemplo, incluyen piridina, furano, pirrol y pirimidina.

25 Los restos aromáticos pueden ser policíclicos, es decir, que comprenden dos o más anillos aromáticos condensados (incluyendo heteroaromáticos). El naftaleno y el antraceno son ejemplos de restos aromáticos policíclicos y el bencimidazol es un ejemplo de un resto heteroaromático policíclico.

30 Salvo que el contexto del presente documento sugiera específicamente otra cosa, los restos aromáticos, incluyendo los radicales y dirradicales arilo y arileno (formados formalmente por extracción de uno o dos átomos de hidrógeno de un resto aromático) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halo (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), alquilo, arilo (incluyendo heteroarilo), hidroxilo, nitro, amino, alcoxi, alquiltio, ciano, tio, formilo, éster, acilo, tioacilo, amido, carbamido y sulfonamida. De acuerdo con realizaciones particulares, los restos aromáticos en el presente documento son normalmente no sustituidos.

35 Salvo que el contexto del presente documento sugiera específicamente otra cosa, con alquilo se entiende en el presente documento un resto hidrocarbilo saturado, que puede ser de cadena lineal, cíclico o ramificado. Por alquileno se entiende un grupo alquilo a partir del cual se ha extraído formalmente un átomo de hidrógeno. Normalmente, los grupos alquilo y alquileno comprenderán de 1 a 25 átomos de carbono, más usualmente de 1 a 10 átomos de carbono, más habitualmente todavía de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo y alquileno pueden estar sustituidos, por ejemplo una vez, dos o tres veces, por ejemplo una vez, es decir, reemplazando formalmente uno o más átomos de hidrógeno del grupo. Ejemplos de tales sustituyentes son halo (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), arilo, heteroarilo, hidroxilo, nitro, amino, alcoxi, alquiltio, ciano, tio, formilo, éster, acilo, tioacilo, amido, carbamido, sulfonamido y similares. Los ejemplos de alquilo sustituido con arilo (por ejemplo, heteroarilo) (es decir, aralquilo (por ejemplo, heteroaralquilo)) incluyen CH₂-arilo (por ejemplo, bencilo) y CH₂-heteroarilo

45 Por alqueno se entiende un compuesto que comprende uno o más dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos.

Por alquino se entiende un compuesto que comprende uno o más triples enlaces carbono-carbono.

50 Por carboxi se entiende en el presente documento el grupo funcional CO₂H, que puede estar en forma desprotonada (CO₂⁻).

Por acilo y tioacilo se entienden los grupos funcionales de fórmulas -C(O)-alquilo o -C(S)-alquilo respectivamente, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente en el presente documento.

55 Por amido se entiende un grupo funcional que comprende el resto -N(H)C(=O)-;

por carbamido se entiende un grupo funcional que comprende el resto -N(H)C(=O)N(H)-;

por éster se entiende un grupo funcional que comprende el resto -OC(=O)-;

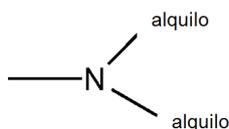
60

por sulfonamido se entiende un grupo funcional que comprende el resto $-\text{SO}_2\text{NH}-$ en el que el átomo de hidrógeno representado puede reemplazarse con alquilo o arilo.

5 Los restos alquiloxi (sinónimo de alcoxi) y alquiltio son de las fórmulas $-\text{O}-\text{alquilo}$ y $-\text{S}-\text{alquilo}$, respectivamente, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente en el presente documento.

Los restos ariloxi y ariltio son de las fórmulas $-\text{O}-\text{arilo}$ y $-\text{S}-\text{arilo}$, respectivamente, en las que arilo es como se ha definido anteriormente.

10 Los restos alquilamino y dialquilamino son de las fórmulas $-\text{N}(\text{H})-\text{alquilo}$ y



respectivamente, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente en el presente documento.

15 Por grupo amino se entiende en el presente documento un grupo de la fórmula $-\text{N}(\text{R}^x)_2$ en la que cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo o arilo, por ejemplo, un hidrocarbilo C_{1-6} insaturado no sustituido, por ejemplo, alquilo tal como metilo o etilo, o en el que los dos R^x unidos al átomo de nitrógeno N están conectados. Un ejemplo de esto es aquel por el cual $-\text{R}^x-\text{R}^x-$ forma un dirradical alquilenilo, derivado formalmente de un alcano del que se han extraído dos átomos de hidrógeno, normalmente de átomos de carbono terminales, formando así un anillo junto con el átomo de nitrógeno de la amina. Como es sabido, el dirradical en las aminas cíclicas no tiene que ser, necesariamente, puramente hidrocarbilo (la cadena de alquilenilo $-\text{R}^x-\text{R}^x-$ puede estar interrumpida por, por ejemplo, uno o más heteroátomos (por ejemplo, O, S o NR, en la que R es hidrógeno, alquilo o arilo), o incluso saturado: morfolina (en la que $-\text{R}^x-\text{R}^x-$ es $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$) es uno de tales ejemplos de un amino cíclico en el que una cadena de alquilenilo está interrumpida por oxígeno.

También se debe entender que las referencias a amino en el presente documento abarcan dentro de su ámbito los derivados cuaternizados o protonados de las aminas resultantes de los compuestos que comprenden dichos grupos amino. Se puede entender que los ejemplos de este último son sales tales como sales de hidrocioruro.

30 Los catalizadores de alquilideno rutenio de uso de acuerdo con la presente invención comprenden normalmente dos ligandos aniónicos (X^1 y X^2 en la fórmula (I)). Estos ligandos aniónicos no están particularmente limitados. Los ejemplos incluyen los descritos en la sección 7 de GC Vougioukalakis y RH Grubbs (citado anteriormente). Por ejemplo, además de los haluros usados a menudo, los ligandos aniónicos pueden ser carboxilatos o sulfonatos de alquilo o arilo, alcóxidos o arilóxidos opcionalmente en los que uno o más átomos de hidrógeno dentro de los restos alquilo o arilo de dichos ligandos se han sustituido con átomos de halógeno, especialmente flúor, por ejemplo en el que los restos alquilo o arilo de dichos ligandos han sido perfluorados (lo que significa que todos los átomos de hidrógeno del grupo hidrocarbilo R se reemplazan por flúor). Los ejemplos específicos de tales ligandos aniónicos incluyen acetato, monofluoroacetato, difluoroacetato, trifluoroacetato, propionato, perfluoropropionato, alcóxidos C_{1-6} , tales como metóxido, etóxido y *terc*-butóxido, fenóxido, perfluorofenóxido, tosilato, mesilato y triflato. En muchas realizaciones, X^1 y X^2 serán iguales. En muchas realizaciones, X^1 y X^2 serán haluro, normalmente pero no necesariamente cloruro; también pueden usarse bromuro y yoduro. En realizaciones particulares X^1 y X^2 son cada uno cloruro

45 Los ligandos P^1 y P^2 son cada uno independientemente de fórmula $\text{P}(\text{R}^1)_3$. Aunque estos ligandos pueden ser iguales o diferentes, normalmente son iguales.

50 Cualquiera o ambos de P^1 y P^2 puede ser una fosfina, fosfito, fosfinito o fosfonito. De acuerdo con la comprensión por el experto en la técnica de estas cuatro clases de compuesto que contiene fósforo, los términos tienen sus significados normales: la fosfina utilizada en el presente documento define un compuesto de fórmula $\text{P}(\text{R}^1)_3$, en la que cada R^1 es independientemente alquilo opcionalmente sustituido; o dos grupos R^1 dentro de un ligando P^1 o P^2 de fórmula $\text{P}(\text{R}^1)_3$ y el átomo de fósforo al que están unidos constituyen 9-fosfabciclononano y el tercer grupo R^1 dentro del mismo ligando es un grupo alquilo o cicloalquilo; el término fosfito usado en el presente documento define un compuesto de fórmula $\text{P}(\text{R}^1)_3$, en el cual cada R^1 es independientemente alcoxi opcionalmente sustituido; el término fosfinito utilizado en el presente documento define un compuesto de fórmula $\text{P}(\text{R}^1)_3$, en el que un grupo R^1 es alquilo opcionalmente sustituido y dos grupos R^1 son independientemente alcoxi opcionalmente sustituido; y el término fosfinito define un compuesto de fórmula $\text{P}(\text{R}^1)_3$, en el que dos grupos R^1 son independientemente alquilo opcionalmente sustituido o dos grupos R^1 dentro de un ligando P^1 o P^2 y el átomo de fósforo al que están unidos constituyen 9-fosfabciclononano y el tercer grupo R^1 dentro del mismo ligando es independientemente alcoxi opcionalmente sustituido.

Normalmente, aunque no necesariamente, cada P^1 y P^2 es una fosfina o fosfito, por ejemplo, cada P^1 y P^2 es una fosfina. En cada una de estas realizaciones, (es decir, en las que P^1 y P^2 es una fosfina, fosfito, fosfinito o fosfonito; fosfina o fosfito; o una fosfina), P^1 es normalmente igual que P^2 .

5 Normalmente, aunque no necesariamente, cada uno de los grupos R^1 discretos dentro de los ligandos P^1 y P^2 comprenden de 1 a 20 átomos de carbono. Con el término "grupos R^1 discretos" se pretende excluir la posibilidad de dos grupos R^1 dentro de un ligando P^1 o P^2 y el átomo de fósforo al que están unidos constituyen 9-fosfabciclononano y el tercer grupo R^1 dentro del mismo ligando es un grupo alquilo o cicloalquilo. Más habitualmente, al menos dos de los grupos R^1 discretos comprenden entre 5 y 10 átomos de carbono, por ejemplo, todos los grupos R^1 discretos comprenden entre 5 y 10 átomos de carbono.

El experto está muy familiarizado con los ligandos P^1 y P^2 adecuados para su uso en catalizadores de la metátesis de alquilideno rutenio. En particular, a menudo es ventajoso que al menos dos grupos R^1 sean o comprendan un grupo alquilo o cicloalquilo ramificado. De acuerdo con realizaciones particulares de la invención, P^1 y P^2 son tricloalquilfosfinas y tricloalquilfosfitos, en particular triciclopentilfosfina, triciclopentilfosfito, triciclohexilfosfina y triciclohexilfosfito. De acuerdo con muchas realizaciones de la invención, al menos un grupo $P(R^1)_3$ es, y normalmente ambos grupos $P(R^1)_3$ son, triciclohexilfosfina. A pesar de esto, sin embargo, el experto es consciente de la idoneidad de muchos otros ligandos de coordinación de fósforo adecuados para su uso con catalizadores de metátesis de alquilideno rutenio. Por ejemplo, se puede hacer referencia a tri(terc-butil)fosfina y tri(iso-propil)fosfina.

Si bien la atención se centra en la presente discusión sobre el uso de los grupos P^1 y P^2 basados en alquilo, no se debe entender que la invención esté tan limitada, la discusión en el presente documento de tales realizaciones de la invención también se aplica *mutatis mutandis* a otras realizaciones de la presente invención en las que uno o más grupos R^1 del ligando P^1 y/o P^2 puede ser arilo o ariloxi.

Con respecto a la posibilidad de dos grupos R^1 dentro de un ligando P^1 o P^2 y el átomo de fósforo al que están unidos constituyan 9-fosfabciclononano y el tercer grupo R^1 dentro del mismo ligando sea un grupo alquilo o cicloalquilo, el experto conocerá la descripción en la técnica del uso de los denominados fobanos-9-fosfabciclononanos en la catálisis de metátesis. A este respecto, se hace referencia a F Boeda et al. (J. Org. Chem., 2008, 73 (1), 259-263, M Carreira et al. (J. Am. Chem. Soc., 2009, 131 (8), 3078-3092, G S Forman et al. (J. Organomet. Chem., 2006, 691, 5513-5516) y documento WO 2007/010453 A2 (Sasol Technology (UK) Limited) y la tecnología descrita en estos documentos. De acuerdo con realizaciones particulares de la invención, uno o ambos grupos $P(R^1)_3$ pueden ser un fobano. En estos y otros ligandos P^1 y P^2 , los átomos de fósforo están en realizaciones particulares unidos adicionalmente a un alquilo, por ejemplo, un grupo cicloalquilo, por ejemplo, uno que comprende entre 4 y 20 átomos de carbono (por ejemplo, terc-butilo, sec-butilo, ciclohexilo o eicosilo). Los catalizadores de metátesis que contienen fobano están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Cytec o Umicore.

En diversas realizaciones de la invención, los grupos R^1 dentro de P^1 y P^2 están sin sustituir. Cuando un grupo R^1 está sustituido, sin embargo (incluyendo realizaciones en las que dos grupos R^1 dentro de un ligando P^1 o P^2 y el átomo de fósforo al que están unidos constituyen 9-fosfabciclononano y el tercer grupo R^1 dentro del mismo ligando es un grupo alquilo o cicloalquilo), dichos grupos R^1 pueden comprender uno o más sustituyentes con los cuales los grupos alquilo pueden estar generalmente sustituidos (véase anteriormente). A pesar de esto, un grupo puede R^1 puede, de acuerdo con realizaciones particulares, comprender uno o más sustituyentes halo; un grupo sulfonato ($-SO_3^-$), fosfato ($-OPO_3^{2-}$) o carboxilato ($-CO_2^-$); un grupo de amonio cuaternario; o un sustituyente que contiene poli(etilenglicol) (que contiene PEG).

Cuando el sustituyente de un grupo R^1 es halo, este puede ser, aunque no necesariamente, flúor. Además, en realizaciones particulares, puede efectuarse una sustitución con múltiples flúor, para proporcionar grupos R^1 perfluorados o grupos R^1 que comprenden porciones perfluoradas. Como ejemplo de esto último, se hace referencia al compuesto 421 en Vougioukalakis y RH Grubbs (citado anteriormente), y las referencias citadas en el mismo. El compuesto 421 comprende una trialquilfosfina parcialmente perfluorada en la que cada uno de los grupos de la fosfina es un resto perfluorodeciletilo. Tal como se describe, dicha sustitución de flúor puede ser ventajosa para efectuar reacciones de metátesis en mezclas de disolventes tanto monofásicas como bifásicas (por ejemplo, en mezclas de disolventes que contienen diclorometano y diclorometano/flúor) con velocidades de reacción mejoradas cuando se llevan a cabo reacciones de metátesis en tales mezclas de disolventes bifásicas.

Cuando un sustituyente de un grupo R^1 es un grupo de amonio cuaternario, este puede ser normalmente un grupo de la fórmula $N+(R^2)_3(X^3)$, en la que cada R^2 es alquilo o arilo, normalmente alquilo; y X^3 es cualquier anión conveniente. Sin embargo, tal sustitución de R^1 no está tan limitada y el experto será consciente de la posibilidad de sustituir R^1 con restos de amonio cuaternario más estructuralmente complicados, tales como cationes de imidazolio y pirrolidinio ligados a alquilenos o alquilenoxi.

Cuando un sustituyente de un grupo R^1 es un sustituyente que contiene PEG, en el que PEG comprende una pluralidad, por ejemplo, de 2 a 2000, unidades consecutivas de $-CH_2CH_2O-$, normalmente solo uno de P^1 y P^2 estará sustituido de este modo.

Los catalizadores que comprenden grupos sulfonato ($-\text{SO}_3^-$), fosfato ($-\text{OPO}_3^{2-}$), carboxilato ($-\text{CO}_2^-$) o amonio cuaternario o sustituyentes que contienen PEG pueden ser ventajosos, tal como se conoce en la materia, al permitir que las metátesis se efectúen en agua y/o disolventes próticos, tales como alcoholes (por ejemplo alcoholes C_{1-6} tales como metanol o etanol), o combinaciones de tales disolventes o mezclas de otros disolventes con otros disolventes con los que estos disolventes o mezclas de disolventes son miscibles, por ejemplo, dimetilformamida (DMF) y dimetilsulfóxido (DMSO). Los catalizadores que comprenden grupos sulfonato ($-\text{SO}_3^-$), fosfato ($-\text{OPO}_3^{2-}$), carboxilato ($-\text{CO}_2^-$) o amonio cuaternario también se pueden usar para llevar a cabo la catálisis de metátesis en líquidos iónicos, como se describe con mayor detalle a continuación. La introducción de cada uno de estos sustituyentes en los grupos R^1 están dentro de la capacidad de los expertos en la materia y, a este respecto, se hace referencia a la tecnología descrita en la sección 9 del artículo de GC Vougioukalakis y RH Grubbs (*supra*), y las referencias citadas en dicho documento. El experto comprenderá que la enseñanza en esta referencia (en relación con la sustitución de catalizadores que contienen NHC, tanto en los propios ligandos de NHC como en otras partes de los catalizadores de metátesis de alquilideno rutenio, puede aplicarse *mutatis mutandis* a ligandos que contienen fósforo de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, se describe en el documento WO 01/46096 (Sasol Technology (Pty) Ltd) un catalizador de la metátesis de alquilideno rutenio que comprende dos ligandos de dicitclohexil((trimetilamonio)etil)fosfina que tienen solubilidad tanto en agua como en metanol.

Cuando el sustituyente de un grupo R^1 es un grupo de amonio cuaternario, la naturaleza del contraanión (al grupo de amonio cuaternario) no es de particular importancia. Se puede usar cualquier anión conveniente. Los aniones halogenados tales como los aniones cloruro son típicos, aunque el experto será capaz de identificar otros aniones adecuados sin dificultad.

Mientras que la sustitución con un grupo sulfonato, fosfato o carboxilato es ventajosa en el contexto de llevar a cabo reacciones de metátesis en soluciones que comprenden agua y/o disolventes próticos, tal como se ha tratado anteriormente, en el que la identidad del contracatión a estos grupos no es de particular importancia, y puede ser, por ejemplo, un catión alcalino o alcalinotérreo (tal como, Na^+ , Li^+ , K^+ o Ca^{2+} , por ejemplo, la introducción de tales sustituyentes también ofrece la posibilidad de llevar a cabo reacciones de metátesis en líquidos iónicos, en particular con el grupo es sulfonato.

El grupo alquilideno (= A en la fórmula (I)) puede ser cualquier grupo alquilideno adecuado para su uso en metátesis catalizada por rutenio. El experto conoce una gran cantidad de información con respecto a las diversas posibilidades para el grupo alquilideno, así como los métodos para fabricar dichos catalizadores que contienen alquilideno. A este respecto, se hace referencia una vez más a G C Vougioukalakis y R H Grubbs (*supra*), así como a P Schwab et al. (J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 100-110) y P Schwab et al. (Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1995, 34, 2039-2041) y la descripción a lo largo de estas publicaciones de diversas posibilidades para el grupo alquilideno en catalizadores de este tipo, incluyendo las variantes expresamente descritas en la sección 5 de Vougioukalakis y Grubbs. Normalmente, el grupo alquilideno se puede definir como un resto de fórmula = CR^yR^z , en la que "=" C" indica la unión con el ion rutenio. Uno de R^y y R^z puede ser hidrógeno y uno o los dos de R^y y R^z puede ser alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, carboxialquilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi o alcoxicarbonilo, o R^y y R^z juntos forman un resto cíclico o bicíclico saturado, insaturado o aromático. Los expertos en la materia reconocerán que, cuando R^y y R^z junto forman un resto bicíclico, este abarca los alquilidenos de indenilideno indicados por primera vez por Nolan *et al.* in 1999, y que a menudo se usan en la catálisis de la metátesis contemporánea, en particular los 3-fenil-1H-inden-1-ilidenos. De acuerdo con realizaciones particulares, el grupo alquilideno puede ser indenilideno, por ejemplo un indenilideno sustituido con arilo, por ejemplo fenilo, por ejemplo, 3-fenil-1H-inden-1-ilideno. Sin embargo, la invención no debe considerarse que esté tan limitada. Por ejemplo, el grupo alquilideno puede abarcar restos de fórmula = CR^yR^z , en la que R^y es hidrógeno, alquilo o arilo y R^z es alquilo, alquenilo o arilo, más particularmente en la que R^z es fenilo o vinilo, no sustituido o sustituido con halo, nitro, amino (por ejemplo, dimetilamino), alquilo (por ejemplo, metilo), alcoxi (por ejemplo, metoxi) y arilo (por ejemplo, fenilo). Como ejemplo, el grupo alquilideno puede ser bencilideno (el resto de fórmula = $\text{CH}(\text{Ph})$), que es el resto alquilideno en el catalizador de primera generación de Grubbs (1, citado anteriormente y otros.

Los catalizadores de alquilideno rutenio usados pueden formarse *in situ* o *ex situ*. Los catalizadores preparados *ex situ* a menudo se denominan en la técnica como bien definidos. "Bien definido" significa, como entienden los expertos en la materia, y se entiende en el presente documento, un complejo que se prepara *ex situ*, y, por lo tanto, es susceptible de caracterización (es decir, definición). En otras palabras, el uso de un complejo bien definido significa que el entorno, por ejemplo, un recipiente de reacción, en el que el (los) sustrato (s) para la reacción de etenolisis se ponen en contacto con el catalizador de fórmula (I), se carga un catalizador de metal de transición formado de fórmula (I), en lugar de precursores de tales complejos de metales de transición formados *in situ*.

Como alternativa, como es sabido, el catalizador de fórmula (I) puede formarse *in situ*. Se hace referencia a este respecto, por ejemplo, a P O Nubel y C L Hunt (J. Molec. Catal. A: Chemical, 1999, 145:1-2), 323-327) y a la patente de Estados Unidos n.º 6.159.890, que describen los sistemas catalíticos a partir de los cuales se pueden generar especies catalíticamente activas *in situ*. Como se describe en estas publicaciones, una fuente para el ion rutenio en el catalizador de metátesis, así como las fuentes de los ligandos neutros deseados (que, de acuerdo con la presente invención, pueden ser los ligandos P^1 y P^2 que coordinan el fósforo descritos en el presente documento), ligandos aniónicos y, para el grupo alquilideno, se ponen en contacto. En dichas realizaciones *in situ*, el método de la

invención normalmente implicará reunir estos componentes en un entorno, por ejemplo, un recipiente de reacción, en el que los sustratos para la reacción de metátesis deben ponerse en contacto.

5 La fuente del ion rutenio es normalmente una sal inorgánica, tal como haluro de rutenio, por ejemplo, cloruro, por ejemplo, cloruro de rutenio (III), opcionalmente como un hidrato del mismo. Ventajosamente, tales sales también proporcionan ligandos aniónicos X^1 y X^2 , es decir, cuando estos ligandos son los iones haluro del haluro de rutenio. Como alternativa, se pueden introducir por separado.

10 La fuente del alquilideno A puede ser un alcohol. Por ejemplo, cuando el alquilideno es 3-fenil-1H-inden-1-ilideno, esto puede hacerse mediante una reacción entre una fuente para el ion de rutenio (II) dentro del catalizador de fórmula (I) y 1,1-difenil-2-propin-1-ol. El experto sabe cómo hacer complejos de indenilideno de rutenio (véase, por ejemplo, F Boeda et al. (Chem. Commun., 2008, 2726-2740).

15 La fuente del ion rutenio es normalmente una sal inorgánica, tal como haluro de rutenio, por ejemplo, cloruro, por ejemplo, cloruro de rutenio (III), opcionalmente como un hidrato del mismo. Ventajosamente, tales sales también proporcionan ligandos aniónicos X^1 y X^2 , es decir, cuando estos ligandos son los iones haluro del haluro de rutenio. Como alternativa, se pueden introducir por separado.

20 Mientras que es posible hacer catalizadores de fórmula (I) in situ, esto no es del todo esencial, la síntesis de catalizadores de alquilideno rutenio bien definidos para su uso en la presente invención, incluyendo los de fórmula (I), están a disposición del experto en la materia. Además, tales catalizadores están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Umicore AG & Co. KG, Alemania, y otros proveedores de catalizadores de metátesis con los que el experto está muy familiarizado. Los ejemplos específicos de catalizadores incluyen los catalizadores de primera generación dicloro(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)bis (triciclohexilfosfina)rutenio (II) y (3-fenil-1H-inden-1-ilideno)bis(isobutilfobano)rutenio (II), comercializado como M1 y M1-, respectivamente por Umicore.

Ahora se hace mención de la naturaleza del sustrato de monoalqueno para la reacción de etenolisis y de la reacción de la etenolisis en sí misma

30 Por reacción de etenolisis se entiende, tal como entienden los expertos en la materia, una reacción de metátesis entre etileno y un alqueno interno. Por alqueno interno se entiende que ninguno de los átomos de carbono del doble enlace carbono-carbono del alqueno tiene dos átomos de hidrógeno unidos a él. Los alquenos internos que se someten a etenolisis de acuerdo con la presente invención son monoalquenos, lo que significa que solo hay un doble enlace alquénico carbono-carbono en tales compuestos.

35 De acuerdo con realizaciones particulares, el sustrato de monoalqueno para la reacción de etenolisis está localizado dentro de una cadena de hidrocarbilo, opcionalmente interrumpida con grupos éter, éster, amida o amina, que comprende de aproximadamente 4 a aproximadamente 100, por ejemplo, de aproximadamente 8 a aproximadamente 30 átomos de carbono. La cadena de hidrocarbilo opcionalmente interrumpida puede estar opcionalmente sustituida. En muchas realizaciones, sin embargo, está sin sustituir. En muchas de estas realizaciones, tampoco está interrumpida, es decir, es una cadena de hidrocarbilo que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno.

45 De acuerdo con realizaciones particulares, cada átomo de carbono del doble enlace carbono-carbono del monoalqueno está unido a un grupo hidrocarbilo normalmente sin ramificar, opcionalmente interrumpido, cuyos átomos de carbono están opcionalmente interrumpidos con grupos éter, éster, amida o amina, cada uno de cuyos grupos comprenden entre 1 y aproximadamente 25, más normalmente entre aproximadamente 1 y 10 átomos, del primer átomo del grupo hidrocarbilo unido al enlace carbono-carbono y su átomo de carbono terminal. Estos grupos hidrocarbilo opcionalmente interrumpidos pueden estar opcionalmente sustituidos. En algunas realizaciones, sin embargo, están sin sustituir. En otras realizaciones, uno está sustituido y uno no. En muchas de estas realizaciones, ninguno está interrumpido, siendo un grupo hidrocarbilo un grupo hidrocarbilo no sustituido ininterrumpido y el otro un grupo hidrocarbilo sustituido ininterrumpido.

50 De acuerdo con realizaciones particulares de la invención, el doble enlace carbono-carbono del monoalqueno es un doble enlace carbono-carbono disustituido (es decir, tiene la fórmula $-CH=CH-$). De acuerdo con estas y otras realizaciones de la invención, cada átomo de carbono del doble enlace carbono-carbono está unido a un resto alqueno o alquilo, cada uno de los cuales comprende independientemente de 2 a 7 átomos de carbono. Por ejemplo, el doble enlace carbono-carbono puede estar flanqueado en ambos lados por dos restos de etileno ($-CH_2CH_2-$), por dos restos de propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$) o por un resto de propileno y un resto de etileno.

60 De acuerdo con realizaciones particulares de la invención, el monoalqueno es un ácido graso monoinsaturado opcionalmente esterificado, por ejemplo un ácido graso que comprende de 4 a 28 átomos de carbono. Como es sabido, un ácido graso es un miembro de la serie de ácidos carboxílicos de cadena abierta, incluidos los que se encuentran como ésteres en grasas y aceites. Un ácido graso monoinsaturado se puede considerar como un ácido carboxílico que comprende un grupo alqueno que tiene un doble enlace carbono-carbono. La mayoría de los ácidos grasos de origen natural, entendiéndose que los ácidos grasos no necesitan ser de origen natural, comprenden un número par de átomos de carbono.

De acuerdo con realizaciones particulares de la invención, el ácido graso monoinsaturado comprende de 14 a 18 átomos de carbono. El doble enlace carbono-carbono de estos y otros ácidos grasos monoinsaturados puede ser un enlace C = C *cis* o *trans*. De acuerdo con realizaciones particulares, el doble enlace carbono-carbono del ácido graso es un enlace C = C *trans*. Los ejemplos de sustratos monoalqueno para la etenolisis pueden seleccionarse del grupo que consiste en ácido oleico, ácido sapiénico, ácido palmitoleico, ácido miristoleico o ácido erúcido, y ésteres de los mismos. De acuerdo con realizaciones particulares de la invención, el sustrato de monoalqueno es ácido oleico o un éster del mismo.

Cuando se hace referencia a ésteres de ácidos carboxílicos en el presente documento, en particular ésteres de ácidos grasos monoinsaturados, estos ésteres pueden ser ésteres de alquilo o arilo. Los restos alcoxi o ariloxi en estos ésteres alquílicos o arílicos pueden estar sustituidos o no sustituidos. De acuerdo con realizaciones particulares, estos grupos alquilo o arilo no están sustituidos. De acuerdo con realizaciones más particulares, el éster puede ser un éster fenílico o un éster alquílico. De acuerdo con realizaciones aún más particulares, el éster de alquilo es un éster de alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo, etilo o n- o iso-propilo.

De acuerdo con una realización específica, el monoalqueno es oleato de metilo, cuya etenolisis proporciona dos productos químicos industrialmente importantes: 1-deceno y 9-decenoato de metilo. Se pueden proporcionar otras materias primas comercialmente relevantes mediante etenolisis de otros ácidos grasos monoinsaturados, incluyendo los descritos en el presente documento, y otros monoalquenos internos.

De acuerdo con realizaciones adicionales, el doble enlace carbono-carbono del monoalqueno está atado a un resto aromático. Por "atado" se entiende que el doble enlace carbono-carbono está conectado a un átomo del anillo del resto aromático, análogamente al doble enlace carbono-carbono en un ácido graso monoinsaturado que está atado al ácido carboxílico del mismo. El resto aromático puede ser monocíclico o policíclico. De acuerdo con realizaciones particulares, el resto aromático es un resto aromático monocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

De acuerdo con realizaciones particulares, el resto aromático puede ser un alcohol aromático. De acuerdo con dichas realizaciones, el doble enlace carbono-carbono puede estar atado al mismo anillo al que está unido el grupo hidroxilo del alcohol aromático, o a un anillo fusionado al mismo. El doble enlace carbono-carbono puede, en algunas realizaciones, estar directamente unido al átomo del anillo del alcohol aromático. Normalmente, sin embargo, está conectado al átomo del anillo del alcohol aromático mediante un hidrocarbilo normalmente de cadena lineal, opcionalmente interrumpida con grupos éter, éster, amida o amina, en los que entre 1 y aproximadamente 25, más normalmente entre aproximadamente 1 y 10 átomos, separan el doble enlace carbono-carbono del anillo aromático. La cadena de hidrocarbilo opcionalmente interrumpida puede estar opcionalmente sustituida. En muchas realizaciones, sin embargo, está sin sustituir. En muchas de estas realizaciones, tampoco está interrumpida, es decir, es una cadena de hidrocarbilo. En realizaciones particulares, dicha cadena de hidrocarbilo ininterrumpida no sustituida es una cadena de alquileo que comprende entre 1 y aproximadamente 25, más normalmente entre aproximadamente 1 y 10, átomos de carbono entre el doble enlace carbono-carbono y el átomo del anillo del alcohol aromático al que la cadena de hidrocarbilo está unida.

En las realizaciones de la invención en las que el doble enlace carbono-carbono del monoalqueno está atado a un ácido carboxílico o un resto aromático, el átomo de carbono del doble enlace carbono-carbono que no está atado está conectado a un grupo hidrocarbilo normalmente no ramificado, cuyos átomos de carbono están opcionalmente interrumpidos con grupos éter, éster, amida o amina, que comprenden entre 1 y aproximadamente 25, más normalmente entre aproximadamente 1 y 10 átomos, desde el primer átomo del grupo hidrocarbilo unido al enlace carbono-carbono y su átomo de carbono terminal. Este grupo hidrocarbilo opcionalmente interrumpido puede estar opcionalmente sustituido. En muchas realizaciones, sin embargo, está sin sustituir. En muchas de estas realizaciones, tampoco está interrumpida, es decir, es un grupo hidrocarbilo que consiste en átomos de carbono e hidrógeno. En realizaciones particulares, dicho grupo hidrocarbilo no sustituido ininterrumpido comprende entre 1 y aproximadamente 25, más normalmente entre aproximadamente 1 y 10, átomos de carbono.

De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, el monoalqueno puede ser un cicloalqueno, por ejemplo, cicloalqueno C₆₋₁₀, por ejemplo, ciclohexeno o cicloocteno.

Por "alcohol aromático" se entiende en el presente documento un compuesto de fórmula R³OH en la que R³, al que está unido el grupo hidroxilo, es un anillo aromático. Como se ha indicado anteriormente, el término aromático abarca dentro de su alcance heteroaromático. El complemento de heteroaromático, para hacer referirse a compuestos aromáticos que no comprenden ningún heteroátomo en el anillo aromático, es para hacer referencia a hidrocarburos aromáticos. Debe observarse que el uso de este término no excluye la posibilidad de que tales compuestos aromáticos estén sustituidos con sustituyentes que contienen heteroátomos. Normalmente, R³ es un hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido, lo que significa que el hidrocarburo aromático puede comprender uno o más sustituyentes adicionales por encima del resto que contiene alqueno y el grupo hidroxilo.

El anillo aromático al que está unido el grupo hidroxilo del alcohol aromático puede ser un monociclo, es decir, en el que el anillo aromático al que está fusionado el grupo hidroxilo no está fusionado con ningún otro anillo. Como

5 alternativa, este anillo aromático puede ser parte de un sistema policíclico, es decir, en el que está fusionado con uno o más anillos aromáticos (incluidos heteroaromáticos) o no aromáticos. Naftaleno, antraceno y fenantreno son ejemplos de hidrocarburos policíclicos completamente aromáticos (un biciclo y dos triciclos, respectivamente), y el bencimidazol es un ejemplo de un compuesto heteroaromático policíclico completamente aromático. El 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno es un ejemplo de un compuesto que comprende un anillo aromático fusionado a un anillo no aromático.

10 Normalmente, cuando el anillo aromático portador de hidroxilo es parte de un sistema policíclico, este será un sistema totalmente aromático. Los ejemplos de tales alcoholes aromáticos incluyen, por ejemplo, naftol (1- o 2-) y fenantrol (por ejemplo, 9-fenantrol).

15 Aunque el anillo aromático sustituido con hidroxilo del alcohol aromático puede ser parte de un sistema policíclico, en muchas realizaciones el alcohol aromático es monocíclico, es decir, el anillo aromático sustituido con hidroxilo no está fusionado con otro anillo. Dentro de estas realizaciones de la invención, el anillo aromático sustituido con hidroxilo puede ser un fenol.

20 El alcohol aromático puede estar sujeto a sustitución adicional (es decir, por encima y por encima del sustituyente que contiene C = C). Dichos sustituyentes pueden ser, por ejemplo, los mencionados anteriormente con los que pueden estar sustituidos los restos aromáticos, por ejemplo halo, alquilo, arilo, hidroxilo, nitro, amino, alcoxi, ciano, formilo, éster, acilo, amido, carbamido y sulfonamida. Por ejemplo, el alcohol aromático puede ser un diol aromático o un ácido hidroxibenzoico.

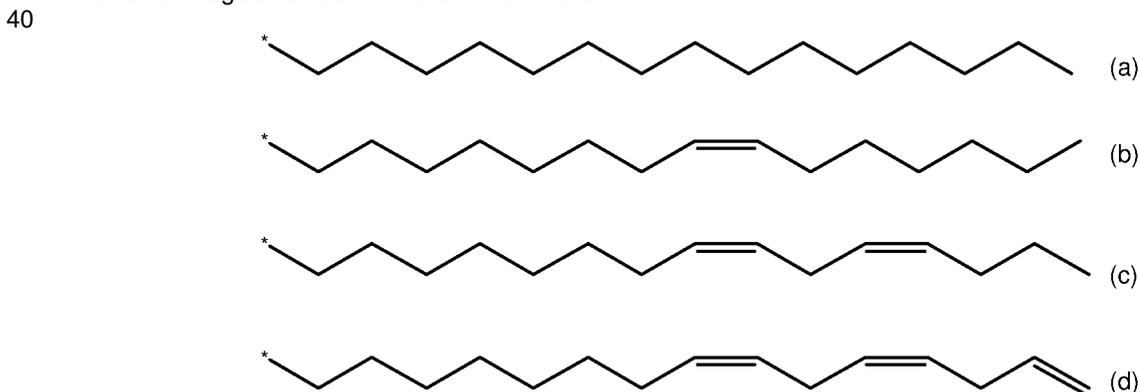
25 De acuerdo con una realización particular de la invención, la etanolisis puede ser de un componente específico de cardanol, un material que se encuentra en el líquido de cáscara de anacardo (CNSL), el subproducto de la industria de procesamiento de anacardos, que está disponible en una cantidad de aproximadamente 300.000 - 600.000 toneladas por año en todo el mundo y que tiene tan pocos usos que generalmente se considera una corriente de desechos.

30 El CNSL comprende predominantemente cuatro compuestos fenólicos, tres de los cuales predominan, cuyas proporciones varían en la naturaleza y también dependen del método por el cual se extrae el CNSL de las cáscaras de los anacardos. Las composiciones típicas de CNSL (con las cifras que son porcentajes molares) obtenidas por extracción con disolvente o por tueste se indican en la Tabla A a continuación:

Componente	Ácido anacárdico (1)	Cardanol (2)	Cardol (3)	2-Metilcardol (4)
extracción con disolvente	65	10	15	Rastros
Tueste	10	85	3	2

35 (Leyenda de la tabla A al dorso)

Tabla A: Composición típica de CNSL obtenida por extracción con disolvente o por tueste. R es una cadena de hidrocarbilo de C₁₅ con de 1 a 3 dobles enlaces, "*" indica el extremo del enlace a través del cual las cadenas -R de hidrocarbilo siguientes se unen al anillo aromático:



se entenderá a partir de la numeración (1)-(4) y las letras (a)-(d) empleadas en la Tabla A que el compuesto 2b, por ejemplo, denota el componente monoalqueno de cardanol y el compuesto 2 denota cardanol, es decir, la mezcla de compuestos.

5 La extracción con disolvente de los frutos secos proporciona predominantemente ácido anacárdico, mientras que el tueste de los frutos secos proporciona principalmente cardanol (2), debido a la descarboxilación del ácido anacárdico al calentar. Como puede apreciarse a partir de la Tabla A, los cuatro componentes tienen una cadena lineal de quince carbonos en la posición meta respecto al grupo fenólico con un grado variable de saturación, que depende del origen de los anacardos.²⁻⁴

10 El ácido anacárdico (1) se puede aislar del CNSL por precipitación con hidróxido de calcio. La separación y acidificación del anacardato de calcio da el ácido puro 1, que puede transformarse en cardanol (2) calentando hasta 200 °C.⁵ La purificación adicional por destilación al vacío da cardanol puro (2) sin alteración de la cadena lateral. Su versatilidad como material de partida renovable surge de su estructura. Debido al grupo fenol y la cadena lateral insaturada en la posición meta, puede modificarse fácilmente a productos químicos valiosos mediante la introducción de nuevas funcionalidades, de ahí la discusión particular en el presente documento del doble enlace carbono-carbono del monoalqueno sujeto a etenolisis de acuerdo con la presente invención está unida a un resto aromático, en particular un alcohol aromático.

20 Se conocen varias aplicaciones de cardanol (2) o CNSL. Por ejemplo, la síntesis de derivados de biscardanol como monómeros, aditivos en recubrimientos superficiales y resinas⁶ y la síntesis de sulfato de cardanol sodio como detergentes.⁷ 2 también se puede funcionalizar a sus éteres correspondientes, que se han usado como aditivos de polímeros⁸ o en nanofibras.⁹ No obstante, la transformación selectiva catalizada homogénea de cardanol (2) en intermedios valiosos se describe muy raramente y solo existen algunos ejemplos como la metátesis de doble enlace de cardanol (2).^{6, 9} Debido a su cadena lateral insaturada, la metátesis es una herramienta atractiva para funcionalizar 2 a productos intermedios de mayor valor añadido. Vasapallo *et al.* revisaron la transformación de cardanol 2 en nuevos productos químicos finos, así como a nuevos materiales funcionales híbridos, tales como cardanol porfirinas, cardanol ftalocianinas y cardanol fullerenos mediante metátesis de olefinas.⁹ Sin embargo, no se han informado aplicaciones de los materiales recién sintetizados.

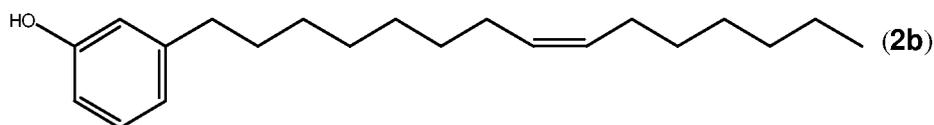
30 Por lo tanto, es de particular interés convertir cardanol (2) selectivamente en productos intermedios, que pueden usarse directamente como sustitutos en la cadena de valor añadido. Por ejemplo, los productos de etenolisis de cardanol monoeno (2b) son 3-non-8-enilfenol (4) y 1-octeno (6), cada uno de los cuales es un producto potencialmente importante. 1-Octeno 6, se usa principalmente como un comonómero para polietileno y 3-nonilfenol tiene el potencial para reemplazar el 4-nonilfenol, que es un excelente detergente a través de la etoxilación, pero ha sido prohibido en Europa debido a sus propiedades de alteración endocrina.^{12, 13}

40 En la sección experimental a continuación, se describe un estudio detallado de la etenolisis selectiva de cardanol (2). Inesperadamente, los catalizadores de primera generación en particular dan selectividades muy altas para los productos deseados y conversiones muy altas. También se indican estudios de estrogenicidad en 3-nonil fenol, que muestran que es 2 órdenes de magnitud menos estrogénico que 4-nonilfenol.

45 Como se trata en J A Mmongoyo et al. (citado anteriormente), el cardanol se usa generalmente en la técnica y se usa en el mismo sentido en el presente documento, para hacer referencia a una composición que comprende una mezcla de compuestos en los que la cadena R de hidrocarbilo varía en su grado de insaturación, como se indica en la Tabla A anterior. Asimismo, los otros componentes del CNSL, ácido anacárdico, cardol y 2-metilcardol también se usan para referirse a mezclas de compuestos en los que la cadena de hidrocarbilo R de la Tabla A varía en su grado de insaturación

50 La versatilidad de los componentes del CNSL, incluyendo, pero sin limitación, cardanol, como materiales de partida en síntesis surge de su estructura y, entre otras reacciones, J A Mmongoyo et al. tratan, la metátesis cruzada entre etileno y los componentes insaturados dentro de cardanol puede usarse para proporcionar 1-octeno y 3-non-8-enilfenol.

55 De acuerdo con realizaciones particulares de la invención, el método comprende poner en contacto el componente monoalqueno de cardanol:



60 con un alquilideno rutenio alqueno u otro catalizador de metátesis descrito en el presente documento. De acuerdo con realizaciones particulares, el método comprende poner en contacto este monoalqueno con un catalizador de metátesis de alquilideno rutenio alqueno. De este modo, la invención permite la preparación de 1-octeno y 3-non-8-

enilfenol. Se entenderá a partir de la discusión anterior que el último de estos se puede usar como un posible precursor de detergente.

5 El componente monoalqueno de cardanol, que puede, por ejemplo, prepararse mediante hidrogenación de transferencia selectiva usando $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, tal como se describe por Perdriau et al. (S. Perdriau, S. Harder, H. J. Heeres y J. G. de Vries, Chem-SusChem, 5, 2427 (2012)), que informan sobre la hidrogenación de transferencia selectiva de cardanol a su componente monoinsaturado. La hidrogenación de transferencia da acceso a monoeno de cardanol casi puro, aunque se produce cierta isomerización de doble enlace durante la reacción de hidrogenación de transferencia.

10 De acuerdo con realizaciones particulares, cuando se prepara un 3-non-8-enilfenol, por ejemplo, 3-non-8-enilfenol, esto puede estar opcionalmente sujeto a la hidrogenación del doble enlace carbono-carbono, por lo que proporcionar un 3-nonilfenol y, además, etoxilación del fenol para proporcionar un etoxi-3-nonilfenol u oligoetoxi-3-nonilfenol, en el que el fenolhidroxilo se reemplaza con $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, en el que n es un número entero de entre 1 y 20, normalmente entre 3 y 15, por ejemplo 9. Los métodos adecuados de hidrogenación y etoxilación están dentro de la capacidad de los expertos en la técnica. Antes de la hidrogenación, el 3-non-8-enilfenol puede someterse a purificación opcional de otros componentes (por ejemplo, ciclohexadieno u otro dieno y/o 1-octeno) resultante de la reacción de etenolisis mediante lo cual se prepara, de acuerdo con el conocimiento normal del experto en la técnica. Asimismo, el 1-octeno puede someterse fácilmente a una purificación opcional de otros componentes (por ejemplo, ciclohexadieno u otro dieno y/o 3-non-8-enilfenol) resultantes de la reacción de etenolisis mediante la cual se prepara.

25 Un rasgo característico de la presente invención es la presencia del dieno durante la etenolisis del monoalqueno. En particular, de acuerdo con el método del primer aspecto de la invención, el dieno se introduce en el recipiente de reacción en el que se lleva a cabo la reacción de etenolisis. En general, al menos el monoalqueno y el etileno también se introducen en el recipiente de reacción en el que se lleva a cabo la reacción de etenolisis. Por "introducirse" se entiende explícitamente que el material en cuestión se transfiere desde el exterior del recipiente de reacción al interior del recipiente de reacción en el que tiene lugar la reacción de etenolisis. En otras palabras, el dieno u otro material que se introduce en el recipiente de reacción, no se genera *in situ*. A partir de la discusión anterior, se entenderá que, de acuerdo con algunas realizaciones, el catalizador de etenolisis se introduce en el recipiente de reacción. De acuerdo con otras realizaciones, se genera *in situ*.

35 El dieno usado no tiene que estar particularmente limitado, siempre que, por supuesto, comprenda dos dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos. Normalmente, sin embargo, será un dieno de hidrocarbilo, es decir, un dieno que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que comprende normalmente de 4 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 6 a 8 átomos de carbono. De acuerdo con estas y otras realizaciones de la invención, el dieno puede ser cíclico. De acuerdo con realizaciones más específicas, el dieno puede seleccionarse del grupo que consiste en 1,4-ciclohexadieno, 1,4-hexadieno, 1,5-ciclooctadieno y 1,7-ciclooctadieno. De acuerdo con realizaciones específicas, el dieno es 1,4-ciclohexadieno.

40 El experto en la técnica podrá determinar sin carga excesiva cantidades apropiadas de dieno para introducir cualquier reacción de etenolisis dada. Por ejemplo, las cantidades típicas están en el intervalo de 0,01 a 1 equivalentes molares con respecto al monoalqueno, por ejemplo entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,5 equivalentes molares.

45 Se entenderá que la introducción de un dieno en un recipiente de reacción en el que cardanol (es decir, la mezcla 2) está sujeto a una etenolisis que constituye una realización de la invención.

50 Las condiciones generales para efectuar reacciones de etenolisis son bien conocidas y se describe un procedimiento ilustrativo en los ejemplos a continuación. Normalmente, las reacciones se llevarán a cabo a temperaturas que varían de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 100 °C, por ejemplo, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 70 °C, dependiendo del disolvente y otros factores, durante aproximadamente 5 minutos y 24 horas, normalmente entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 8 horas. (Sin embargo, se apreciará que la etenolisis se puede llevar a cabo a temperaturas más altas, por ejemplo cuando se usan líquidos iónicos como disolventes (véase más adelante). Cuando se llevan a cabo reacciones de etenolisis, normalmente se usan reactores presurizados, tales como tubos o frascos de Fisher-Porter para autoclave, la presión a la que se realiza la reacción generalmente está en el intervalo de aproximadamente 1 bar (100 kPa) a aproximadamente 100 bar (10.000 kPa), por ejemplo en el intervalo de aproximadamente 5 bar (500 kPa) a aproximadamente 15 bar (1.500 kPa).

60 Como se ha señalado anteriormente, la sustitución de los grupos P¹ y/o P² (de los catalizadores de alquilideno rutenio relevantes descritos en el presente documento) con un resto cargado o que contiene PEG ofrece la oportunidad de llevar a cabo las reacciones de etenolisis deseadas en agua y/o disolventes próticos. Mientras que la sustitución con un grupo sulfonato, fosfato, carboxilato o amonio es ventajosa en el contexto de llevar a cabo reacciones de etenolisis en soluciones que comprenden dichos disolventes, en los que la identidad del contracatión a estos grupos con carga negativa no es de particular importancia y puede ser, por ejemplo, un catión alcalino o

alcalinotérrico (tal como, Na⁺, Li⁺, K⁺ o Ca²⁺, por ejemplo) y la identidad del contraanión al grupo de amonio cuaternario tampoco es de particular importancia, y puede ser, por ejemplo, un anión halogenuro (tal como Cl⁻, por ejemplo), la introducción de dichos sustituyentes también ofrece la posibilidad de llevar a cabo reacciones de etenolisis en líquidos iónicos.

5 En los últimos años se ha encontrado que los líquidos iónicos son útiles en una amplia variedad de aplicaciones de síntesis. Estos líquidos pueden ser ventajosos para su uso como disolventes o como otros tipos de medios de reacción en fase líquida continua (como se analizará más adelante) a causa de su estabilidad térmica, inflamabilidad y falta de volatilidad. La naturaleza de los líquidos iónicos es bien conocida por los expertos en la técnica. En
10 términos generales, un líquido iónico es sal, pero uno en el que los iones están insuficientemente coordinados para que el compuesto sea distinto de un líquido por debajo de 150 °C, más habitualmente por debajo de 100 °C y en algunas realizaciones incluso a temperatura ambiente, los denominados líquidos iónicos a temperatura ambiente. En otras palabras, los líquidos iónicos son sales que forman líquidos estables a temperaturas inferiores a 150 °C o inferiores. No existen limitaciones particulares en cuanto a los tipos específicos de líquidos iónicos que pueden usarse como disolventes para la etenolisis de acuerdo con la presente invención. Se pueden usar uno o más líquidos
15 iónicos. Tal como se entenderá fácilmente, una de las ventajas específicas que usan líquidos iónicos es la eliminación de la necesidad de tener un condensador para lograr un entorno líquido a alta temperatura en el que pueda realizarse el método de la presente invención. Los líquidos iónicos, con una presión de vapor inherentemente baja, permiten el mantenimiento de la temperatura constante que se debe alcanzar en el transcurso del método de la invención, en contraste con las presiones de vapor significativas de los disolventes de alto punto de ebullición usados normalmente en la técnica anterior. Tales disolventes provocan, inevitablemente, una disminución de la temperatura de un recipiente de reacción cuando el disolvente se condensa de nuevo. Los líquidos iónicos, por lo tanto, permiten no solo una temperatura ventajosamente elevada, sino que permiten que se mantenga una temperatura más homogénea durante toda la reacción. Normalmente, los líquidos iónicos tienen una presión de
20 vapor nula o insignificante.

Los cationes orgánicos que pueden estar presentes en líquidos iónicos pueden incluir, por ejemplo, cationes de amonio cuaternario, fosfonio, heteroaromático, imidazolio y pirrolidinio. Los contraaniones presentes en los líquidos iónicos tampoco están particularmente limitados. Por ejemplo, los aniones adecuados incluyen haluro (por ejemplo, cloruro o bromuro), nitrato, sulfato, hexafluorofosfato, tetrafluoroborato, bis(trifluorometilsulfonil)imida, estando el anión bis(trifluorometilsulfonil)imida abreviado en el presente documento como [NTf₂]; en ocasiones también se conoce como aniones N[Tf]₂ o [Tf]₂N). Otros serán evidentes para los expertos en la materia.

Los líquidos iónicos que se pueden usar incluyen bis(trifluorometilsulfonil)imida de 1-alkil-3-metilimidazolio, hexafluorofosfato de 1-alkil-3-metilimidazolio, lactato de 1,1,3,3-tetraalkilguanidinio, tetrafluoroborato de alkilpiridinio, tetrafluoroborato de 1-alkil-3-alkilimidazolio, bis(trifluorometil sulfonil)imida de 1-alkil-3-alkilimidazolio, tetrafluoroborato de 1-alkil-3-alkil-imidazolio, bis(trifluorometilsulfonil)imida de trialkil-n-tetradecilfosfonio, trifluorometanosulfonato de 1-alkil-1-alkil-pirrolidinio y líquidos iónicos funcionalizados con tiol, en los que cada alquilo es, independientemente, C₁₋₂₀, por ejemplo C₂₋₂₀ o C₂₋₁₂. Por ejemplo, los líquidos iónicos
35 pueden ser bis (trifluorometilsulfonil)imida de 1-butil-3-metilimidazolio, hexafluorofosfato de 1-n-butil-3-metilimidazolio, lactato de 1,1,3,3-tetrametilguanidinio, tetrafluoroborato de N-butilpiridinio, tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio, bis(trifluorometilsulfonil)imida de 1-etil-3-metilimidazolio tetrafluoroborato de 1-etil-3-metilimidazolio, bis(trifluorometilsulfonil)imida de tri-n-hexil-n-tetradecilfosfonio, trifluorometanosulfonato de 1-butil-1-metil-pirrolidinio, todos los anteriores, pero en los que el catión es, en cambio, 1-octil-3-metilimidazolio; y líquidos iónicos funcionalizados con tiol. Los líquidos iónicos están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Cytec Industries, Inc. y por acuerdo contractual con el Laboratorio de líquidos iónicos de la Universidad de Queens de Belfast (consulte quill.qub.ac.uk para obtener más información).

Los líquidos iónicos se pueden diseñar para ajustar sus propiedades ventajosas, tales como la estabilidad, la baja presión del vapor y la capacidad de solvatación para que sean más seguros y más ecológicos que los compuestos orgánicos volátiles convencionales. En consecuencia y debido a la posibilidad de reciclado, el uso de líquidos iónicos puede simplificar las reacciones de síntesis cuando es posible sustituir tales líquidos iónicos por disolventes convencionales.

55 Como conocen los expertos en la materia, ciertos líquidos iónicos son, a pesar de sus ventajas, susceptibles de descomposición a temperaturas elevadas (por ejemplo, superiores a 240 °C) en una atmósfera que contiene oxígeno normal. Sin embargo, dicha descomposición puede mitigarse cuando el calentamiento se realiza en una atmósfera inerte. Las atmósferas inertes adecuadas (por ejemplo, aquellas a partir de las cuales se excluye sustancialmente el oxígeno y/o la humedad) se pueden lograr por medios bien conocidos por los expertos en la técnica y se pueden proporcionar mediante el uso de purga usando argón, nitrógeno u otros gases. En determinadas realizaciones, el calentamiento de las mezclas a temperaturas de aproximadamente 100 a 150 °C se puede efectuar para eliminar cualquier oxígeno o humedad residual antes del uso posterior.

65 Cuando el método de la invención no se realiza en un líquido iónico, la reacción se puede llevar a cabo en cualquier disolvente conveniente. Pueden usarse disolventes próticos tales como alcoholes, así como disolventes apróticos, incluyendo disolventes clorados tales como diclorometano; disolventes hidrocarbonados, tales como mezclas de

hexano o tolueno según sea apropiado; u otros (por ejemplo, éteres tales como éter dietílico y tetrahidrofurano (THF); cetonas tales como acetona o butanona; y ésteres tales como acetato de etilo). De acuerdo con realizaciones particulares de la invención, el disolvente utilizado puede ser un disolvente clorado tal como diclorometano. Sin embargo, el uso de tales disolventes no es de ninguna manera obligatorio y las reacciones de etenolisis pueden practicarse igualmente con el uso de disolventes no clorados, por ejemplo, tolueno.

La selección de un solvente apropiado está dentro de la capacidad de una persona de habilidad normal. Como alternativa, como es conocido por aquellos familiarizados con la química de la metátesis, puede ser apropiado realizar reacciones de etenolisis de la invención en ausencia de disolvente. Como con muchos otros aspectos del método de la invención, el experto es capaz de establecer condiciones de reacción apropiadas dentro de su habilidad normal.

El método de la invención puede realizarse en un procesamiento discontinuo, es decir, en el que el reactivo o reactivos deseados para la reacción de metátesis se introducen en un recipiente adecuado, por ejemplo, un autoclave, en vista del uso de etileno de acuerdo con la invención.

Como alternativa, el método de la invención se puede llevar a cabo de forma no discontinua, por ejemplo de flujo continuo. Dichos métodos no discontinuos se pueden lograr disolviendo catalizadores bien definidos en líquidos iónicos, por ejemplo, en un reactor, e introducir sustrato o sustratos para la reacción de metátesis en dióxido de carbono supercrítico.

El procesamiento continuo lo describe PB Webb et al. (J. Am. Chem Soc., 2003, 125, 15,577-15,588) en relación con la hidroformilación de alquenos en sistemas bifásicos líquidos iónicos de fluido supercrítico. Sin embargo, el experto en la materia entenderá que los principios descritos en dicho documento en cuanto a la solubilidad apropiada del catalizador en el líquido iónico se pueden lograr son aplicables a la presente invención. En particular, se trata el uso de sales apropiadas de fosfinas sulfonatadas para lograr una solubilidad efectiva de los catalizadores en el líquido iónico. El experto también comprenderá que las enseñanzas de Webb et al. se puede aplicar a fosfitos, fosfonatos o fosfinatos sulfonatados, así como a fosfinas, y a fosfinas, fosfitos, fosfonatos y fosfinatos que portan restos de fosfato o carboxilato, para maximizar la solubilidad en el líquido iónico y, por lo tanto, la actividad de los catalizadores resultantes.

Otro ejemplo de procesamiento continuo, de nuevo hidroformilación, lo describen U Hintermair et al. (Dalton Trans., 2010, 39, 8501-8510). En esta publicación, los catalizadores microporosos soportados sobre sílice preparados a partir de trifenilfosfina monosulfonatada con un catión de imidazolio y un líquido iónico se describen como utilizados en la hidroformilación de flujo continuo de 1-octeno en presencia de dióxido de carbono comprimido. De este modo, el flujo continuo de dióxido de carbono casi crítico o supercrítico permitió la hidroformilación de flujo continuo y se entenderá que los mismos principios descritos en esta publicación también se pueden aplicar a las reacciones de metátesis a las que se refiere la presente invención. También se hace referencia a la descripción de metátesis de alqueno homogéneo de flujo continuo en un sistema similar (véase R Duque et al., Green Chem., 2011, 13, 1187-1195).

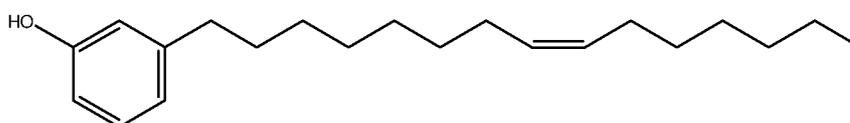
Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que, si se desea, pueden usarse métodos reconocidos de inmovilización de los catalizadores descritos en el presente documento para generar catalizadores heterogéneos que conservan las características importantes de los catalizadores de metátesis descritos en el presente documento, por ejemplo, los ligandos o catalizadores de coordinación de fósforo se pueden absorber en un soporte sólido adecuado o reaccionar con dicho soporte para formar un ligando o catalizador unido covalentemente.

Todas las publicaciones (patentes y no patentes) a las que se hace referencia en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad.

La invención puede entenderse adicionalmente con referencia a las siguientes cláusulas no limitantes:

1. Un método de etenolisis de un monoalqueno, que comprende introducir en un recipiente de reacción un monoalqueno y un dieno, y someter el monoalqueno a etenolisis en presencia de un catalizador de metátesis y del dieno.
2. El método de la cláusula 1, en el que el catalizador de metátesis es un catalizador de metátesis de alquinideno rutenio alqueno.
3. El método de la cláusula 1 o la cláusula 2 en el que el doble enlace carbono-carbono del monoalqueno es un doble enlace carbono-carbono disustituido.
4. El método de una cualquiera de las cláusulas anteriores, en el que cada átomo de carbono del doble enlace carbono-carbono está unido a un resto alquileo o alquilo, cada uno de los cuales comprende independientemente de 2 a 7 átomos de carbono.

5. El método de la cláusula 4, en el que el doble enlace carbono-carbono está flanqueado por dos restos de etileno.
- 5 6. El método de la cláusula 4, en el que el doble enlace carbono-carbono está flanqueado por dos restos de propileno.
7. El método de una cualquiera de las cláusulas anteriores, en el que el monoalqueno es un ácido graso monoinsaturado opcionalmente esterificado.
- 10 8. El método de la cláusula 7, en el que el ácido graso comprende de 4 a 28 átomos de carbono.
9. El método de la cláusula 8, en el que el ácido graso comprende de 14 a 18 átomos de carbono
- 15 10. El método de una cualquiera de las cláusulas 7 a 9, en el que el doble enlace carbono-carbono es un enlace C = C *cis*.
11. El método de una cualquiera de las cláusulas 7 a 9 en el que el doble enlace carbono-carbono es un enlace C=C *trans*.
- 20 12. El método de la cláusula 7, en la que el ácido graso se selecciona del grupo que consiste en ácido oleico, ácido sapiénico, ácido palmitoleico, ácido miristoleico o ácido erúxico.
13. El método de la cláusula 12, en el que el ácido graso es ácido oleico.
- 25 14. El método de una cualquiera de las cláusulas 7 a 13, en el que el ácido graso es esterificado
15. El método de la cláusula 14, en el que el ácido graso esterificado es un éster de alquilo, arilo o heteroarilo.
- 30 16. El método de la cláusula 15, en el que el ácido graso esterificado es un éster de alquilo.
17. El método de la cláusula 7, en el que el monoeno es oleato de metilo.
18. El método de una cualquiera de las cláusulas 1 a 6, en el que el doble enlace carbono-carbono del monoalqueno está atado a un resto aromático.
- 35 19. El método de la cláusula 18, en el que el resto aromático es un alcohol aromático
20. El método de la cláusula 19, en el que el alcohol aromático es un fenol o un naftol.
- 40 21. El método de la cláusula 19, en el que el alcohol aromático es un fenol.
22. El método de una cualquiera de las cláusulas 18 a 21, en el que el doble enlace carbono-carbono está atado al alcohol aromático mediante una cadena de hidrocarbilo opcionalmente sustituida, que opcionalmente está interrumpida con grupos éter, éster, amida o amina.
- 45 23. El método de cualquiera de las cláusulas 18 a 22, en el que el método comprende la etenolisis del líquido de la cáscara de anacardo, o uno o más componentes del mismo.
- 50 24. El método de una cualquiera de las cláusulas 18 a 23, en el que el método comprende la etenolisis de cardanol.
25. El método de la cláusula 23 en el que el método comprende la etenolisis de un componente monoeno de cardanol.
- 55 26. El método de la cláusula 23, en el que el método comprende la etenolisis de

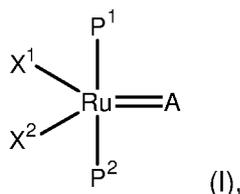


- 60 27. El método de una cualquiera de las cláusulas 23 a 26, que es un método para preparar 1-octeno.
28. El método de una cualquiera de las cláusulas 18 a 26, que es un método para preparar 3-non-8-enilfenol.

29. El método de la cláusula 28, que comprende además hidrogenar 3-non-8-enilfenol y etoxilar el 3-nonilfenol resultante para proporcionar etoxi-3-nonilfenol u oligoetoxi-3-nonilfenol, en el que el sustituyente -oligoetoxi es de fórmula $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, en el que n es un número entero de entre 1 y 20.

30. El método de una cualquiera de las cláusulas anteriores, en el que el catalizador de metátesis de alquilideno rutenio alqueno comprende dos ligandos P^1 y P^2 , que pueden ser iguales o diferentes y de fórmula $\text{P}(\text{R}^1)_3$, en la que P es un átomo de fósforo coordinado con el ion rutenio y cada R^1 es independientemente un grupo alquilo o alcoxi opcionalmente sustituido; o dos grupos R^1 dentro de un ligando P^1 o P^2 constituyen un bicicloalquilo opcionalmente sustituido.

31. El método de la cláusula 32, en el que el catalizador es de fórmula (I):



en la que:

P^1 y P^2 son como se han definido en la cláusula 30;
 X^1 y X^2 son ligandos aniónicos, que pueden ser iguales o diferentes; y
 A es un grupo alquilideno.

32. El método de la cláusula 30 o la cláusula 31 en el que cada R^1 es, independientemente, un grupo alquilo C_{5-10} , cicloalquilo C_{5-10} , alcoxi C_{5-10} o cicloalcoxi C_{5-10} ramificado opcionalmente sustituido una vez con un grupo sulfonato, fosfato carboxilato, amonio cuaternario o que contiene PEG.

33. El método de una cualquiera de las cláusulas 30 a 32, en el que cada R^1 está sin sustituir e, independientemente, un grupo alquilo C_{5-10} , cicloalquilo C_{5-10} , alcoxi C_{5-10} o cicloalcoxi C_{5-10} ramificado.

34. El método de la cláusula 32 o la cláusula 33, en el que cada R^1 es independientemente un grupo cicloalquilo C_{5-10} .

35. El método de una cualquiera de las cláusulas 30 a 34 en el que al menos uno de los ligandos P^1 y P^2 es triciclohexilfosfina.

36. El método de una cualquiera de las cláusulas 30 a 35 en el que ambos ligandos P^1 y P^2 son iguales.

37. El método de una cualquiera de las cláusulas 30 a 36, en el que el grupo alquilideno es un resto de fórmula $=\text{CR}^y\text{R}^z$ y en

cuál de R^y y R^z puede ser hidrógeno y uno R^y y R^z puede ser alquilo, alquenilo, alquinilo, aril carboxialquilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi o alcocarbonilo, o R^y y R^z juntos forman un resto cíclico o bicíclico saturado, insaturado o aromático.

38. El método de la cláusula 37 en el que R^y es hidrógeno, alquilo o arilo y R^z es alquilo, alquenilo o arilo

39. El método de la cláusula 37, en el que el grupo alquilideno es indenilideno opcionalmente sustituido.

40. El método de la cláusula 39, en el que el grupo alquilideno es un indenilideno sustituido con fenilo.

41. El método de la cláusula 39, en el que el grupo alquilideno es 3-fenil-1H-inden-1-ilideno.

42. El método de la cláusula 41, en el que el catalizador es un dihalo(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)bis(triciclohexilfosfina) rutenio (II).

43. El método de la cláusula 42, en el que el catalizador es un dicloro(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)bis(triciclohexilfosfina) rutenio (II).

44. El método de la cláusula 37, en el que el grupo alquilideno es fenilideno.

45. El método de una cualquiera de las cláusulas anteriores en el que el dieno es un dieno que consiste

únicamente en átomos de carbono e hidrógeno.

46. El método de la cláusula 45, en el que el dieno es un dieno cíclico.

47. El método de la cláusula 46, en el que el dieno es 1,4-ciclohexadieno.

48. Uso de un dieno para estimular una reacción de etenolisis realizada en un monoalqueno.

49. El uso de la cláusula 48, en el que el uso comprende un método de una cualquiera de las cláusulas 1 a 47.

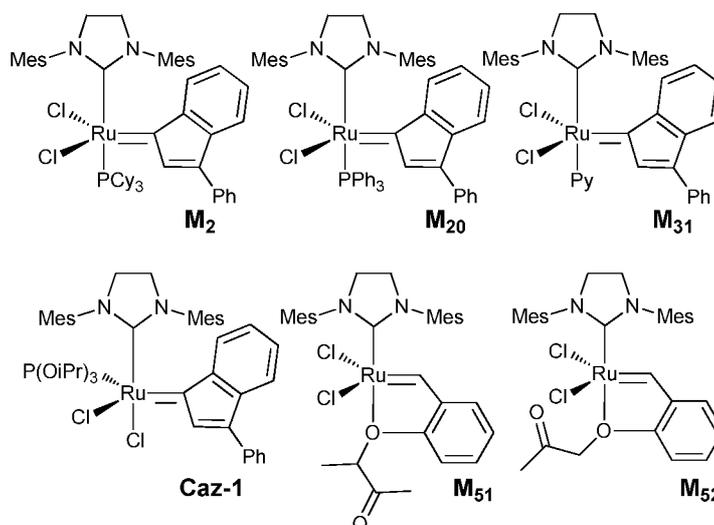
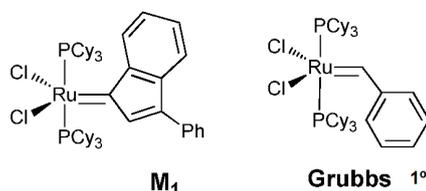
50. Un alqueno obtenido u obtenible por un método definido en una cualquiera de las cláusulas 1 a 47 o de acuerdo con el uso definido en la cláusula 48 o la cláusula 49.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes a continuación:

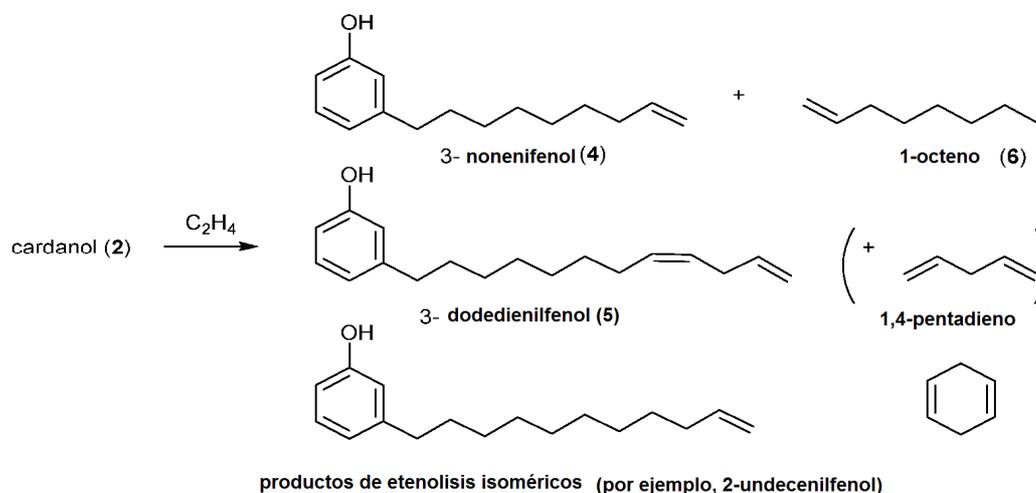
Como los catalizadores de metátesis homogéneos son muy sensibles a las impurezas, el cardanol (**2**) se purificó antes de su uso. Siguiendo un procedimiento de literatura conocido, se aisló ácido anacárdico (**1**) del CNSL y se calentó a 200 °C durante 3 horas.³ Después de la descarboxilación, permaneció un líquido viscoso marrón, que se purificó adicionalmente mediante destilación a 230 °C al vacío. Se pudo aislar **2** como un líquido amarillo claro ligeramente viscoso, que se almacenó en atmósfera de nitrógeno. El análisis GC-MS y RMN de ¹H mostró cardanol casi puro (**2**), que contenía un 37,9 % de monoeno **2b**, 19,9 % de dieno **2c**, 37,5 % de trieno **2d** y 4,7 % de cardanol saturado **2a**. La separación de estos diversos compuestos insaturados mediante cromatografía en columna resultó difícil, por lo que la mezcla de cardanol **2** se utilizó sin más purificación.

Etenolisis de cardanol

En un primer conjunto de experimentos, se probaron varios catalizadores de metátesis homogéneos en la etenolisis de cardanol **2**. Durante la etenolisis, se forma una especie de metilideno que se propaga, que reacciona con cardanol (**2**) para liberar un alqueno terminal 3-nonenilfenol (**4**) en el caso de cardanol monoinsaturado **2b**.¹⁵ La mayoría de los catalizadores de metátesis de alqueno son inestables como complejos de metilideno y experimentan una rápida descomposición, lo que afecta la selectividad y la productividad de la reacción de etenolisis.¹⁴ Por lo tanto, se cribaron los catalizadores de tipo de 1^a generación, de 2^a generación y de tipo Grubbs-Hoveyda para identificar un sistema catalítico adecuado para la etenolisis selectiva de cardanol:



Debido a su estabilidad y actividad variables, se investigó el rendimiento del catalizador de metátesis a diversas temperaturas. Además de los productos de etenolisis esperados, 3-non-8-enilfenol (**4**) y 1-octeno (**6**), que se han formado mediante metátesis cruzada de eteno con **2** que contiene solo 1 doble enlace, 1,4-ciclohexadieno (**7**), 3-dodecadienilfenol (**5**) y varios productos de etenolisis isoméricos también se observaron en la mezcla de reacción:



5 Los productos de etenolisis isoméricos se forman principalmente mediante isomerización del cardanol monoinsaturado **2b**, seguido de metátesis cruzada con eteno. La etenolisis en la posición C₁₁ insaturada del dieno **2c** y el trieno **2d** conducen al producto secundario 3-dodeca-8,11-dienilfenol (**5**). Sin embargo, debido a su volatilidad, no se observaron los productos secundarios correspondientes 1,4-pentadieno y 1-penteno.

10 La reacción de **2** con **M₁** a temperatura ambiente da conversión casi exclusiva (43 %) en 3-non-8-enilfenol (**4**, 81 % de selectividad) y sus isómeros junto con 1,4-ciclohexadieno (**7**), el cardanol restante sin reaccionar (**2**) no contiene **2d** (ausencia de picos con m/e 298, [M]⁺; Entrada 2, Tabla 1). Esta reacción muestra que **7** puede formarse por autometátesis interna directa del trieno (**2d**) en **7** y **4**. Sin embargo, **7** también podría formarse a partir de la etenolisis del trieno (**2d**) en la posición C_{8,9} insaturada, dando 3-nonenilfenol (**4**) y 1,4,7-trieno, seguido de la auto-metátesis interna del 1,4,7-trieno a eteno y **7**.

15 Debido al alto porcentaje de trieno **2d** en el material de partida, la cantidad de 1,4-ciclohexadieno (**7**) es significativo y casi en el mismo intervalo que 1-octeno (**6**).

20 Como algunos de los productos secundarios como el dieno (**7**) y los alquenos lineales con una cadena alquilo <C₇ son volátiles, no fue posible determinar de manera fiable sus cantidades exactas mediante análisis de GC. Por lo tanto, se analizó la distribución de los alqueniifenoles correspondientes.

25 Los resultados en la Tabla 1 a continuación muestran que la conversión y la selectividad en la etenolisis de cardanol (**2**) dependen fuertemente del catalizador de metátesis y la temperatura de reacción. Muy inesperadamente, los mejores resultados se obtuvieron con los catalizadores **M₁** y de **Grubbs de 1^a generación** (Entradas 1-6, Tabla 1). Ambos sistemas catalíticos exhibieron un excelente rendimiento en la etenolisis con rendimientos y selectividades > 90 % hacia el producto deseado, **4**, (carga del catalizador, 0,05 mol %). Solo se observó una influencia menor de la temperatura en la actividad. Y cambiando al disolvente más aceptable ambientalmente, el tolueno de CH₂Cl₂ fue solo un poco perjudicial. (Tabla 1, Entrada 4) Adicionalmente, la reacción de metátesis de cardanol (**2**) con **M₁**, pero sin eteno presente mostró que **2** puede experimentar autometátesis para formar 1,4-ciclohexadieno (**7**) y el 3-nonenilfenol deseado (**4**) (Entrada 2, Tabla 1). Solo el cardanol triinsaturado **2d** es capaz de reaccionar para dar **4** y **7** vía autometátesis, por lo tanto, la conversión de la reacción (43 %) es similar a la cantidad de cardanol triinsaturado **2d** en la mezcla de sustrato (37,5 %; la pequeña diferencia está dentro del error experimental de las mediciones de GC). Este resultado indica que la metátesis de **2** con **M₁** y eteno probablemente procede por una combinación de autometátesis (para el trieno **2d**) y la etenolisis (para el monoeno **2b** y el dieno **2c**).

40 Los catalizadores de tipo de 2^a generación portadores de carbeno N-heterocíclico¹⁶⁻¹⁹ **M₂**, **M₂₀**; **M₃₁** y **Caz-1** (Entradas 7-18, Tabla 1) fueron, en general, menos activos y selectivos en la etenolisis de la mezcla de cardanol, **2**, en comparación con el catalizador de 1^a generación de **Grubbs y M₁**; especialmente a 20 °C, donde la conversión y la selectividad fueron mucho menores en comparación con los catalizadores de tipo de 1^a generación. Con el aumento de la temperatura, la actividad y la selectividad mejoraron con los catalizadores **M₂** (Entradas 8 y 9, Tabla 1) y **Caz-1** (Entradas 17 y 18, Tabla 1), dando buenos rendimientos a 70 °C y 90 °C respectivamente.

Tabla 1 Conversión y selectividad en la etenolisis de cardanol (**2**) usando diversos catalizadores basados en rutenio.^a

Entrada	Catalizador	T/°C	Conv. /%	4 /%	5 /%	Productos isoméricos/%
1	M₁	20	95	94	2	4
2 ^b		20	43	81	0	19
3		40	96	93	3	4
4		20	84	87	8	5
5	1^a de Grubbs	20	90	91	5	4
6		40	91	90	5	5
7	M₂	20	57	19	14	67
8		40	61	34	12	54
9		70	84	68	12	20
10	M₂₀	20	26	43	25	32
11		40	83	54	20	27
12		70	87	49	15	37
13	M₃₁	20	67	46	24	30
14		40	83	53	19	28
15		70	87	59	22	20
16	Caz-1	40	61	9	12	79
17		70	58	22	14	65
18		90	92	75	12	13
19	M₅₁	20	82	50	12	38
20		40	93	16	4	80
21		70	90	22	6	72
22	M₅₂	20	88	23	7	70
23		40	95	24	10	66
24		70	89	22	7	72

^a **2** (0,54 mmol), C₂H₄ (8 bar), CH₂Cl₂ (1,35 ml), catalizador (0,05 mol %), Análisis mediante GC usando n-tetradecano como patrón interno.6 h; ^b sin eteno.

5 Esta actividad incrementada con una temperatura de reacción más alta podría estar relacionada con la energía de activación del catalizador, ya que se sabe que el **Caz-1** latente debe isomerizarse de cis a trans antes de que se active.^{20,21} Para la reacción de metátesis, el catalizador debe proporcionar un sitio de coordinación libre, que se genera mediante disociación de un ligando. En contraste con los ligandos de triciclohexilfosfina, que se disocian fácilmente a temperatura ambiente, los ligandos de metilo o fosfito son mucho menos lábiles y necesitan una temperatura más alta para abandonar el centro del metal.^{20,21} Sin embargo, incluso a temperatura elevada, las actividades de los catalizadores de tipo de **2^a** generación son menores que los de los catalizadores de **1^a** generación y **M₁**. La actividad reducida en la etenolisis no solo es visible en la conversión más baja, sino que también se ve en las selectividades más bajas del producto **4**.

15 Los catalizadores de tipo Grubbs-Hoveyda muestran incluso menos selectividad en la etenolisis de cardanol (**2**). Solo en el caso de **M₅₁**, la selectividad es significativa hacia el 3-nonenilfenol deseado (**4**) observado a 20 °C (entrada 19, tabla 1). Además, la actividad y la selectividad de **M₅₁** y **M₅₂** muestran solo dependencias menores en la temperatura de reacción (Entradas 19-24, Tabla 1). Ambos sistemas catalíticos son activos a 20 °C y 40 °C respectivamente, pero catalizan principalmente las reacciones de autometátesis de **2**. En comparación con los catalizadores de tipo de **2^a** generación, el ligando de tipo boomerang en **M₅₁** y **M₅₂** puede disociarse fácilmente para generar un sitio de coordinación libre. Se ha propuesto que el ligando permanece cerca del centro del metal y se vuelve a coordinar después del ciclo catalítico para estabilizar el complejo,¹⁵ pero esta recoordiación ha sido disputada.²² En cualquier caso, son mucho más activos en la conversión de **2** que los catalizadores de tipo de **2^a** generación. En general, se sabe que el catalizador de rutenio basado en NHC es más activo y estable que el catalizador de primera generación, pero son significativamente menos selectivos en la etenolisis, ya que tienden a estimular la autometátesis.¹⁴

25 Forman *et al.* mostraron que la realización de ciertas reacciones de metátesis alqueno por catalizadores de **1^a** generación podrían potenciarse mediante la adición de fenoles.²³ En presencia de fenol, solo se detectaron pequeñas cantidades de subproductos no deseados y la actividad del sistema catalítico se incrementó significativamente. Se razonó, por lo tanto, que el fenol presente en cardanol (**2**) podría ser responsable de la

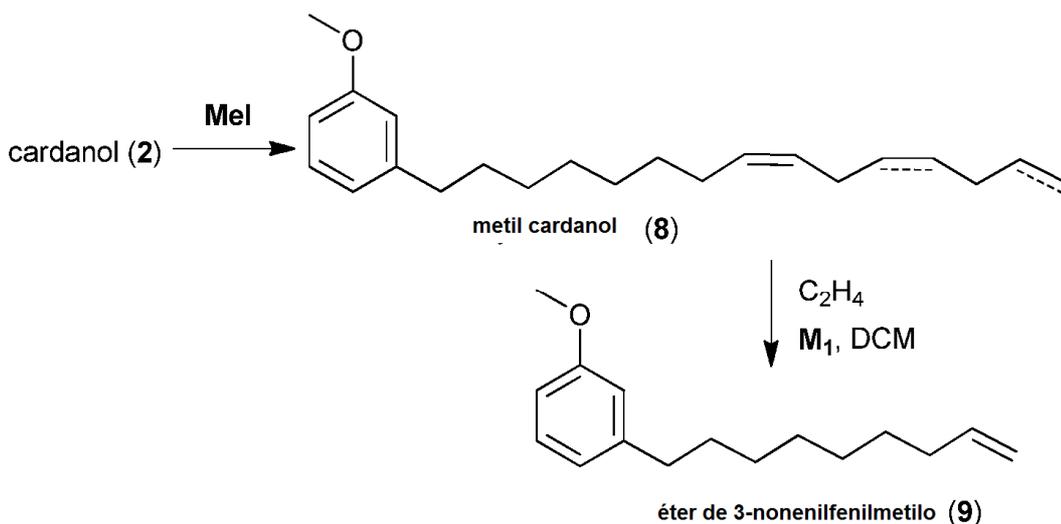
excelente actividad y selectividad proporcionadas por catalizadores de 1^a generación y **M**₁ catalizadores en la reacción de etenolisis. Sin embargo, la adición de fenol a la reacción de etenolisis de **2** con **M**₁ no mejoró el rendimiento catalítico. Por el contrario, no se observó ninguna conversión de **2**, lo que indica que, en nuestro caso, la adición de fenol inhibe la metátesis cruzada de eteno y cardanol (**2**).

5

Metátesis de cardanol protegido con metilo **8**

El efecto del grupo fenólico en cardanol (**2**) se analizó adicionalmente por eterificación del -OH fenólico con metil yodo,²⁴ mostrado a continuación:

10



El metil cardanol (**8**) se analizó en la etenolisis con **M**₁ en condiciones de reacción estándar. En comparación con el cardanol **2** desprotegido la conversión (62,4 %) y la selectividad hacia el éster metílico de 3-nonenilfenol deseado (**9**) (84,0 %) fueron menores que cuando usaban cardanol (**2**) en sí mismo como sustrato, pero mayores que cuando se usa cualquiera de los otros catalizadores de metátesis representados anteriormente con él (es decir, 1^a de Grubbs, **M**₂, **M**₂₀, **M**₃₁, **Caz-1**, **M**₅₁ y **M**₅₂). El resultado muestra que, aunque la estructura fenólica de **2** puede tener algún efecto beneficioso sobre la reacción de etenolisis, también debe haber alguna otra razón para los excelentes resultados obtenidos al usar catalizadores **M**₁ o de 1^a generación de Grubbs.

15

20

Etenolisis de cardanol monoinsaturado (**2b**)

Más información sobre las importantes influencias involucradas en las reacciones de etenolisis provino de un estudio de cardanol monoinsaturado (**2b**), que originalmente se inició para evitar la formación de 1,4-ciclohexadieno (**7**) y para maximizar la producción de 1-octeno (**6**).

25

Recientemente, Perdriau et al. informaron sobre la hidrogenación de transferencia selectiva de una mezcla de cardanol **2** en compuesto monoinsaturado **2b** con RuCl₃·xH₂O en 2-propanol.²⁵ La transferencia-hidrogenación da acceso a **2b** casi puro, aunque se produce cierta isomerización de doble enlace durante la reacción de hidrogenación de transferencia. El cardanol monoinsaturado **2b** se analizó en la etenolisis con **M**₁, **Caz-1** y **M**₅₁ en las condiciones de reacción estándar (Tabla 2).

30

Tabla 2 Etenolisis con cardanol monoinsaturado(**2b**).^a

Entrada	Catalizador	T/°C	Conversión/%	4 / %	Productos isoméricos/%
1	M ₁	20	-	-	-
2	Caz-1	70	28	13	87
3	M ₅₁	70	72	9	93

^a Condiciones como en la Tabla 1

Sorprendentemente, no se pudo observar ninguna conversión del cardanol monoinsaturado con **M**₁. El sistema catalítico **Caz-1** y **M**₅₁ mostró alguna conversión en la etenolisis, pero en comparación con la mezcla de cardanol insaturado **2**, la actividad y la selectividad también fueron mucho más bajas. Esta observación indica que el cardanol di y triinsaturado (**2c** y **2d**) son muy beneficiosos para la etenolisis de cardanol. Especialmente en el caso de **M**₁ su presencia parece ser esencial.

35

Una gran diferencia entre el compuesto monoinsaturado **2b** y la mezcla natural de cardanol **2** es la formación de 1,4-ciclohexadieno (**7**) durante la reacción de metátesis de **2d** en el último. Para analizar el papel del 1,4-ciclohexadieno (**7**) en la reacción de etenolisis, se añadieron 0,1 equivalentes de 1,4-ciclohexadieno (**7**) a **2b** y se repitió la reacción de metátesis en las condiciones de reacción estándar (véase la Tabla 3):

5

Tabla 3 Etenolisis con cardanol monoinsaturado (**2b**) con aditivos.^a

Entrada	Aditivo	Conversión/%	4/%	Productos isoméricos/%
1	Ninguno	-	-	-
2	1,4-ciclohexadieno (7)	64	55	46
3	1,4-hexadieno	63	46	55
4	1,5-ciclooctadieno	31	47	53
5	1,7-octadieno	69	46	54

^a Condiciones como en la Tabla 1; aditivo (0,1 eq.)

La adición de 1,4-ciclohexadieno (**7**) tuvo un gran impacto en la etenolisis del cardanol monoinsaturado (**2b**) (compárense las Entradas 1 y 2 en la Tabla 3). En presencia de 1,4-ciclohexadieno **2b** (64,4 %) se sometió a metátesis y se formó 3-nonenilfenol (**4**) (54,5 % de selectividad). Los otros productos fueron principalmente productos de metátesis isoméricos, que surgieron a partir de isómeros posicionales de doble enlace del monoeno **2b** que se formaron durante la reacción de hidrogenación de transferencia.²⁵ Dado que sin dieno **7** no se observó ninguna reacción, estos resultados indican que **7** tiene un efecto positivo sobre el catalizador **M₁** durante la reacción de etenolisis. También se analizaron otros dienos como aditivos en la metátesis de cardanol monoinsaturado **2b** (Tabla 3, Entradas 3-5). Con los tres aditivos, podríamos ver una actividad mejorada del catalizador **M₁** en la etenolisis. El efecto del 1,5-ciclooctadieno sobre la actividad catalítica fue menos pronunciado, dando una conversión menor (31,2 %, Entrada 4, Tabla 1). Esto posiblemente se debe a que el 1,5-ciclooctadieno puede coordinarse a través de ambos enlaces dobles con el centro del metal y, por lo tanto, puede bloquear la coordinación del doble enlace en **2**. Sin embargo, todavía da una mejor catálisis de la que se obtiene en su ausencia. Estos resultados sugieren que la formación de 1,4-ciclohexadieno (**7**) en la etenolisis de la mezcla natural de cardanol **2** es muy importante para la estabilización de **M₁** y su actividad en la reacción de metátesis de cardanol (**2**) con eteno.

Caz-1 y **M₅₁** también se analizaron en la etenolisis de cardanol monoinsaturado (**2b**) con 1,4-ciclohexadieno (**7**) como aditivo, véase la tabla 4:

Tabla 4 Etenolisis de cardanol monoinsaturado (**2b**) con diferentes catalizadores con o sin 1,4-ciclohexadieno (**7**).^a

Entrada	Catalizador	Conversión/ %	4/%	Productos isoméricos/%
1 ^b	Caz-1	28	13	87
2 ^b	Caz-1 + 1,4-CHD	78	11	90
3 ^c	M₅₁	72	7	93
4 ^c	M₅₁ + 1,4-CHD	64	2	98

^a Condiciones como en la Tabla 1; b 70 °C; c 40 °C.

25

En el caso de **Caz-1** la suma de **7** conduce a un aumento en la conversión de **2b** hasta 80 %. Sin embargo, principalmente se formaron productos isoméricos de cardanol (**2**) se formaron y solo se detectó el 10,5 % del 3-nonenilfenol deseado (**4**). Con **M₅₁** no se observó una mejora del rendimiento catalítico. Estos resultados indican que el efecto del dieno (**7**) depende en gran medida del catalizador de metal empleado.

30

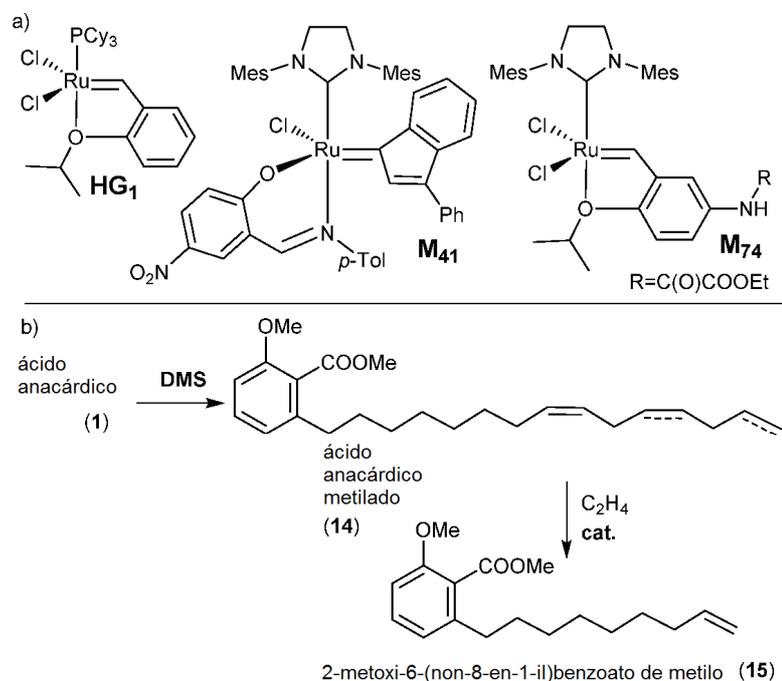
Debido a su efecto positivo en la etenolisis del cardanol monoinsaturado **2b** con **M₁**, también se analizó la influencia del 1,4-ciclohexadieno (**7**) en la etenolisis de **2b** protegido mediante eterificación con yoduro de metilo (véase la Tabla 5).

Tabla 5 Etenolisis de cardanol monoinsaturado protegido con metilo **8b** con diferentes catalizadores y **7** como aditivo.^a

Entrada	Catalizador	Conversión/%	4/%	Productos isoméricos/%
1 ^b	M₁	53	50	50
2 ^b	M₁ + 1,4-CHD	56	53	37
3 ^c	Caz-1	71	6	94
4 ^c	Caz-1 + 1,4-CHD	80	8	92
5 ^d	M₅₁	77	2	98-5

catalizador **M**₁ (condiciones indicadas en la Tabla 1, entrada 1) no mostraron evidencia de reacción. Por lo tanto, los inventores metilaron el ácido anacárdico, tanto en las posiciones fenólica como ácida. El éster **14** podría purificarse por destilación sin descarboxilación del grupo carboxilo. Debido a la menor actividad de **M**₁ en la etenolisis de metilcardanol (**8**, véase anteriormente), los inventores investigaron directamente una gama de catalizadores de tipo Grubbs-Hoveyda:

5



a) Catalizadores usados para la etenolisis de ácido anacárdico metilado (**14**);
b) Síntesis y etenolisis de **14**. DMS= dimetilsulfato.

10

que mostraron una alta eficiencia en la etenolisis isomerizante del oleato de metilo²⁶ y de alqueniilbencenos²⁷ de los inventores investigada previamente:

Los resultados de estos estudios, recogidos en la Tabla 7, muestran que de todos los catalizadores analizados solo el catalizador que contiene fosfina, **HG**₁ muestra una actividad y selectividad altas a 25 °C y una carga de catalizador de 1 % molar durante 16 horas (entrada 1, tabla 7).

Tabla7 Etenolisis de ácido anacárdico dimetilado **14**.^a

Entrada	Catalizador de metátesis	T/°C	Conversión/%	Selectividad/%
1	HG ₁	25	93	93
2	M ₃₁	"	17	13
3	M ₄₁	"	30	18
4	M ₅₁	"	96	36
5	M ₇₄	"	90	37
6 ^b	HG ₁	60	74	57
7 ^b	M ₅₁	"	88	16
8 ^b	M ₃₁	"	56	11
9 ^b	M ₄₁	"	44	19
10 ^b	M ₇₄	"	93	7
11 ^{c,d}	HG ₁	25	98	92
12 ^{c,e}	"	"	92	93
13 ^{c,f}	"	"	78	93

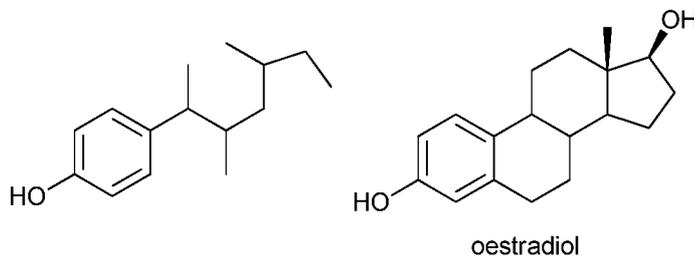
^a Condiciones: **14** (0,25 mmol), cat. (1 mol %), CH₂Cl₂ (1 ml), 16 h; ^a los rendimientos se determinaron usando n-dodecano como patrón interno; ^bTHF (1 ml); ^c tiempo de reacción 6 h; ^d cat. (0,5 mol %); ^e cat. (0,1 mol %); ^fcat.

(0,05 mol %).

Entre los otros catalizadores (Entradas 3-8, Tabla 7), solo **M₅₁** y **M₇₄** muestran buena actividad (Entradas 4 y 5, Tabla 7), pero su selectividad hacia el producto **15** deseado que llevan un sustituyente 8-nonenilo es baja. Hay poca o ninguna mejora para ninguno de los catalizadores a mayor temperatura (entradas 6-10, tabla 7) pero **HG₁** se ve afectado negativamente. A 25 °C, **HG₁** funciona bien incluso con una carga de catalizadores más baja (Entradas 11-13, Tabla 7) con un ligero descenso la actividad pero conservando la selectividad elevada.

Prueba de estrogenicidad

Debido a sus excelentes propiedades, los alquilfenoles etoxilados (APE) se usan ampliamente en diversas aplicaciones, por ejemplo, como emulsionantes, detergentes o tensioactivos en productos domésticos. No obstante, están siendo reemplazados por alcoholes etoxilados debido a motivos ambientales. Uno de los APE más importantes ha sido prohibido en Europa porque su precursor, el 4-nonilfenol es un disruptor endocrino,^{12,13} por ejemplo, se ha demostrado que induce la afección del testículo-ovarios e intersexualidad, en las etapas posteriores del nacimiento del pez medaka japonés macho.²⁸ La forma de 4-nonilfenol utilizada tiene diversas cadenas C₉ con diferente ramificación en la posición 4 del fenol y sus propiedades de alteración endocrina se han atribuido a su capacidad de imitar la estructura del estradiol:



Los inventores pensaron que el 3-nonilfenol podría alterar menos la actividad endocrina que el 4-nonilfenol ya que tiene una cadena C₉ lineal en la posición 3 y no debe imitar tan fácilmente al estradiol. Algunos han demostrado¹³ que la estrogenicidad de los alquilfenoles aumenta en el orden 2 <3 <4 de sustitución de alquilo en el anillo y primaria-secundaria<terciaria. El 4-nonil fenol lineal se ha estudiado antes¹³ y se sabe que muestra menor estrogenicidad que el 4-nonilfenol comercial con cadenas de alquilo mixtas, pero no se ha examinado el 3-nonilfenol.

Con el fin de comprobar la hipótesis de los inventores de que el 3-nonilfenol podría mostrar menos estrogenicidad que el lineal o el 4-nonilfenol, se ha realizado un ensayo de detección de estrógenos en levadura (YES) que es específico para los imitadores de estradiol. A efectos de comparación, también se probó el estradiol, 4-nonilfenol con cadenas C₉ mixtas (4-NP), 4-nonilfenol con una cadena lineal (4-n-NP), 3-nonilfenol (3-NP) preparados en este estudio por hidrogenación de 3-nonenilfenol, cardanol y líquido de cáscara de anacardo crudo.

La figura 1 muestra la respuesta estrogénica de 3-n-NP y 4-n-NP probada contra un intervalo de concentraciones de 1×10^{-3} mol dm⁻³ a 5×10^{-7} mol dm⁻³. De acuerdo con informes anteriores,¹³ el cambio del grupo alquilo lineal de la posición 4 a la posición 3 tuvo como resultado en una reducción de 10 veces en la actividad estrogénica para producir una curva de respuesta a la dosis completa con una potencia de aproximadamente $1,5 \times 10^6$ y 300 veces menos que 17 β-estradiol y 4-NP (isómeros mixtos), respectivamente. La muestra inicial de 3-NP, que se había obtenido usando Pd/C como catalizador de hidrogenación, contenía pequeñas cantidades de producto hidrogenado en anillo como resultado de una hidrogenación excesiva. Se preparó una segunda muestra usando [RhCl (PPh₃)₃] como el catalizador de la hidrogenación. Esta muestra que no contenía ningún producto de hidrogenación del anillo exhibió un aumento de 2 veces en la estrogenicidad, que todavía era 150 veces menor que la de los isómeros mixtos 4-NP. Se desconoce la razón de la diferencia entre las muestras puras y las contaminadas, pero puede sugerir que las impurezas que contienen anillos saturados en la muestra pueden haber contribuido a la pérdida de la estrogenicidad y/o que los productos hidrogenados en el anillo son menos estrogénicos.

El cardanol produjo una respuesta estrogénica muy débil a las concentraciones más altas probadas, mientras que el líquido de la cáscara de anacardo no fue estrogénico en el ensayo YES cuando se analizaron en el mismo intervalo de concentración (figura 2).

Parte experimental

Todos los reactivos se adquirieron en Sigma-Aldrich y se usaron como se recibieron a menos que se indique lo contrario. El 17 β-estradiol (≥98 % de pureza) se adquirió de Sigma Chemical Company Ltd. (Dorset, Reino Unido) y el etanol (> 99,7 %) se adquirió de Hayman Specialty Products (Essex, Reino Unido). Todos los demás disolventes se compraron en Sigma-Aldrich y se destilaron en N₂ utilizando el reactivo de secado apropiado.²⁹ El CNSL se extrajo de cáscaras recogidas de Naliendele en Mtwara, Tanzania. El ácido anacárdico se obtuvo del aceite por un

método de la literatura³ y el cardanol (**2**) del ácido anacárdico (**1**) como se publicó anteriormente.¹⁰ El cardanol (**2**) se secó al vacío antes de someterse a reacciones de etenolisis.

Instrumentación

Todas las manipulaciones de pesaje de productos químicos sensibles al aire y a la humedad se llevaron a cabo en la guantera del modelo tipo FF100 Recirc serie 13649, donde el puerto se evacuó durante 30 minutos y se inundó con gas nitrógeno durante 3 ciclos. Todas las reacciones que utilizaron productos químicos sensibles al aire se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno utilizando las técnicas estándar de la línea Schlenk y un catéter.

Los análisis GC-MS se llevaron a cabo usando un instrumento de cromatografía de gases Hewlett-Packard serie 6890 equipado con un detector de ionización de llama para análisis cuantitativo y un detector selectivo de masas de serie Hewlett-Packard 5973 equipado con película hp1 para identificación del espectro de masas de productos. Se usó helio como gas portador con flujo inicial de 1 ml/min. Los espectros de RMN de ¹H y RMN de ¹³C se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker AM 400 a 400 y 100 MHz o en un espectrómetro Bruker AM 300 a 300 y 75 MHz, respectivamente. Las muestras se disolvieron en disolventes deuterados que se referenciaron internamente con respecto a tetrametilsilano (TMS) a $\delta = 0$ ppm. Desplazamientos químicos, δ , se notificaron en ppm con respecto a TMS. Todos eran espectros de RMN de ¹³C desacoplados de protones.

Análisis de Cardanol (2). El cardanol se analizó mediante GC y RMN. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,93 - 1,00 (m, 1,9 H, CH₃/CH₂), 1,33 - 1,45 (m, 12,4 H, CH₂), 2,05 - 2,14 (m, 2,1 H, CH₂), 2,57 - 2,62 (m, 3,1 H, CH₂), 2,83 - 2,92 (m, 1,9 H, CH₂), 5,03 - 5,16 (m, 0,8 H, CH), 5,33 - 5,56 (m, 4,0 H, CH), 5,82 - 5,95 (m, 0,4 H, CH), 6,70 - 7,22 (m, 4H, Ar-H) ppm. ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 14,3, 14,6 (CH₃), 32,1, 23,3, 26,0, 26,1, 27,6, 27,7, 29,4, 29,7, 29,8, 29,9, 30,1, 30,1, 30,2, 31,7, 32,0, 32,2, 36,3 (CH₂). 127,3, 128,0, 128,4, 128,6 129,7, 129,8 (CH), 130,4, 130,6, 130,8, 137,3, 145,3, 155,8 (ArC) ppm. La integración de las señales de RMN de ¹H no dieron como resultado números pares, ya que el cardanol es una mezcla de compuestos de diferente saturación. Además, se pueden observar más de 21 señales DE C debido a los diferentes grados de saturación. La composición del cardanol saturado, mono, di y tri insaturado se calculó a partir de la integración de las señales de protón olefínico en los protones adyacentes a los dobles enlaces y los protones aromáticos.

Cardanol monoinsaturado (2d)²⁵ Se disolvió RuCl₃·xH₂O (17 mg, 1,1 mmol) en 2-propanol (5 ml) y se añadió cardanol (0,5 g, 1,66 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 18 horas en atmósfera de N₂. La solución marrón resultante se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó para dar un aceite marrón viscoso. El aceite se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se filtró con un tapón de 5 cm³ de sílice para dar un aceite amarillo. Rendimiento: 0,43 g, 1,4 mmol (86 %). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,9 (t, 3H, CH₃); 1,3 (m, 16 H, CH₂); 2,0 (m, 4H, CH₂-C=C); 2,6 (m, 2H, Ar-CH₂-); 5,4 (m, 2H, HC=CH); 6,7-7,2 (m, 4H, Ar) ppm. MS (m/z): 302, 304 (cardanol saturado).

Cardanol monoinsaturado protegido con metilo (8b)²⁴ El cardanol monoinsaturado (1 g, 3,3 mmol) y el carbonato de potasio (0,9 g, 6,6 mmol) se suspendieron en acetona seca (15 ml). Se añadió yoduro de metilo (0,4 ml, 6,6 mmol) gota a gota y la mezcla se dejó a reflujo durante 6 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó, para dar un aceite amarillo. El aceite se purificó entonces sobre una columna de sílice usando hexano:EtOAc (5:1). Rendimiento: 55 %. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,9 (t, 3H, CH₃); 1,3 (m, 16 H, CH₂); 2,0 (m, 4H, CH₂-C=C); 2,6 (m, 2H, Ar-CH₂-); 3,8 (s, 3H, OCH₃); 5,4 (m, 2H, HC=CH); 6,7-7,2 (m, 4H, Ar) ppm. MS (m/z): 316. **Linolenato de metilo (12).** El ácido oleico (0,92 g, 3,5 mmmol) y el polietilenglicol-750 (1,24 g) se disolvieron en CH₂Cl₂ (5 ml). Se añadió KOH (0,37 g) y, después de agitar durante 1 hora, MeI (0,5 g, 0,22 ml, 3,4 mmol). Después de agitar durante 5 horas, tiempo durante el cual se formó un precipitado de color blanco, se añadió agua, seguido de NaCl para romper la emulsión. La fase orgánica se recolectó combinada con lavados en CH₂Cl₂ de la fase acuosa (2 x 5 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. El producto se separó en una columna de sílice usando hexano: EtOAc (4:1). Análisis GCMS si el producto mostró que estaba contaminado con hasta 50 % de linoleato de metilo y trazas de oleato de metilo. La integración de RMN también sugiere que hay cantidades significativas de linoleato de metilo presentes.

3-hidroxifeniloleato (11) Se disolvieron ácido oleico (1,6 g, 4,21 mmol) y resorcinol (1,6 g, 14,82 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y lentamente se añadieron N,N-diciclohexilcarbodiimida (991 mg, 4,81 mmol) y DMAP (22 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se volvió turbulenta y se formó un precipitado blanco. La suspensión se dejó calentar y se agitó durante 85 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (25 ml) a la mezcla y el precipitado se recogió por filtración. El filtrado se evaporó y el residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna con hexano/EtOAc (4: 1) como eluyente. Rendimiento: 62 %. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,91 (t, ³J = 6,9 Hz, 3 H, CH₃), 1,27 - 1,45 (m, 20 H, CH₂), 1,75 - 1,79 (m, 2 H, CH₂), 2,01 - 2,07 (m, 4 H, CH₂), 2,57 (t, ³J = 7,8 Hz, CH₂), 5,36-5,42 (m, 2 H, CH), 6,23 (b, 1 H, OH), 6,57 - 6,70 (m, 3 H, Ar-H), 7,21 (t, ³J = 9,0 Hz, 1 H, Ar-H) ppm. ESMS (m/z): 373 [M+H]⁺

El **3-hidroxifenil linolenato (13)** se preparó de manera similar a partir de ácido linolénico (1,2 g, 4,43 mmol), resorcinol (1,6 g, 14,82 mmol), N,N-diciclohexilcarbodiimida (998 mg, 4,84 mmol) y DMAP (18,3 mg, 0,15 mmol). Rendimiento: 58 %. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,01 (t, ³J = 7,5 Hz, 3 H, CH₃), 1,29 - 1,46 (m, 8 H, CH₂), 1,73 - 1,82 (m, 2

H, CH₂), 2,06 - 2,16 (m, 4 H, CH₂), 2,58 (t, ³J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂), 2,81 - 2,86 (m, 4 H, CH₂), 5,31 - 5,48 (m, 6 H, CH), 6,03 (b, 1 H, OH), 7,56 (b, 1 H, Ar-H), 6,66 (t, ³J = 8,4 Hz, 2 H, Ar-H), 7,21 (t, ³J = 8,4 Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

5 **3-nonilfenol**³⁰ Se añadió 3-nonenilfenol (1 g, 4,6 mmol), en tolueno desgasificado (10 ml) a una solución de [RhCl (PPh₃)₃] (30 mg, 46 μmol) disuelto en tolueno desgasificado (5 ml) y se transfirió a una botella de Fischer-Porter, que se cargó con H₂ a 6 bar y se dejó agitando durante la noche a 60 °C. La solución se filtró sobre un tapón de sílice (5 cm³) usando CH₂Cl₂ (100 ml). El disolvente se eliminó para dar un aceite incoloro. Rendimiento: 0,96 g, 4,4 mmol (96 %). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,91 (t, 3 H, CH₃); 1,3 (m, 12 H, CH₂); 1,6 (m, 2H, CH₂CH₂Ar); 2,6 (m, 2H, CH₂Ar); 4,7 (s, 1H, OH); 6,7 - 7,2 (m, 4H, Ar-H) ppm. RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 14,1 (CH₃); 22,7 (CH₂); 29,2 (CH₂); 29,3 (CH₂); 29,6 (CH₂); 29,8 (CH₂); 31,2 (CH₂); 31,9 (CH₂); 36,0 (Ar-CH₂); 113,1 (Ar); 115,6 (Ar); 120,7 (Ar); 129,9 (Ar); 144,8 (qAr); 156,1 (qAr) ppm. MS (m/z): 220.

15 **Hidrogenación de 3-nonenilfenol (4) con Pd/C** El 3-nonenilfenol (4) ((800 mg, 3,6 mmol) y Pd/C (5 % en peso, 39 mg) se colocaron en un autoclave y se añadió diclorometano (5 ml). El autoclave se presurizó con hidrógeno a 10 bar y la suspensión se agitó a 40 °C durante 6 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el autoclave se despresurizó lentamente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con hexano, acetato de etilo y éter dietílico como eluyente (7:1:1). Rendimiento 78 %. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,91 (t, ³J = 6,9 Hz, 3 H, CH₃), 1,19 - 1,40 (m, 12 H, CH₂), 1,54 - 1,67 (m, 2 H, CH₂), 5,57 (t, ³J = 8,1 Hz, 2 H, CH₂), 4,94 (b, 1 H, OH), 6,64 - 6,71 (m, 2 H, Ar-H), 6,78 (da, ³J = 8,4 Hz, 1 H, Ar-H), 7,16 (t, ³J = 8,4 Hz, 1 H, Ar-H) ppm. ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 14,6 (CH₃), 23,2 (CH₂), 29,8 (CH₂), 30,0 (CH₂), 30,1 (CH₂), 30,2 (CH₂), 31,8 (CH₂), 32,4 (CH₂), 36,3 (CH₂), 112,9 (Ar-CH), 115,9 (Ar-CH), 121,5 (Ar-CH), 129,8 (Ar-CH), 145,4 (Ar-C), 155,8 (Ar-C) ppm.

25 Se puede observar algo de 3-nonenilfenol completamente hidrogenado a 3-nonilciclohexanol en la RMN.

30 **Éster de ácido anacárdico (14)**³¹ A una solución agitada de ácido anacárdico (1) (5,00 g, 14,6 mmol) en acetona (30 ml) se añadió carbonato de potasio (8,07 g, 58,4 mmol). Se añadió dimetilsulfato (3,72 g, 29,2 mmol) en porciones durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente. Tras finalizar la adición, la solución se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con cloruro de amonio (10 ml). Se añadió agua destilada (30 ml) a la mezcla de reacción, que después se extrajo acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con agua destilada (1 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó adicionalmente por destilación Kugelrohr (a 270 °C, 1 x 10⁻³ mbar) para dar 4,31 g (11,6 mmol, 80 %) de un aceite amarillo brillante. RMN de ¹H (CDCl₃): δ = 0,9 (m, 1,77 H, CH₃); 1,3 (m, 12,07 H, CH₂); 1,6 (m, 2,23 H, CH₂); 2,0 (m, 3,02 H, CH₂-C=C); 2,5 (m, 1,89 H, C=C-CH₂-C=C); 2,8 (m, 2 H, Ar-CH₂-); 3,8 (s, 3 H, OCH₃); 3,9 (s, 3 H, COOCH₃); 5,0 (m, 0,72 H, C=CH₂); 5,4 (m, 2H, HC=CH); 5,8 (m, 0,72 H, HC=CH₂); 6,7-7,2 (m, 4H, Ar) ppm. MS (m/z): 374.

Experimentos catalíticos típicos

40 El catalizador (M₁; 2 mg, 2,2 μmol) se pesó en la guantero y se convirtió en una solución estándar en CH₂Cl₂ (2 ml), en un tubo Schlenk en atmósfera de dinitrógeno. Cuando fue necesario, el aditivo se añadió a la solución estándar en cantidades molares correctas (1,4-ciclohexadieno; 27 μl, 55 μmol). El sustrato (monoeno; 0,18 ml, 0,55 mmoles) se desgasificó y se añadió a una botella de Fischer-Porter previamente seca e inerte con una barra agitadora magnética en atmósfera de dinitrógeno, en CH₂Cl₂ (1,3 ml). La cantidad apropiada de catalizador se traspasó con jeringa desde la solución estándar (0,26 ml) y se añadió a la botella de Fischer-Porter para dar la concentración de sustrato correcta (normalmente 0,35 M de sustrato, 1:2000 [catalizador: sustrato]). La botella de vidrio se selló, después se lavó con eteno cinco veces y se presurizó a 8 bar. La solución se dejó en agitación durante 6 horas a la temperatura predeterminada en el recipiente sellado. La reacción se inactivó con éter de etilvinilo (0,05 ml) y se tomó para el análisis de GC.

Cribado de estrógeno de levadura recombinante

55 La cepa de levadura hER recombinante fue desarrollada por Glaxo Wellcome y los detalles del cribado de estrógenos de levadura se han descrito previamente (Routledge y Sumpter, 1996).

60 En resumen, las células de levadura se transfectaron con el gen receptor de estrógeno humano junto con plásmidos de expresión; el elemento de respuesta a estrógenos y el gen *lac-Z* que codifica la enzima β-galactosidasa. Las células de levadura se incubaron en un medio que contenía la sustancia problema y el sustrato cromogénico, clorofenol rojo-p-D-galactosidasa (CPRG) y ligandos activos indujeron la expresión de β-gal. La β-galactosidasa secretada en el medio provoca que el CPRG amarillo se convierta en un producto rojo, y este se puede medir mediante absorbancia.

Procedimiento de ensayo

65 Se prepararon los componentes del medio y se siguió el procedimiento de ensayo estándar.³² Los productos químicos se diluyeron en serie en etanol y se transfirieron volúmenes de 10 μl a placas de fondo plano de 96 pocillos

en las que se dejó evaporar el etanol a sequedad. Después, se añadieron a cada pocillo 200 µl de medio que contiene CPRG y levadura (número de células finales de 5×10^5 células/ml). Se incluyó con cada ensayo un control negativo, etanol y un control positivo, 17 β-estradiol (solución madre de 17 β-estradiol (2×10^{-7} mol dm⁻³) diluido en serie en etanol para alcanzar concentraciones finales de 1×10^{-8} mol dm⁻³ a $4,88 \times 10^{-12}$ mol dm⁻³ en los pocillos).

Las placas se incubaron a 32 °C durante 3 días, después de lo cual se tomaron lecturas de la absorbancia a 540 y 620 nm (la segunda absorbancia era una medida de la densidad celular y, por lo tanto, del crecimiento de la levadura). Los valores de la absorbancia se corrigieron para la densidad celular usando la siguiente ecuación:

$$\text{Valor corregido} = \text{producto químico}_{540\text{nm}} - (\text{producto químico}_{620\text{nm}} - \text{blanco en etanol}_{620\text{nm}}).$$

Todos los productos químicos se probaron por duplicado y cada Sí se llevó a cabo al menos tres veces.

Conclusión

Se demostró que **M₁** es un catalizador muy activo y selectivo en la etenolisis de cardanol a 3-nonenilfenol, un intermedio para tensioactivos potenciales. El inesperado alto rendimiento catalítico de **M₁** se debe al producto secundario 1,4-ciclohexadieno, que se forma durante la etenolisis a partir del componente tri-insaturado de cardanol. El 1,4-ciclohexadieno estabiliza las especies catalíticamente activas y evita la inhibición por parte del grupo fenólico. La ausencia de 1,4-ciclohexadieno conduce a una desactivación completa de **M₁**, como mostraron los resultados de la etenolisis de cardanol monoinsaturado. El impacto positivo del 1,4-ciclohexadieno en el rendimiento catalítico también se observó con otros sustratos, tales como el oleato de metilo. También permite el uso de catalizadores de metátesis homogéneos menos costosos en la reacción de etenolisis, una de las reacciones más difíciles en la metátesis.

Una aplicación de 3-nonenilfenol es hidrogenar a 3-nonilfenol como un posible reemplazo de los prohibidos, según sus propiedades de disrupción endocrina, precursor de detergente, 4-nonilfenol. Un ensayo YES muestra que el 3-nonilfenol preparado por etenolisis de cardanol es al menos 150 veces menos potente en estrógenos que la sustancia prohibida y unas 10^{-6} veces la del estrógeno como 17 β-estradiol. Cardanol y el líquido de cáscara de anacardo son incluso menos potentes, mostrando muy poca estrogenicidad en el ensayo YES. La importancia de la pérdida de estrogenicidad de 3-NP, cardanol y CSNL en términos de su seguridad en el uso solo puede determinarse siguiendo los resultados de los métodos de prueba OCDE internacionalmente acordados y validados desarrollados para la identificación de disruptores endocrinos, incluida la estrogenicidad, (anti)androgenicidad e interrupción tiroidea.

Referencias

1. S. H. Azam-Ali Y E. C. Judge, Small scale cashew nut processing Food and Agriculture Organisation, Rome, 2004.
2. J. H. P. Tyman, Chem. Soc. Rev., 1979, 8, 499.
3. R. Paramashivappa, P. P. Kumar, P. J. Vithayathil y A. S. Rao, J. Agric. Food Chem., 2001, 49, 2548.
4. P. P. Kumar, R. Paramashivappa, P. J. Vithayathil, P. V. S. Rao y A. S. Rao, J. Agric. Food Chem., 2002, 50, 4705.
5. L. P. L. Logrado, C. O. Santos, L. A. S. Romeiro, A. M. Costa, J. R. O. Ferreira, B. C. Cavalcanti, O. Manoel de Moraes, L. V. Costa-Lotufo, C. Pessoa y M. L. dos Santos, Eur. J. Med. Chem., 2010, 45, 3480.
6. Y.-C. Guo, G. Mele, F. Martina, E. Margapoti, G. Vasapollo y W.-J. Xiao, (J. Organomet. Chem., 2006, 691, 5383).
7. P. Peungjitton, P. Sangvanich, S. Pompakakul, A. Petsom y S. Roengsumran, J. Surfactants, Los detergentes, 2009, 12, 85.
8. R. K. Paul y C. K. S. Pillai, Synthetic Metals, 2000, 114, 27.
9. G. Vasapollo, G. Mele y R. Del Sole, Molecules, 2011, 16, 6871.
10. J. A. Mmongoyo, Q. A. Mgani, S. J. M. Mdachi, P. J. Pogorzelec y D. J. Cole-Hamilton, Eur. J. Lipid. Sci. Technol., 2012, 114, 1183.
11. <http://www.icis.com/Articles/2007/08/06/9050162/chemical-profile-1-octene.html>.
12. F. L. P. Gabriel, E. J. Routledge, A. Heidberger, D. Rentsch, K. Guenther, W. Giger, J. P. Sumpter y H.-P. E. Kohler, Env. Sci. Technol., 2008, 42, 6399.
13. E. J. Routledge y J. P. Sumpter, J. Biol. Chem., 1997, 272, 3280.
14. R. M. Thomas, B. K. Keitz, T. M. Champagne y R. H. Grubbs, J. Am. Chem. Soc., 2011, 133, 7490.
15. D. Astruc, New J. Chem., 2005, 29, 42.
16. L. Ackermann, A. Furstner, T. Weskamp, F. J. Kohl y W. A. Herrmann, Tetrahedron. Lett., 1999, 40, 4787.
17. J. K. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan y J. L. Petersen, J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 2674.
18. M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee y R. H. Grubbs, Org. Lett., 1999, 1, 953.
19. M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan y R. H. Grubbs, Tetrahedron. Lett., 1999, 40, 2247.
20. X. Bantreil, A. Poater, C. A. Urbina-Blanco, Y. D. Bidal, L. Falivene, R. A. M. Randall, L. Cavallo, A. M. Z. Slawin y C. S. J. Cazin, Organometallics, 2012, 31, 7415.
21. X. Bantreil, T. E. Schmid, R. A. M. Randall, A. M. Z. Slawin y C. S. J. Cazin, Chem. Commun., 2010, 46,

7115.

22. T. Vorfalt, K. J. Wannowius, V. Thiel y H. Plenio, *Chem. Eur. J.*, 16, 12312.

23. G. S. Forman, A. E. McConnell, R. P. Tooze, W. J. van Rensburg, W. H. Meyer, M. M. Kirk, C. L. Dwyer y D. W. Serfontein, *Organometallics*, 2005, 24, 4528.

5 24. R. Holzwarth, R. Bartsch, Z. Cherkaoui y G. Solladie, *Chem. Eur. J.*, 2004, 10, 3931.

25. S. Perdriau, S. Harder, H. J. Heeres y J. G. de Vries, *ChemSusChem*, 2012, 5, 2427.

26. D. M. Ohlmann, N. Tschauder, J. P. Stockis, P. Goossen, M. Dierker y L. J. Goossen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, 134, 13716.

27. S. Baader, D. M. Ohlmann y L. J. Goossen, *Chem. Eur. J.*, 2013, 19, 9807.

10 28. M. A. Gray y C. D. Metcalfe, *Env. Tox. Chem.*, 1997, 16, 1082.

29. C. L. L. C. Wilfred y L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier, North Holland, 2003.

30. J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young y Wilkinso.G, *J. Chem. Soc. A*, 1966, 1711.

31. R. Paramashivappa, P. P. Kumar, P. V. S. Rao y A. S. Rao, *J. Agric. Food Chem.*, 2002, 50, 7709.

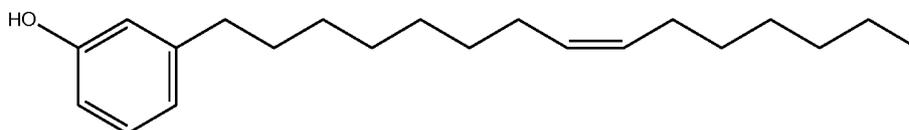
15 32. E. J. Routledge y J. P. Sumpter, *Env. Tox. Chem.*, 1996, 15, 241.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un dieno para estimular una reacción de etenolisis realizada en un monoalqueno, que comprende un método de etenolisis de un monoalqueno, que comprende introducir en un recipiente de reacción un monoalqueno, etileno y un dieno, y someter el monoalqueno a etenolisis en presencia de un catalizador de metátesis de alquilidén-rutenio-alqueno y el dieno, en donde el catalizador de metátesis comprende dos ligandos P^1 y P^2 , que pueden ser iguales o diferentes y de fórmula $P(R^1)_3$, en la que P es un átomo de fósforo coordinado con el ion rutenio y cada R^1 es independientemente un grupo alquilo o alcoxi opcionalmente sustituido; o dos R^1 grupos dentro de un ligando P^1 o P^2 y el átomo de fósforo al que están unidos constituyen 9-fosfabicliclononano y el tercer grupo R^1 dentro del mismo ligando es un grupo alquilo o cicloalquilo.

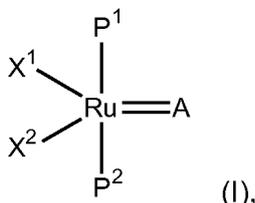
2. El uso de la reivindicación 1, en el que el monoalqueno es un ácido graso monoinsaturado opcionalmente esterificado.

3. El uso de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que el doble enlace carbono-carbono del monoalqueno está atado a un resto aromático, opcionalmente en donde el método comprende la etenolisis del líquido de cáscara de anacardo, o uno o más componentes del mismo, por ejemplo en donde el método comprende la etenolisis de un componente monoeno de cardanol o en donde el método comprende la etenolisis de



4. El uso de la reivindicación 3, que es un método para preparar 3-non-8-enilfenol, que comprende opcionalmente hidrogenar 3-non-8-enilfenol y etoxilar el 3-nonilfenol resultante para proporcionar etoxi-3-nonilfenol u oligoetoxi-3-nonilfenol, en donde el sustituyente -oligoetoxi es de fórmula $-(OCH_2CH_2)_nOH$, en la que n es un número entero de entre 1 y 20.

5. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el catalizador es de fórmula (I):



en la que:

- P^1 y P^2 son como se han definido en la reivindicación 1;
- X^1 y X^2 son ligandos aniónicos, que pueden ser iguales o diferentes; y
- A es un grupo alquilideno.

6. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el grupo alquilideno es un resto de fórmula $=CR^yR^z$ y en la que R^y y R^z puede ser hidrógeno y uno o ambos de R^y y R^z puede ser alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, carboxialquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, o alcocarbonilo, o R^y y R^z juntos forman un resto cíclico o bicíclico saturado, insaturado o aromático, por ejemplo en donde el grupo alquilideno es 3-fenil-1H-inden-1-ilideno o fenilideno.

7. El uso de la reivindicación 6, en el que el catalizador es un dihalo(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)bis(triciclohexilfosfina) rutenio (II), por ejemplo un dicloro(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)bis(triciclohexilfosfina) rutenio (II).

8. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el dieno es un dieno que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno; y/o es cíclico

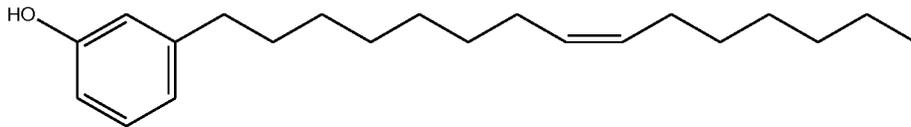
9. El uso de la reivindicación 8, en el que el dieno es 1,4-ciclohexadieno.

10. Un método de etenolisis de un monoalqueno, que comprende introducir en un recipiente de reacción un monoalqueno, etileno y un dieno, y someter el monoalqueno a etenolisis en presencia de un catalizador de metátesis de alquilidén-rutenio-alqueno y el dieno, en donde el dieno consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno; y/o es cíclico; y en donde el catalizador de metátesis comprende dos ligandos P^1 y P^2 , que pueden ser iguales o diferentes y de fórmula $P(R^1)_3$, en la que P es un átomo de fósforo coordinado con el ion rutenio y cada R^1

es independientemente un grupo alquilo o alcoxi opcionalmente sustituido; o dos grupos R¹ dentro de un ligando P¹ o P² y el átomo de fósforo al que están unidos constituyen 9-fosfabiclononano y el tercer grupo R¹ dentro del mismo ligando es un grupo alquilo o cicloalquilo.

5 11. El método de la reivindicación 10, en el que el monoalqueno es un ácido graso monoinsaturado opcionalmente esterificado.

10 12. El método de la reivindicación 10 o de la reivindicación 11, en el que el doble enlace carbono-carbono del monoalqueno está atado a un resto aromático, opcionalmente en donde el método comprende la etenolisis del líquido de cáscara de anacardo, o uno o más componentes del mismo, por ejemplo en donde el método comprende la etenolisis de un componente monoeno de cardanol o en donde el método comprende la etenolisis de



15 13. El método de la reivindicación 12, que es un método para preparar 3-non-8-enilfenol, que comprende opcionalmente hidrogenar 3-non-8-enilfenol y etoxilar el 3-nonilfenol resultante para proporcionar etoxi-3-nonilfenol u oligoetoxi-3-nonilfenol, en donde el sustituyente -oligoetoxi es de fórmula $-(OCH_2CH_2)_nOH$, en la que n es un número entero de entre 1 y 20.

20 14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que el catalizador es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7.

15. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en el que el dieno es 1,4-ciclohexadieno.

25

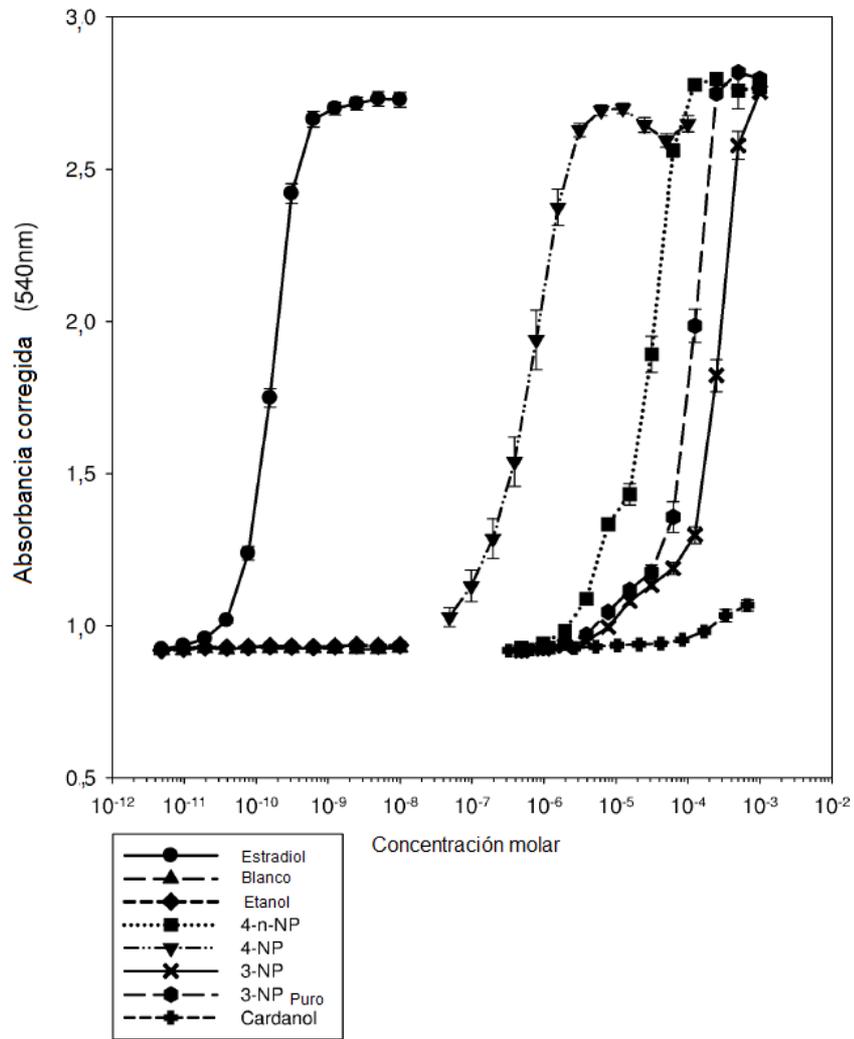


Fig. 1

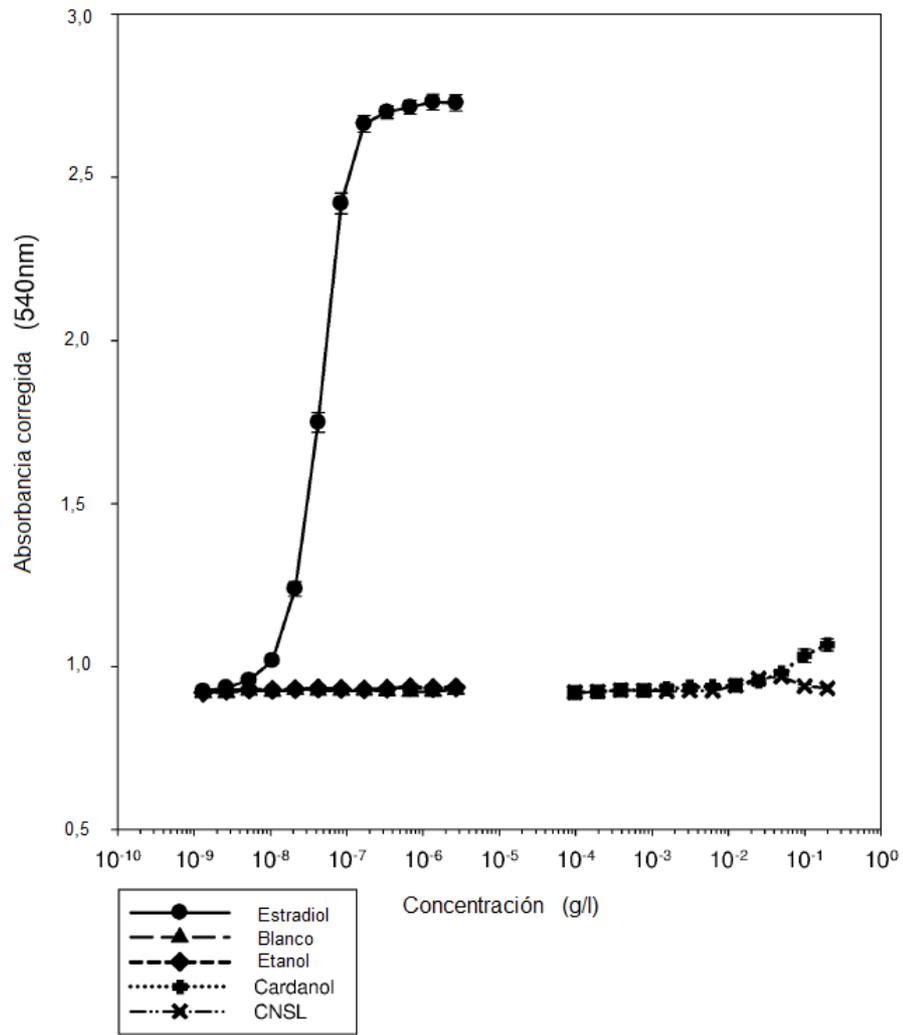


Fig. 2