

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 579**

51 Int. Cl.:

C07F 15/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.04.2014** **PCT/EP2014/056495**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.10.2014** **WO14166777**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2014** **E 14714273 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020** **EP 2984094**

54 Título: **Procedimiento para la preparación diastereoselectiva de complejos de rutenio**

30 Prioridad:

08.04.2013 EP 13162679

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

23.02.2021

73 Titular/es:

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)
Rosentalstrasse 67
4058 Basel , CH

72 Inventor/es:

LOTHSCHUETZ, CHRISTIAN y
SAINT-DIZIER, ALEXANDRE CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 807 579 T3

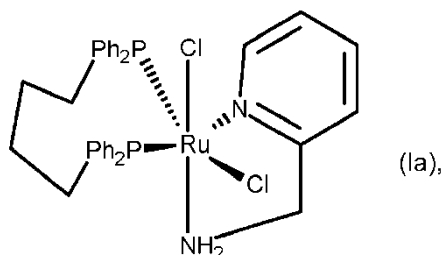
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Procedimiento para la preparación diastereoselectiva de complejos de rutenio

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación diastereoselectiva de complejos de rutenio y a su uso como catalizadores en la hidrogenación de dobles enlaces C=N y C=O y en la síntesis oxidativa de amidas o ésteres.

Es conocido que la forma cis de ciertos complejos de rutenio(II), por ejemplo $\text{RuCl}_2[\text{PPh}_2(\text{CH}_2)_4\text{PPh}_2][2-(\text{H}_2\text{NCH}_2)\text{C}_5\text{H}_4\text{N}]$ de fórmula Ia



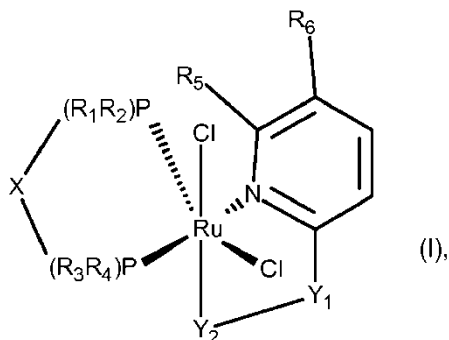
son útiles como catalizadores de hidrogenación altamente activos. Dicho complejo, su preparación y uso como catalizador se describe, por ejemplo, en el documento WO 2005/105819 y en Crabtree et al. Organometallics 2011, 30, 4174-4179. El catalizador puede adoptar una configuración cis o trans con respecto a los ligandos de cloro. La forma cis de este complejo es especialmente preferida, ya que muestra una reactividad mucho mayor en las reacciones de hidrogenación mencionadas anteriormente (Baratta et al., Organometallics 2005, 24, 1660-1669). Por lo tanto, es altamente deseable preparar selectivamente la forma cis de dicho complejo.

Carpenter y sus colaboradores informan de un procedimiento que suministra complejos estructuralmente relacionados mediante la adición consecutiva de los ligandos al precursor $[\text{RuCl}_2(\text{Py})_2(\text{NBD})]$ en metil-THF (Carpenter et al. Dalton Trans. 2012, 41, 10136). Sin embargo, el punto de ebullición de metil-THF no es lo suficientemente alto como para permitir la formación de los complejos cis altamente activos (el reordenamiento estérico necesita temperaturas de reacción altas, p. ej., tolueno hirviendo). Otra desventaja significativa de su procedimiento es el precursor de catalizador utilizado que es muy costoso y no está disponible a escala industrial. Además, el procedimiento reseñado por Carpenter y sus colaboradores incluye la generación de dos equivalentes de piridina tóxica.

La síntesis del compuesto de fórmula Ia de acuerdo con el documento WO 2005/105819, Crabtree et al. Organometallics 2011, 30, 4174-4179 y Baratta et al., Organometallics 2005, 24, 1660-1669 se basa en un procedimiento de dos etapas. Además, se describen largos tiempos de reacción (20 horas) en los ejemplos de preparación 5 y 6 del documento WO 2005/105819. Además, todos estos procedimientos parten de un precursor de catalizador que contiene trifenilfosfina como ligando. Dicho precursor de catalizador tiene la fórmula $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_n$ (con $n = 3, 0, 3, 1, 3, 2, 3, 3, 3, 4, 3, 5, 3, 6, 3, 7, 3, 8, 3, 9$ y $4, 0$) (Caulton et al., J. Am. Chem. Soc. 1975, 4221-4228). Se puede derivar de la fórmula de dicho precursor del catalizador que contiene una gran cantidad de ligando de trifenilfosfina que debe intercambiarse en la siguiente etapa. Desde un punto de vista económico y medioambiental, este intercambio es muy problemático, ya que se generan al menos tres equivalentes de residuos de fósforo por equivalente de catalizador.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento novedoso y robusto para la producción diastereoselectiva de la forma cis de complejos de RuCl_2 de fórmula I con altos rendimientos y buena calidad de una manera económicamente ventajosa.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I



en donde

X es -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-;

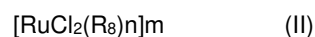
Y₁ es -CH₂-; o -NH-;

Y₂ es NHR₇; en donde R₇ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

5 R₁ y R₂, independientemente uno del otro, representan grupos alifáticos o aromáticos;

R₃ y R₄, independientemente uno del otro, representan grupos alifáticos o aromáticos;

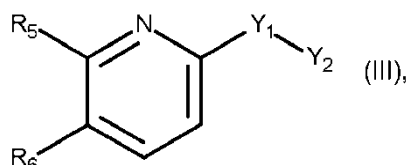
R₅ y R₆ son cada uno hidrógeno o juntos representan, con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de fenilo; procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



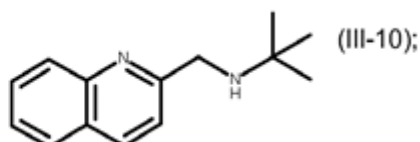
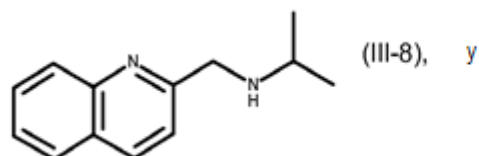
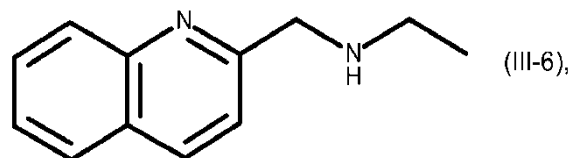
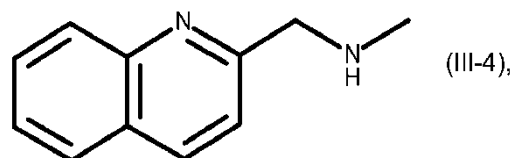
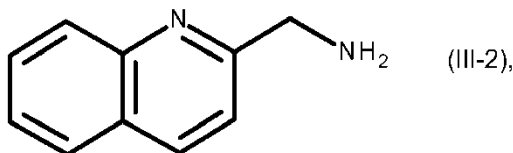
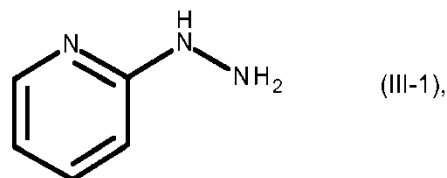
10 en donde n es 1 y m es > 1 que representa una estructura polimérica si R₈ es una molécula que contiene dos restos alqueno o alquino que se coordinan en un modo de coordinación hapto-2 con el metal;

o n es 4 y m es 1 si R₈ es una molécula que contiene nitrógeno, oxígeno o azufre en la que dicho nitrógeno, oxígeno o azufre se coordinan con el metal;

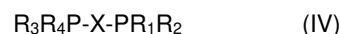
en presencia de un disolvente inerte, cuyo punto de ebullición es de 112°C a 165°C, con un compuesto de fórmula III



en donde el compuesto de fórmula III se selecciona del grupo que consiste en



20 y un fosfano de fórmula IV



en donde R₁, R₂, R₃, R₄ y X son como se definen en la fórmula I.

En una realización preferida de la invención,

X es preferiblemente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

En dicha realización preferida de la invención,

- 5 R_8 es preferiblemente *cis,cis*-cicloocta-1,5 dieno (ciclooctadieno o abreviado como COD) o biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno (norbornadieno o abreviado como NBD) si n es 1 y $m > 1$; o es preferiblemente dimetilsulfóxido, resultando en $\text{RuCl}_2(\text{dmsO}-\kappa\text{ORuCl}_2(\text{dmsO}-\kappa\text{S})_3(\text{dmsO}-\kappa\text{O})$ o $\text{RuCl}_2(\text{dmsO}-\kappa\text{S})_4$ como precursores si n es 4 y m es 1, pero, en particular, *cis,cis*-cicloocta-1,5 dieno o biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno.

En dicha realización preferida de la invención,

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son preferiblemente fenilo y

R_5 y R_6 preferiblemente juntos representan, con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de fenilo;

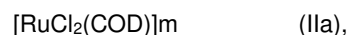
- 10 Y_1 es preferiblemente $-\text{CH}_2-$, e

Y_2 es preferiblemente NH_2 .

- 15 El punto de ebullición del disolvente inerte de acuerdo con el procedimiento de la invención se da a una presión atmosférica de 1023,25 hPa. Para lograr tiempos de reacción económicamente favorables, la reacción se realiza a temperaturas superiores a 112°C (temperatura a una presión de 1023,25 hPa). Disolventes inertes preferidos son cetonas, preferiblemente ciclohexanona, ésteres, preferiblemente butirato de etilo y disolventes aromáticos o mezclas de disolventes aromáticos con un punto de ebullición de 112°C a 165°C (temperatura a una presión de 1023,25 hPa), preferiblemente xileno y compuestos aromáticos halogenados preferiblemente clorobenceno.

En dicha realización preferida de la invención, el disolvente inerte es preferiblemente ciclohexanona, butirato de etilo, xileno o clorobenceno.

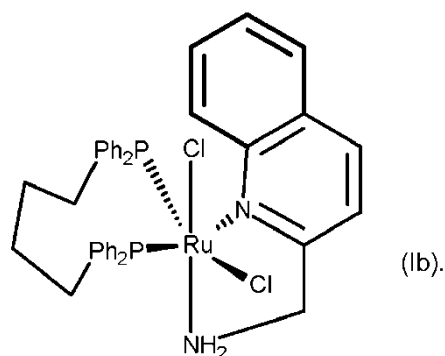
- 20 Una realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula IIa



en donde (m es > 1);

- 25 con 1,225 equivalentes de un ligando de amina bidentado, preferiblemente el compuesto (III-2) en presencia de 1 equivalente de un ligando de fosfina bidentado preferiblemente 1,4-bis(difenilfosfino)butano en un disolvente inerte, tal como ciclohexanona, a una temperatura de reacción de 125 a 135°C .

El procedimiento de acuerdo con la presente invención es especialmente útil para la preparación de catalizadores de las fórmulas Ib



- 30 El catalizador de la fórmula Ib es nuevo y representa un objeto adicional de la invención. El catalizador de la fórmula Ib cristaliza más rápidamente durante la purificación posterior; permitiendo con ello tiempos de filtración más rápidos y un catalizador residual más bajo en la solución de sustrato. Esto es de particular importancia para la producción a gran escala del catalizador.

- 35 El procedimiento se realiza preferiblemente como un procedimiento de un solo recipiente. Una ventaja del procedimiento de un solo recipiente en particular para la fabricación a gran escala son los tiempos de reacción significativamente reducidos. Además, los residuos que contienen fosfano se reducen notablemente en comparación con el procedimiento de la técnica anterior descrito en el documento WO 2005/105819.

La síntesis de los precursores se puede realizar por una persona experta en la técnica siguiendo los procedimientos descritos en Albers et. al. Inorg. Synth. 1989, 26, 68-77 para $\text{RuCl}_2(\text{ciclooctanodieno})$ y Albers et. al. Inorg. Synth 1989,

26, 249-258 para $\text{RuCl}_2(\text{biciclo}[2.2.1]\text{hepta-2,5-dieno})$ o Castellano et. al. Inorg. Chim. Acta. 2009, 363, 283-287 para $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO-}\kappa\text{S})_3(\text{dmsO-}\kappa\text{O})]$ así como Riant et. al Chem. Eur. J. 2009, 15, 6267-6268) para $\text{RuCl}_2(\text{dmsO-}\kappa\text{S})_4$

5 El precursor de catalizador $\text{RuCl}_2(\text{ciclooctanodieno})$ y $\text{RuCl}_2(\text{biciclo}[2.2.1]\text{hepta-2,5-dieno})$ muestran estructuras poliméricas (ilustradas por la definición $m > 1$). En estos casos, las fórmulas moleculares están representadas más exactamente por $[\text{RuCl}_2(\text{ciclooctanodieno})]_m$ y $[\text{RuCl}_2(\text{biciclo}[2.2.1]\text{hepta-2,5-dieno})]_m$, con $m > 1$. Este hecho también se describe en las citas bibliográficas arriba mencionadas.

Preferiblemente se utilizan precursores con el más alto contenido de metal y purezas.

- ☐ típicamente 29-37% en peso de rutenio para $[\text{RuCl}_2(\text{ciclooctanodieno})]_m$,
- ☐ 31-39% en peso de rutenio para $[\text{RuCl}_2(\text{biciclo}[2.2.1]\text{hepta-2,5-dieno})]_m$ y
- 10 ☐ 16-21% en peso de rutenio para $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO-}\kappa\text{S})_3(\text{dmsO-}\kappa\text{O})]$ y para $\text{RuCl}_2(\text{dmsO-}\kappa\text{S})_4$.

La eficiencia de los catalizadores de fórmula la hechos a partir de $[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_m$ como precursor es equivalente a la del catalizador de fórmula la hecho a partir de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_n]$ como precursor tanto para la reducción bajo una atmósfera de hidrógeno como la hidrogenación por transferencia.

15 **Tabla 1** Reducción catalítica de acetofenona a 1-feniletanol bajo atmósfera de hidrógeno en presencia de complejos de rutenio

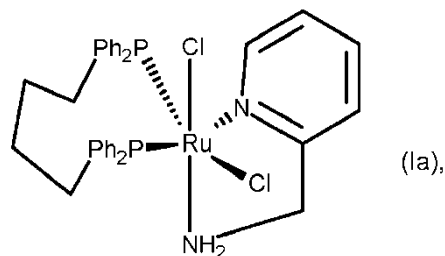
Pre-catalizador	Relación molar	Presión	Conversión	Tiempo de Reacción
	Acetofenona/Ru/Base	bar	%	min
$[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_n]$	4000/1/85	9	99	225
$[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_m$	4000/1/85	9	99	225

Tabla 2 Reducción catalítica de acetofenona a 1-feniletanol en presencia de complejos de rutenio

Pre-catalizador	Relación molar	Conversión	Tiempo de Reacción
	Acetofenona/Ru/Base	%	min
$[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_n]$	4000/1/85	98	30
$[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_m$	4000/1/85	94	60

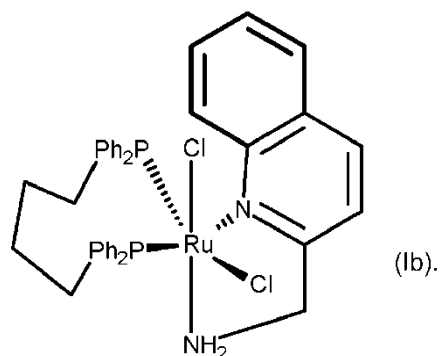
Ejemplos de preparación:

Ejemplo de referencia P1: Preparación de $\text{RuCl}_2[\text{PPh}_2(\text{CH}_2)_4\text{PPh}_2][2\text{-H}_2\text{NCH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{N}]$ de fórmula la



20 El precursor de catalizador, preferiblemente $[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_m$ (1 eq.) (COD = cis,cis-cicloocta-1,5 dieno), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (1,0-1,2 eq., preferiblemente 1,0 eq.) y 2-picolilamina (1,0-1,4 eq., preferiblemente 1,225 eq.) se disolvieron en uno de los disolventes arriba mencionados, preferiblemente metil isobutilcetona (10-20 ml/g, preferiblemente 20 ml/g de precursor de Ru). La mezcla se calentó a reflujo durante 3-5 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado sólido se separó por filtración y se lavó con el mismo disolvente que se utilizó para la reacción. Una persona experta en la técnica puede determinar la relación isomérica cis/trans por RMN. Las relaciones diastereoméricas generadas por este método están habitualmente en el intervalo de d.r. (relación diastereomérica) > 98% hacia el isómero cis. Se pueden lograr los mismos resultados comenzando con $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO-}\kappa\text{S})_3(\text{dmsO-}\kappa\text{O})]$, $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO-}\kappa\text{S})_4]$ o $[\text{RuCl}_2(\text{biciclo}[2.2.1]\text{hepta-2,5-dieno})]_m$ como precursor.

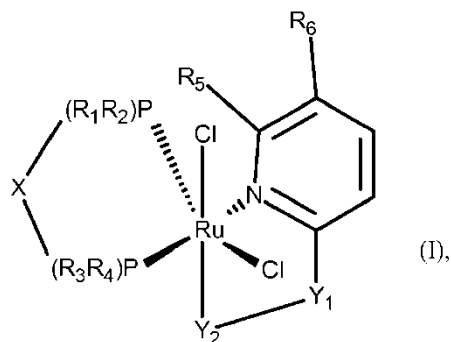
25

Ejemplo P2: Preparación de $\text{RuCl}_2[\text{PPh}_2(\text{CH}_2)_4\text{PPh}_2][2\text{-H}_2\text{NCH}_2\text{C}_9\text{H}_6\text{N}]$ de fórmula Ib

El precursor de catalizador, preferiblemente $[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_m$ (1 eq.), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (1,0-1,2 eq., preferiblemente 1,0 eq.) y 2-quinolinilmetilamina (1,0-1,4 eq., preferiblemente 1,225 eq.) se disolvieron en uno de los disolventes arriba mencionados, preferiblemente ciclohexanona (10-20 ml/g, preferiblemente 20 ml/g de precursor de Ru). La mezcla se calentó a 130°C durante 1 hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado sólido se separó por filtración y se lavó con el mismo disolvente que se utilizó para la reacción. Una persona experta en la técnica puede determinar la relación isomérica cis/trans por RMN. Las relaciones diastereoméricas generadas por este método están habitualmente en el intervalo de d.r. (relación diastereomérica) > 98% hacia el isómero cis. Se pueden lograr los mismos resultados comenzando con $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO-}\kappa\text{S})_3(\text{dmsO-}\kappa\text{O})]$, $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO-}\kappa\text{S})_4]$ o $[\text{RuCl}_2(\text{bicyclo}[2.2.1]\text{hepta-2,5-dieno})]_m$ como precursor.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I



en donde

5 X es -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-;

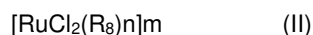
Y₁ es -CH₂-; o -NH-;

Y₂ es NHR₇; en donde R₇ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R₁ y R₂, independientemente uno del otro, representan grupos alifáticos o aromáticos;

R₃ y R₄, independientemente uno del otro, representan grupos alifáticos o aromáticos;

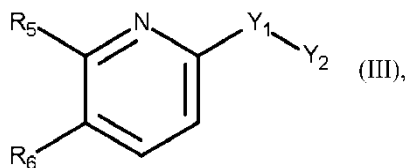
10 R₅ y R₆ son cada uno hidrógeno o juntos representan, con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de fenilo; procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



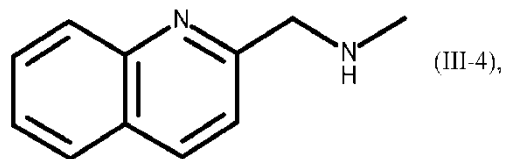
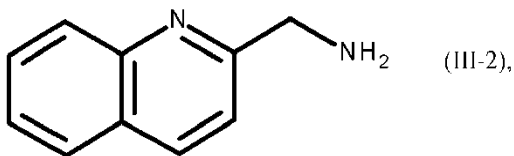
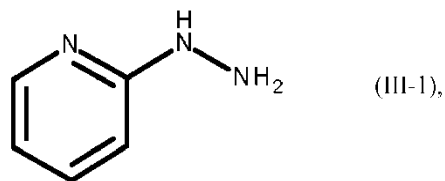
en donde n es 1 y m es > 1 que representa una estructura polimérica si R₈ es una molécula que contiene dos restos alqueno o alquino que se coordinan en un modo de coordinación hapto-2 con el metal;

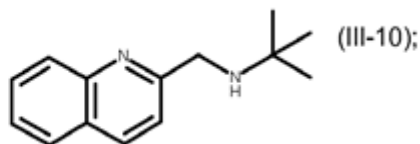
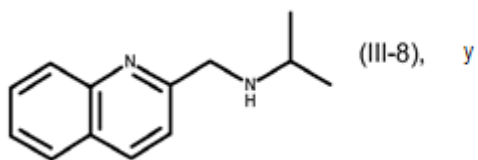
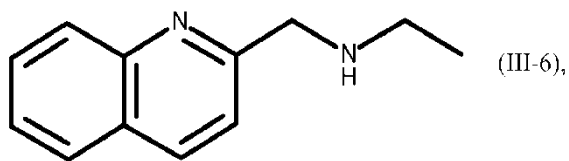
15 o n es 4 y m es 1 si R₈ es una molécula que contiene nitrógeno, oxígeno o azufre en la que dicho nitrógeno, oxígeno o azufre se coordinan con el metal;

en presencia de un disolvente inerte, cuyo punto de ebullición es de 112°C a 165°C, con un compuesto de fórmula III

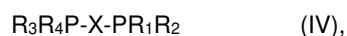


en donde el compuesto de fórmula III se selecciona del grupo que consiste en





y un fosfano de fórmula IV



5 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X son como se definen en la fórmula I.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula I, en donde X es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, para la preparación de un compuesto de fórmula I, en donde R_8 es ciclooctadieno o biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno si n es 1 y $m > 1$; o es dimetilsulfóxido si n es 4 y m es 1.

10 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, para la preparación de compuestos de fórmula I, en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son fenilo y

R_5 y R_6 juntos representan, con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de fenilo;

Y_1 es $-\text{CH}_2-$, e

Y_2 es NH_2 .

15 5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 realizado como un procedimiento de un solo recipiente.

6. El compuesto de fórmula Ib

