

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 870 705**

51 Int. Cl.:

**C07F 7/00** (2006.01)

**C07C 43/178** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.01.2018 PCT/US2018/012461**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.07.2018 WO18129235**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2018 E 18701637 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.04.2021 EP 3565821**

54 Título: **Síntesis de ligandos de benciloxifenoxifenol**

30 Prioridad:

**06.01.2017 US 201762443450 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.10.2021**

73 Titular/es:

**UNIVATION TECHNOLOGIES, LLC (100.0%)  
5555 San Felipe Suite 1950  
Houston, TX 77056, US**

72 Inventor/es:

**FALER, CATHERINE ANNE y  
HARLAN, C. JEFF**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 870 705 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

Síntesis de ligandos de benciloxifenoxifenol

La invención se refiere a ligandos, complejos y/o catalizadores que proporcionan capacidades de polimerización de olefinas.

5 **Antecedentes de la invención**

Los complejos de coordinación ligando-metal, por ejemplo, complejos organometálicos, son útiles como catalizadores, aditivos, reactivos estequiométricos, monómeros, precursores de estado sólido, reactivos terapéuticos y fármacos. Los complejos de este tipo se preparan normalmente combinando un ligando con un compuesto metálico adecuado o un precursor metálico en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada. El ligando contiene grupos funcionales que están unidos a los centros metálicos, permanecen asociados con los centros metálicos y, por lo tanto, brindan la oportunidad de modificar las propiedades estéricas, electrónicas y químicas de los centros metálicos activos del complejo.

Ciertos complejos de ligando-metal son catalizadores para reacciones tales como oxidación, reducción, hidrogenación, hidrosililación, hidrocianación, hidroformilación, polimerización, carbonilación, isomerización, metátesis, activación carbono-hidrógeno, activación carbono-halógeno, acoplamiento cruzado, acilación y alquilación de Friedel-Crafts, hidratación, dimerización, trimerización, oligomerización, reacciones de Diels-Alder y otras transformaciones. En el campo de la catálisis de polimerización, en relación con la catálisis de un solo sitio, el ligando ofrece típicamente oportunidades para modificar el entorno electrónico y/o estérico que rodea un centro de metal activo. Esto permite que el ligando ayude en la creación de polímeros posiblemente diferentes. Se conocen generalmente catalizadores de sitio único basados en metaloceno del Grupo 4 para reacciones de polimerización.

Una aplicación de los catalizadores de metaloceno es la producción de polipropileno isotáctico. El polipropileno isotáctico y su producción ha sido ampliamente estudiado. Véase, por ejemplo, el documento US 2004/0005984 A1. Se describen ligandos biaromáticos con puente y sus métodos de preparación en las solicitudes de patente internacionales WO 2016/172110 A1 y WO 2016/172114 A1.

En vista de la importancia industrial de este campo, sería deseable disponer de métodos sintéticos adicionales para la preparación de ligandos.

**Compendio de la invención**

La invención incluye un procedimiento para preparar un ligando, procedimiento que comprende poner en contacto un alcohol seleccionado del grupo que consiste en 3-((2-bromobencil)oxi)propan-1-ol o 2-((2-bromobencil)oxi)etanol y bromocresol en un medio de reacción en condiciones de reacción en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo para preparar un reaccionante formador de puente; y poner en contacto un primer reactivo con un reaccionante formador de puente en un medio de reacción aprótico polar en condiciones de reacción, formando así el ligando; en donde: (a) cuando el primer reaccionante es 2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il-litio, el reaccionante formador de puente es 2-bromo-1-(3-((2-bromobencil)oxi)propoxi)-4-metilbenceno, y el ligando es 2-(3-((2'-hidroxi-[1,1':3',1"-terfenil]-2-il)metoxi)propoxi)-5-metil-[1,1':3',1"-terfenil]-2'-ol (Ligando AP); o en donde (b) cuando el primer reaccionante es 2',5,5'-trimetil-2-((metoximetoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il-litio, el reaccionante formador de puente es 2-bromo-1-(3-((2-bromobencil)oxi)propoxi)-4-metilbenceno, y el ligando es 2-(3-((2'-hidroxi-2'',5,5''-trimetil-[1,1':3',1"-terfenil]-2-il)metoxi)propoxi)-2'',5,5''-tetrametil-[1,1':3',1"-terfenil]-2'-ol (Ligando BP); o en donde (c) cuando el primer reaccionante es 2-(metoximetoxi)-5-metil-3-(2-metilnaftalen-1-il)fenil)litio, el reaccionante formador de puente es 2-bromo-1-(3-((2-bromobencil)oxi)propoxi)-4-metilbenceno, y el ligando es 2'-(3-((2'-hidroxi-5'-metil-3'-(2-metilnaftalen-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)metoxi)propoxi)-5,5'-dimetil-3-(2-metilnaftalen-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol (Ligando CP). La invención también incluye un procedimiento para preparar ligandos análogos AE, BE y CE.

Los ligandos del procedimiento de la invención son útiles en la preparación de catalizadores para la polimerización de olefinas.

**Descripción detallada de la invención**

Como se emplean en el presente documento, los términos "un", "una", "el", "al menos uno" y "uno o más" se emplean indistintamente. Los términos "comprende" e "incluye" y variaciones de los mismos no tienen un significado limitante cuando estos términos aparecen en la descripción y las reivindicaciones. Así, por ejemplo, una composición que incluye "un" material puede interpretarse en el sentido de que la composición incluye "uno o más" materiales.

"Complejo" significa un compuesto de coordinación formado por la unión de una o más moléculas o átomos ricos electrónicamente capaces de existir independientemente con una o más moléculas o átomos electrónicamente pobres, cada uno de los cuales también es capaz de existir independientemente.

Todas las referencias a la "Tabla Periódica de los Elementos" y los diversos grupos dentro de la tabla son a la tabla publicada en el CRC Handbook of Chemistry and Physics, 71<sup>a</sup> Ed. (1990-1991), CRC Press, en la página 1-10.

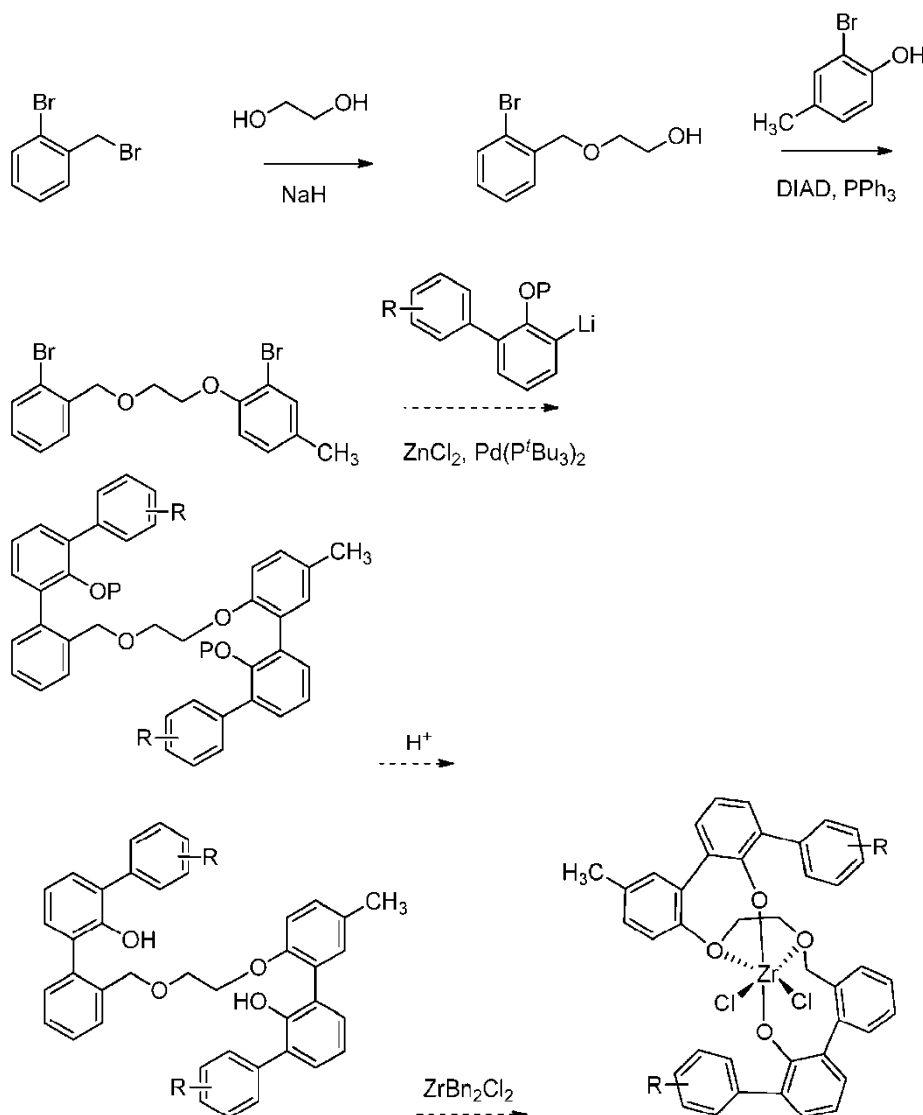
El término "medio de reacción" incluye, pero no se limita a, un líquido en el que al menos un reaccionante es al menos

parcialmente soluble. Por tanto, para una reacción dada, es posible que todos los reaccionantes se solubilizan en el medio de reacción, pero también es posible que los reaccionantes formen una suspensión en el medio de reacción. También son posibles otras combinaciones. Como se emplea en el presente documento, el término "disolvente" es intercambiable con el término medio de reacción.

- 5 A menos que se indique lo contrario, esté implícito en el contexto o sea habitual en la técnica, todas las partes y porcentajes se basan en el peso, y todos los métodos de ensayo están vigentes a la fecha de presentación de esta descripción.

Como se emplea en el presente documento, "Bn" se refiere a bencilo y DIAD se refiere a azodicarboxilato de diisopropilo.

- 10 La invención incluye procedimientos para la preparación de ligandos y complejos de ligando-metal. Por ejemplo, un procedimiento de la invención comprende las siguientes etapas:



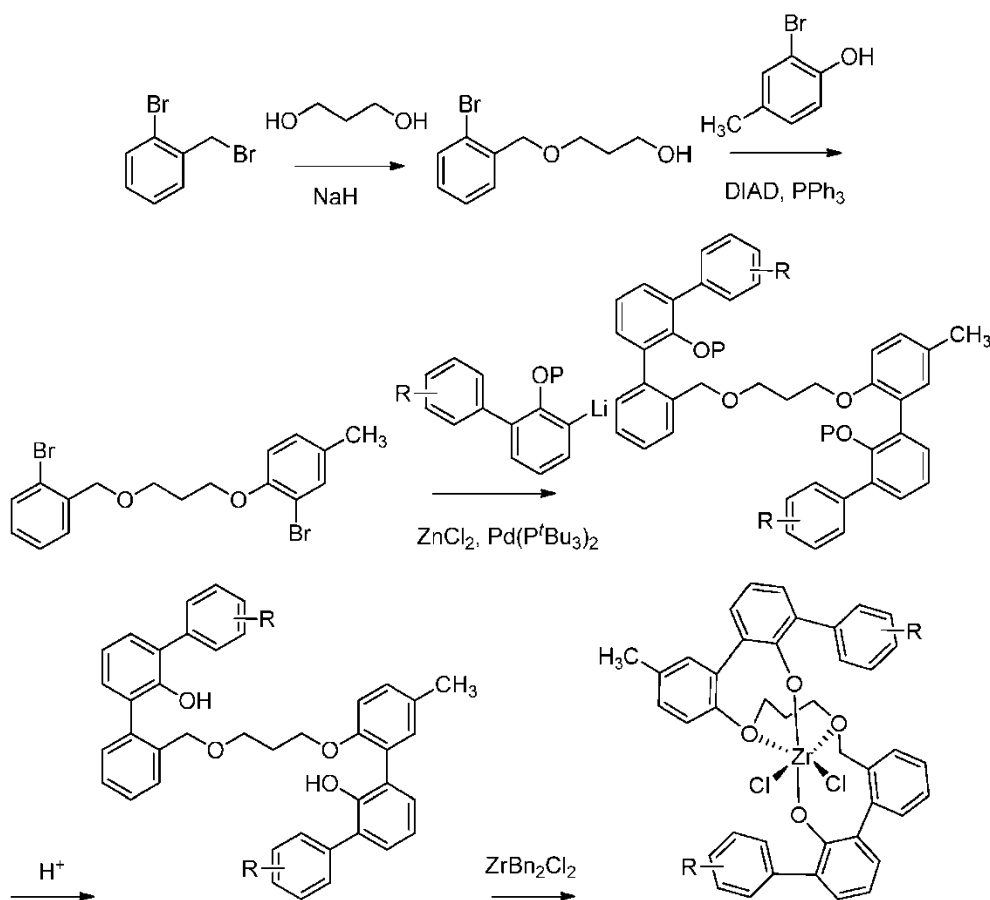
(Ligando AE, cuando R = H)

- 15 en donde R puede ser H o alquilo inferior, preferiblemente H o metilo, Bn es bencilo, Bu es butilo, <sup>t</sup>Bu es terc-butilo y Ph representa fenilo. Zr en la estructura anterior puede reemplazarse más generalmente por M, que representa un metal, que se describe con más detalle a continuación.

El término "alquilo", como se emplea en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado que contiene típicamente, aunque no necesariamente, 1 a aproximadamente 50 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo de 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo inferior incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo e iso-butilo.

- 20

Este esquema de reacción también puede realizarse partiendo de dioles distintos al etilenglicol, p.ej. 1,3-propanodiol. Por ejemplo, puede emplearse el siguiente esquema de reacción.



5 (Ligando AP, cuando R = H))

en donde R puede ser H o alquilo inferior, preferiblemente H o metilo, Bn es bencilo, Bu es butilo, <sup>t</sup>Bu es terc-butilo y Ph representa fenilo. Zr en la estructura anterior puede reemplazarse más generalmente por M, que representa un metal, que se describe con más detalle a continuación.

10 A continuación se describen otras variaciones del esquema. En una realización de la invención, las reacciones se llevan a cabo bajo una atmósfera de gas inerte, tal como un gas anhidro de N<sub>2</sub>, Ar, He o mezclas de los mismos. En una realización de la invención, las reacciones se llevan a cabo aproximadamente a presión ambiente.

15 La descripción del procedimiento que sigue para la primera etapa de la reacción es una forma de realizar las reacciones de la invención, pero un experto en la técnica sabría fácilmente cómo utilizar otras condiciones de reacción (por ejemplo, temperaturas diferentes), disolventes (por ejemplo, disolventes diferentes) y reactivos (por ejemplo, LiH en lugar de NaH) en realizaciones alternativas para llevar a cabo las reacciones. Por ejemplo, en una realización de la invención, se hace reaccionar hidruro de sodio con 1,3-propanodiol en un medio de reacción para formar un compuesto intermedio, que luego se hace reaccionar con bromuro de 2-bromobencilo para formar 3-((2-bromobencil)oxi)propan-1-ol. La reacción puede realizarse a una temperatura de -75 a 75 °C, preferiblemente de -50 a 50 °C. En una realización de la invención, en la primera etapa del esquema de reacción mostrado anteriormente, se suspende hidruro de sodio en un medio de reacción aprótico polar, tal como tetrahidrofurano (THF) y la mezcla se enfría a una temperatura de -75 a 25 °C. Luego se añade lentamente 1,3-propanodiol (precaución: H<sub>2</sub> generado) y la mezcla resultante se deja calentar hasta entre 1 y 70 °C, más preferiblemente la temperatura ambiente. Se añade luego bromuro de 2-bromobencilo con agitación y se deja que la reacción se complete para formar el producto, 3-((2-bromobencil)oxi)propan-1-ol.

25 La descripción del procedimiento que sigue para la segunda etapa de la reacción es una forma de realizar las reacciones de la invención, pero un experto en la técnica sabría fácilmente cómo utilizar otras condiciones de reacción (por ejemplo, temperaturas diferentes), disolventes (por ejemplo, disolventes diferentes), y reactivos en realizaciones alternativas para llevar a cabo las reacciones. Por ejemplo, en una realización de la invención, se pone en contacto 3-((2-bromobencil)oxi)propan-1-ol en un medio de reacción con bromocresol, trifetilfosfina y DIAD para formar 2-bromo-1-(3-((2-bromobencil)oxi)propoxi)-4-metilbenceno. La reacción puede realizarse a una temperatura de 0 a 70 °C, preferiblemente de 10 a 50 °C. En una realización de la invención, en la segunda etapa del esquema de reacción

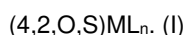
mostrado anteriormente, se disuelven 3-((2-bromobencil)oxi)propan-1-ol, bromocresol y trifenilfosfina en un medio de reacción aprótico polar, tal como THF, y luego se añade DIAD lentamente a medida que la solución incolora se vuelve amarilla lentamente. Se deja agitar la reacción a una temperatura de 0 a 70 °C, más preferiblemente a temperatura ambiente, para permitir que la reacción forme el producto, 2-bromo-1-(3-((2-bromobencil)oxi)propoxi)-4-metilbenceno.

- 5 La descripción del procedimiento que sigue para la tercera etapa de la reacción es una forma de realizar las reacciones de la invención, pero un experto en la técnica sabría fácilmente cómo utilizar otras condiciones de reacción (por ejemplo, temperaturas diferentes), disolventes (por ejemplo, disolventes diferentes), y reactivos en realizaciones alternativas para llevar a cabo las reacciones. Por ejemplo, en una realización de la invención, se pone en contacto 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il-litio en un medio de reacción con un cloruro metálico, 2-bromo-1-(3-((2-bromobencil)oxi)propoxi)-4-metilbenceno y una fosfina metálica para formar el producto deseado. La reacción puede realizarse a una temperatura de 0 a 125 °C, preferiblemente de 20 a 95 °C. En una realización de la invención, en la tercera etapa del esquema de reacción mostrado anteriormente, R = H. Se suspende 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il-litio en un medio de reacción aprótico polar, preferiblemente THF, luego se añade a la mezcla un cloruro metálico, preferiblemente cloruro de zinc, y se agita la mezcla, seguido de la adición de 2-bromo-1-(3-((2-bromobencil)oxi)propoxi)-4-metilbenceno, seguido de la adición de una fosfina metálica, preferiblemente bis(tri-terc-butilfosfina) de paladio. La solución marrón resultante se calienta hasta una temperatura de 50 a 95 °C, y luego la reacción se inactiva y se extrae con un disolvente orgánico. Se retira el disolvente, preferiblemente a presión reducida, y el aceite que queda se redissuelve en una mezcla de disolventes, preferiblemente THF/metanol. Se acidifica la mezcla, p.ej. con HCl, y la solución se agita para dejar que se forme el ligando producto, 2-(3-((2'-hidroxi-[1,1':3',1"-terfenil]-2-il)metoxi)propoxi)-5-metil-[1,1':3',1"-terfenil]-2'-ol.

Si se desea, se puede formar un complejo de ligando-metal en una etapa posterior. La descripción del procedimiento que sigue para la etapa de formación del complejo es una forma de realizarlo, pero un experto en la técnica sabría fácilmente cómo utilizar otras condiciones de reacción (por ejemplo, temperaturas diferentes), disolventes (por ejemplo, disolventes diferentes) y reactivos en realizaciones alternativas para llevar a cabo la reacción. Por ejemplo, en una realización de la invención, se disuelve el ligando 2-(3-((2'-hidroxi-[1,1':3',1"-terfenil]-2-il)metoxi)propoxi)-5-metil-[1,1':3',1"-terfenil]-2'-ol en un disolvente y se pone en contacto con un precursor de metal ML para formar el complejo de ligando-metal. En una realización de la invención, se disuelve el ligando 2-(3-((2'-hidroxi-[1,1':3',1"-terfenil]-2-il)metoxi)propoxi)-5-metil-[1,1':3',1"-terfenil]-2'-ol en un disolvente apolar, p.ej. tolueno. Luego, se añade una solución en tolueno de dicloruro de bis-bencil-circonio(IV) ( $ZrBn_2Cl_2$ ) a la solución del ligando. Se agita la mezcla y luego se calienta a una temperatura elevada, p.ej. 25 a 120 °C, preferiblemente de 75 a 95 °C, y se forma el complejo de circonio mostrado anteriormente.

Los catalizadores en algunas realizaciones son composiciones que comprenden el ligando y el precursor de metal y, opcionalmente, pueden incluir adicionalmente un activador, una combinación de activadores o un paquete activador. En otras realizaciones, los catalizadores son complejos metal-ligando y opcionalmente pueden incluir adicionalmente un activador, combinación de activadores o paquete activador.

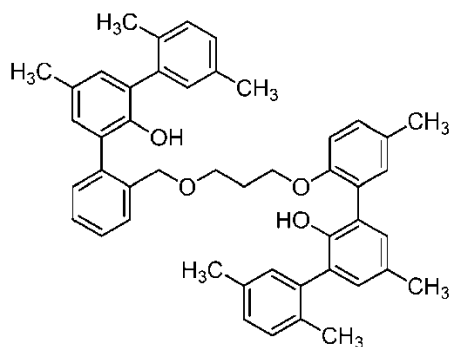
Por ejemplo, los complejos de metal-ligando de esta invención se pueden caracterizar por la fórmula general:



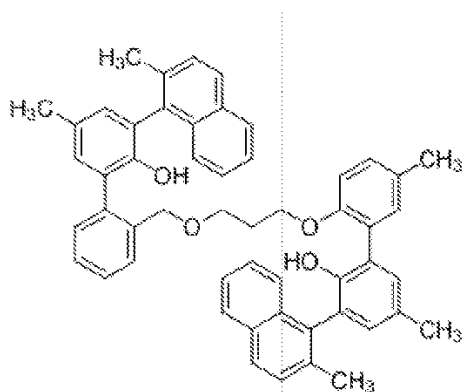
donde (4,2,O,S) es un ligando dianiónico que tiene al menos 4 átomos que son oxígeno o azufre y que forma un quelato con el metal M en al menos 2, preferiblemente 4, sitios de coordinación mediante átomos de oxígeno y/o azufre; M es un metal seleccionado del grupo que consiste en los grupos 3-6 y los elementos lantánidos de la Tabla Periódica de los Elementos, preferiblemente del grupo 4 (Hf, Zr y Ti); L se selecciona independientemente del grupo que consiste en haluro (F, Cl, Br, I), y opcionalmente dos o más grupos L pueden enlazarse entre sí en una estructura de anillo; y n es 1, 2, 3 o 4. En una realización de la invención, más de un ligando puede formar complejos con el mismo átomo metálico. Esto puede llevarse a cabo ajustando la relación de ligando a átomos de metal en la etapa de formación del complejo.

Los ligandos que son adecuados para su uso en los catalizadores del presente documento tienen varias descripciones alternativas generales. En una realización, los ligandos son ligandos quelantes dianiónicos que pueden ocupar hasta cuatro sitios de coordinación de un átomo metálico. Los ligandos también pueden describirse como ligandos dianiónicos que, cuando forman un quelato con un átomo metálico, forman al menos uno o dos metalociclos (contando el átomo metálico como un miembro del anillo). Además, en algunas realizaciones, los ligandos pueden describirse como ligandos quelantes dianiónicos que utilizan oxígeno o azufre como átomos de unión al átomo metálico. En otras realizaciones más, los ligandos pueden describirse como ligandos no de metaloceno que pueden coordinarse en un complejo aproximadamente simétrico  $C_2$  con un átomo de metal. Estas realizaciones se pueden utilizar juntas o por separado.

Por ejemplo, los ligandos adecuados útiles en esta invención pueden caracterizarse por las siguientes fórmulas:



Ligando BP



Ligando CP

- 5 Nótese que los ligandos BE y CE son análogos a los ligandos BP y CP en que los ligandos son idénticos excepto que los ligandos BP y CP tienen un resto formador de puente C<sub>3</sub>, mientras que los ligandos BE y CE (no mostrados) tienen un resto formador de puente C<sub>2</sub>. En la nomenclatura de "apodo" del ligando utilizada en el presente documento, la segunda letra denota un resto formador de puente C<sub>2</sub> o C<sub>3</sub>; por lo tanto, la "E" en el Ligando AE pretende designar una estructura de Ligando A que tiene un resto formador de puente C<sub>2</sub>, mientras que la "P" en el Ligando AP pretende designar una estructura de Ligando A que tiene un resto formador de puente C<sub>3</sub>. Por ejemplo, compárense las estructuras de los ligandos AE y AP, ambos incluidos anteriormente.

10 Los restos formadores de puente en los ligandos AP, BP y CP contienen 3 átomos de carbono, pero los ligandos análogos AE, BE y CE, que contienen 2 átomos de carbono en el puente, también están dentro del alcance de la invención. Para los propósitos de esta descripción, cualquier conflicto entre una estructura y el nombre dado a la estructura debe resolverse a favor de la estructura.

15 Se requiere que haya al menos 2 átomos de hidrógeno asociados con cada ligando que puedan ser retirados en una reacción de complejación con un átomo de metal o un precursor o base de metal. En algunas realizaciones, antes de dicha reacción de complejación, se puede hacer reaccionar una base con el ligando para formar una sal, el producto de la cual se puede hacer reaccionar luego con un precursor de metal ML, en el que M y L son como se definieron anteriormente.

20 En general, se preparan bloques de construcción que luego se unen con un grupo formador de puente. Pueden introducirse variaciones en los sustituyentes del grupo R en la síntesis de los componentes de construcción. Se pueden introducir variaciones en el puente con la síntesis del grupo formador de puente. El reaccionante formador de puente proporciona la estructura del resto formador de puente de un ligando. De manera similar, el primer reaccionante suministra todo o parte del resto de la estructura del ligando. Se dan ejemplos de reaccionantes formadores de puente y primeros reaccionantes en otra parte del presente documento.

25 Los ligandos dentro del alcance de esta invención pueden prepararse según los esquemas generales mostrados anteriormente, donde se preparan primero los bloques de construcción y luego se acoplan entre sí, con la condición de que se pueden utilizar esquemas similares para preparar ligandos distintos de los ligandos mostrados en el presente documento.

30 Una vez que se forma el ligando deseado, se puede combinar con un átomo de metal, ión, compuesto u otro compuesto precursor de metal, p.ej. ML, en donde M y L son como se definieron anteriormente. En algunas aplicaciones, los ligandos de esta invención se combinarán con un compuesto o precursor de metal y el producto de tal combinación no está determinado, si se forma un producto. Por ejemplo, el ligando puede añadirse a un recipiente de reacción al

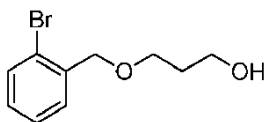
mismo tiempo que el metal o el compuesto precursor de metal junto con los reaccionantes, activadores, captadores, etc. Además, el ligando puede modificarse antes de la adición a o después de la adición del precursor de metal, p.ej. mediante una reacción de desprotonación o alguna otra modificación.

- 5 La relación de ligando a compuesto precursor de metal se encuentra ventajosamente en el intervalo de 0,01:1 a 100:1, más específicamente en el intervalo de 0,1:1 a 10:1 e incluso más específicamente 1:1. Generalmente, el ligando se mezcla con un precursor de metal adecuado y opcionalmente con otros componentes, tales como activadores, antes de o simultáneamente con dejar que la mezcla se ponga en contacto con los reaccionantes, por ejemplo, monómeros. Cuando el ligando se mezcla con el compuesto precursor de metal, se puede formar un complejo de metal-ligando, que puede ser un catalizador o puede necesitar ser activado para ser un catalizador.
- 10 Los activadores y su uso son bien conocidos por los expertos en la técnica. En términos generales, el activador puede comprender alumoxanos, ácidos de Lewis, ácidos de Bronsted, activadores compatibles que no interfieren y combinaciones de los anteriores. Estos tipos de activadores se han enseñado en cuanto a su uso con diferentes composiciones o complejos metálicos en las siguientes referencias: patentes de EE.UU. 5.599.761, 5.616.664, 5.453.410, 5.153.157 y 5.064.802. En particular, se prefieren los activadores iónicos o formadores de iones.
- 15 Los ligandos, complejos o catalizadores pueden estar soportados sobre soportes orgánicos o inorgánicos. Los soportes adecuados incluyen sílices, alúminas, arcillas, zeolitas, cloruro de magnesio y soportes poliméricos tales como poliestirenos, poliestirenos sustituidos y similares. Los soportes poliméricos pueden estar reticulados o no. Además, los catalizadores de esta invención pueden combinarse con otros catalizadores en un solo reactor y/o emplearse en una serie de reactores (en paralelo o en serie) para formar mezclas de productos poliméricos.
- 20 Los ligandos, complejos y/o catalizadores son particularmente eficaces para polimerizar  $\alpha$ -olefinas (tales como propileno, 1-buteno, 1-penteno, 1-hexeno, 1-hepteno, 1-octeno y estireno), copolimerizando etileno con  $\alpha$ -olefinas (como propileno, 1-buteno, 1-penteno, 1-hexeno, 1-hepteno, 1-octeno y estireno) y copolimerizando etileno con olefinas 1,1-disustituidas (tales como isobutileno). Estas composiciones también podrían polimerizar monómeros que tienen funcionalidades polares en homopolimerizaciones o copolimerizaciones y/o homopolimerizar olefinas 1,1 y 1,2
- 25 disustituidas. Además, se pueden copolimerizar diolefinas en combinación con etileno y/o  $\alpha$ -olefinas u olefinas 1,1 y 1,2 disustituidas. Los métodos para polimerizar estos monómeros son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ligandos, los complejos de metal-ligando y las composiciones de esta invención pueden prepararse y ensayarse para determinar la actividad catalítica en una o más de las reacciones anteriores de una manera combinatoria. La química combinatoria implica generalmente la síntesis en serie rápida o paralela y/o el cribado o caracterización de
- 30 compuestos y composiciones de materia. Los métodos para realizar la química combinatoria son bien conocidos por los expertos en la técnica.

### Realizaciones específicas de la invención

- General: Todos los reactivos se compran a proveedores comerciales y se utilizan tal como se reciben a menos que se indique lo contrario. Los disolventes se rocían con  $N_2$  y se secan sobre tamices moleculares de 3 Å. La cromatografía
- 35 analítica en capa fina (TLC) se realiza en placas Selecto (200  $\mu$ m) prerrevestidas con un indicador fluorescente. La visualización se efectúa con luz ultravioleta (254 nm). La cromatografía en columna ultrarrápida se lleva a cabo con gel de sílice Sigma Aldrich 60 Å (malla 70-230) utilizando los sistemas de disolventes especificados. Los espectros de RMN se registran en un Bruker 400 y/o 500 RMN con desplazamientos químicos referenciados a picos de disolvente residual.

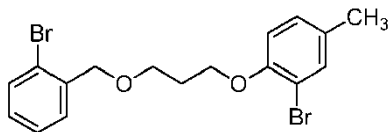
Ejemplo 1 - Preparación de 3-((2-bromobencil)oxi)propan-1-ol (509-18)



- 40 Se suspende hidruro de sodio (95%, 1,0 g, 40 mmol) en 20 ml de THF y se enfría a -35 °C. Se añade lentamente 1,3-propanodiol (20 ml) (precaución: H<sub>2</sub> generado) y se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. Se añade bromuro de 2-bromobencilo (10 g, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 4 h, y luego se inactiva con cloruro de amonio saturado. El producto se extrae con 3 porciones de acetato de etilo, seguido de lavados con
- 45 agua y salmuera. La parte orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra hasta un aceite transparente e incoloro con un rendimiento bruto de 84%: R<sub>f</sub> = 0,33 (acetona: isohexano 30:70); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1,91 (m, 2 H), 2,46 (s ancho, 1 H), 3,73 (m, 2 H), 3,80 (m, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 7,15 (m, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,54 (m, 1 H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 32,4, 61,7, 69,8, 72,8, 123,1, 127,6, 129,2, 129,3, 132,8, 137,6; IR (cm<sup>-1</sup>): 3381, 3064, 2945, 2868, 1568, 1440, 1100, 1026.

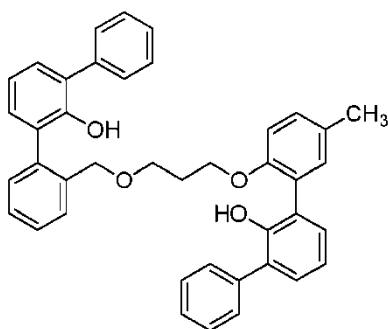
50

## Ejemplo 2 - Preparación de 2-bromo-1-(3-((2-bromobencil)oxi)propoxi)-4-metilbenceno (509-16)



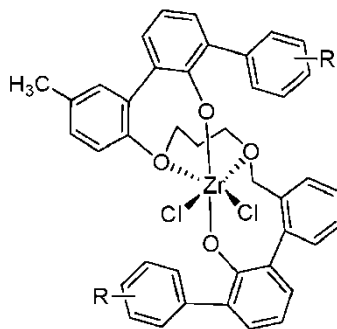
El producto del Ejemplo 1, a saber, el alcohol 509-18, (6,0 g, 24,4 mmol), bromocresol (4,8 g, 25,6 mmol) y trifetilfosfina (6,7 g, 25,6 mmol) se disuelven en 50 ml de THF. Se añade DIAD (5,14 ml, 26,1 mmol) gota a gota a medida que la solución incolora se vuelve amarilla lentamente. Se deja agitar la reacción a temperatura ambiente durante la noche y luego se inactiva con cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrae con acetato de etilo y se concentra hasta un aceite amarillo bruto. El pentano se suspende con el aceite y la suspensión se filtra a través de un tapón de gel de sílice. El filtrado se concentra dando el producto como un aceite amarillo con un rendimiento del 50%: Rf = 0,50 (acetona: isohexano 30:70); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,16 (qn, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 3,18 (t, J = 6,0, 2 H), 4,16 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,03 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,52 (m, 1 H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 20,4, 29,9, 66,3, 67,4, 72,7, 72,6, 112,2, 113,6, 123,0, 127,5, 129,0, 129,2, 129,3, 131,7, 132,7, 133,9, 137,9, 153,4.

## Ejemplo 3 - Preparación de 2-(3-((2'-hidroxi-[1,1':3',1''-terfenil]-2-il)metoxi)propoxi)-5-metil-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-ol (505-14) (Ligando AP)



Se suspende 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il-litio (2,53 g, 7,57 mmol), un primer reaccionante como se emplea ese término en el presente documento, preparado a partir de fenilfenol, en 20 ml de THF. Se añade cloruro de zinc (1,05 g, 15 mmol) y la reacción se agita durante aprox. 3,5 min antes de la adición del compuesto de dibromo 509-16 anterior (1,62 g, 3,78 mmol) preparado en el Ej. 2, que es un reaccionante formador de puente como se emplea ese término en el presente documento, seguido de bis(tri-terc-butilfosfina) de paladio (120 mg, 0,23 mmol). La solución marrón se calienta a 75 °C durante aproximadamente 30 min. La reacción se inactiva con agua y se extrae con un disolvente orgánico. El disolvente se retira a presión reducida y el aceite que queda se redissuelve en 40 ml de THF/metanol (3:5). Se añade HCl concentrado (4 gotas) y la solución se agita durante la noche. Después de retirar el disolvente, el aceite de color claro se disuelve en tolueno y se lava con hexanos. El secado al vacío da el producto como una espuma con un rendimiento de 49%: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, δ): 1,43 (m, 2 H), 3,06 (m, 2 H), 3,52 (m, 2 H), 4,07 (m, 2 H), 6,22 (s ancho, 1 H), 6,49 (m, 2 H), 7,28 (m, 18 H), 7,60 (m, 2 H), 7,72 (m, 2 H).

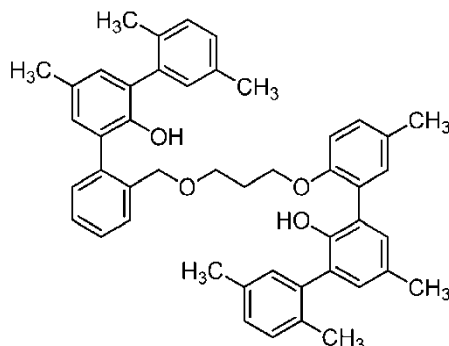
## Ejemplo 4 - Preparación del complejo de Zr de 505-14 (505-17)



En la estructura anterior, R = H. Para el ligando 505-14 del Ej. 3 (540 mg) disuelto en 10 ml de tolueno se añade una solución en tolueno de 10 ml de dicloruro de bis-bencil-circonio(IV) (ZrBn<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (380 mg). La reacción se agita durante 10 min a temperatura ambiente y luego se calienta a 85 °C durante 1 h. La solución se concentra a una cuarta parte de su volumen original y el sólido formado se filtra. El producto se aísla por cristalización del filtrado, dando 505-17 como un sólido blanco: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, δ): 1,57 (m, 1 H), 2,10 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 3,42 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,78 (m, 3 H), 4,60 (m, 1 H), 4,82 (m, 1 H), 6,82 (m, 1 H), 6,91 (m, 2 H), 7,01 (m, 2 H), 7,38 (m, 17 H), 7,74 (d, J

= 6,8 Hz, 2 H).

Ejemplo 5 - Preparación de 2-(3-((2'-hidroxi-2'',5',5''-trimetil-[1,1':3',1''-terfenil]-2-il)metoxi)propoxi)-2'',5,5',5''-tetrametil-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-ol (505-23) (Ligando BP)

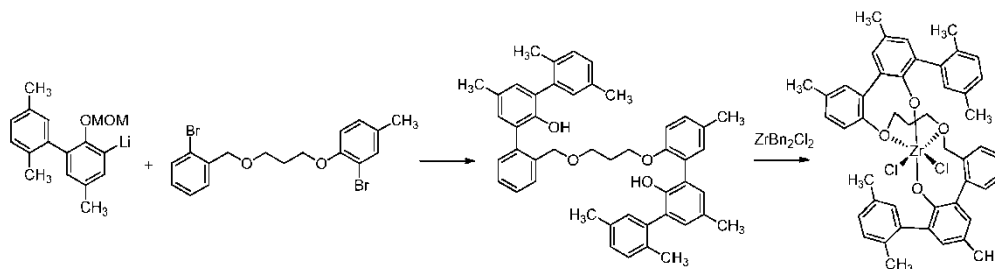


5 El 2-(3-((2'-hidroxi-2'',5',5''-trimetil-[1,1':3',1''-terfenil]-2-il)metoxi)propoxi)-2'',5,5',5''-tetrametil-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-ol (505-23) se prepara utilizando el procedimiento del Ej. 3, pero utilizando como materiales de partida 2',5,5'-trimetil-2-((metoximetoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il-litio y 2-bromo-1-(3-((2-bromobencil)oxi)propoxi)-4-metilbenceno; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, tol-d8, 363 K, δ): 1,67 (m, 2 H), 2,16 (app m, 18 H), 3,27 (m, 2 H), 3,75 (m, 2 H), 4,26 (s, 2 H), 4,96 (s, 1 H), 5,60 (s, 1 H), 6,63 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,99 (m, 16 H).

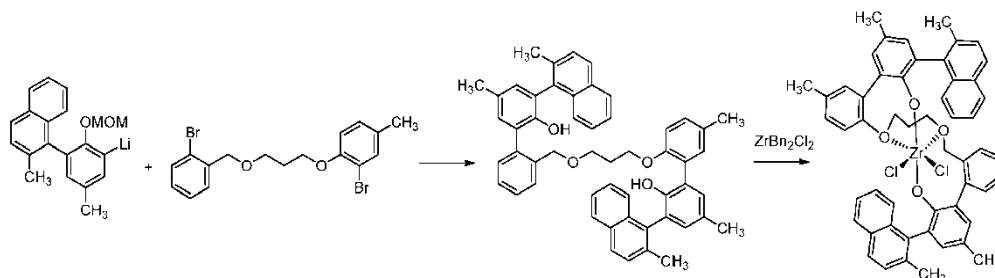
10 Ejemplo 6 - Preparación del complejo de Zr de 505-23

Se repite el procedimiento del Ej. 4, excepto que se emplea el producto del Ej. 5 en lugar del producto del Ej. 3.

El esquema de reacción de los Ejemplos 5 y 6 es el siguiente:



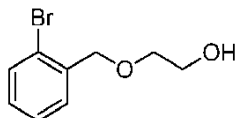
15 Ejemplo 7 - Preparación de 2'-(3-((2'-hidroxi-5'-metil-3'-(2-metilnaftalen-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)metoxi)propoxi)-5,5'-dimetil-3-(2-metilnaftalen-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol (509-42) (Ligando CP) y un complejo de circonio del mismo



509-42 se prepara utilizando el procedimiento del Ej. 3, pero utilizando como materiales de partida (2-(metoximetoxi)-5-metil-3-(2-metilnaftalen-1-il)fenil) litio (1,1 g, 3,0 mmol) y 2-bromo-1-(3-((2-bromobencil)oxi)propoxi)-4-metilbenceno; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, tol-d8, 363 K, δ): 2,15 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,31 (d, J = 8,5 Hz, 3 H), 3,23 (m, 2 H), 3,75 (m, 2 H), 4,21 (m, 2 H), 4,96 (s ancho, 1 H), 5,60 (m, 1 H), 6,57 (m, 1 H), 6,85 (m, 3 H), 6,98 (m, 2 H), 7,15 (m, 11 H), 7,68 (m, 7 H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 20,6, 20,57, 29,8, 30,2 (2 C), 66,9, 67,6, 74,9, 113 (2 C), 124,9-138,2 (39 C) 149,5, 150,3, 154,3.

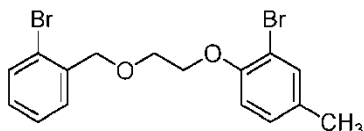
Para preparar el complejo de circonio de 509-42, se repite el procedimiento del Ej. 4, excepto que se emplea el producto del párrafo anterior en lugar del producto del Ej. 3 para formar el complejo de circonio mostrado en el esquema de reacción anterior.

## Ejemplo 8 - Preparación de 2-((2-bromobencil)oxi)etanol (509-13)



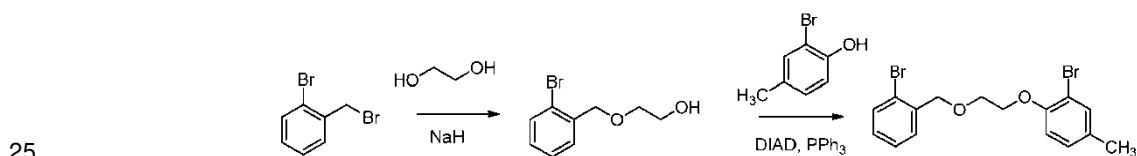
Se suspende hidruro de sodio (95%, 1,0 g, 40 mmol) en 20 ml de THF y se enfría hasta  $-35^{\circ}\text{C}$ . Se añade lentamente etilenglicol (20 ml) (precaución:  $\text{H}_2$  generado) y se deja calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente durante 10 min. Se añade bromuro de 2-bromobencilo (10 g, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante la noche, luego se inactiva con cloruro de amonio saturado. El producto se extrae con 3 porciones de acetato de etilo, seguido de lavados con agua y salmuera. La parte orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se concentra hasta un aceite transparente e incoloro con un rendimiento bruto de 84%:  $R_f = 0,34$  (acetona: isohexano 30:70);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,40 (s ancho, 1 H), 3,66 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2 H), 3,78 (m, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 7,15 (m, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,53 (m, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 62,0, 72,1, 72,7, 123,2, 127,6, 129,39, 129,5, 132,8, 137,5; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3406, 2924, 2866, 1440, 1353, 1205, 1109, 1069, 1026.

## Ejemplo 9 - Preparación de 2-bromo-1-(2-((2-bromobencil)oxi)etoxi)-4-metilbenceno (509-20)



Se disuelven el alcohol 509-13 (3,8 g, 16,4 mmol) del Ej. 8, bromocresol (3,2 g, 17,2 mmol) y trifetilfosfina (4,5 g, 17,2 mmol) en 20 ml de THF. Se añade DIAD (3,4 ml, 17,5 mmol) gota a gota a medida que la solución incolora se vuelve amarilla lentamente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y luego se inactiva con cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrae con acetato de etilo y se concentra hasta un aceite amarillo crudo. El pentano se suspende con el aceite y la suspensión se filtra a través de un tapón de gel de sílice. El filtrado se concentra dando el producto como un sólido que se recristaliza en acetona/pentano con un rendimiento de 45%:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,28 (s, 3 H), 3,97 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2 H), 4,23 (t,  $J = 4,75$  Hz, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 6,83 (m, 1 H), 7,04 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,55 (m, 1 H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 20,4, 69,3, 72,9, 112,3, 113,9, 122,8, 127,6, 129,0, 129,1, 129,3, 132,1, 132,7, 134,0, 137,8, 153,4; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2921, 2865, 1492, 1438, 1278, 1250, 1103, 1022, 798.

Una descripción general del esquema de reacción de los ejemplos 8 y 9 es la siguiente:



## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un ligando, procedimiento que comprende poner en contacto un alcohol seleccionado del grupo que consiste en 3-((2-bromobencil)oxi)propan-1-ol o 2-((2-bromobencil)oxi)etanol y bromocresol en un medio de reacción en condiciones de reacción en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo para preparar un reaccionante formador de puente; y poner en contacto un primer reaccionante con el reaccionante formador de puente en un medio de reacción aprótico polar en condiciones de reacción, formando así el ligando; en donde: (a) cuando el primer reaccionante es 2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il-litio, el reaccionante formador de puente es 2-bromo-1-(3-((2-bromobencil)oxi)propoxi)-4-metilbenceno, y el ligando es 2-(3-((2'-hidroxi-[1,1':3',1"-terfenil]-2-il)metoxi)propoxi)-5-metil-[1,1':3',1"-terfenil]-2'-ol (Ligando AP); o en donde (b) cuando el primer reaccionante es 2',5,5'-trimetil-2-((metoximetoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il-litio, el reaccionante formador de puente es 2-bromo-1-(3-((2-bromobencil)oxi)propoxi)-4-metilbenceno, y el ligando es 2-(3-((2'-hidroxi-2",5',5"-trimetil-[1,1':3',1"-terfenil]-2-il)metoxi)propoxi)-2",5,5',5"-tetrametil-[1,1':3',1"-terfenil]-2'-ol (Ligando BP); o en donde (c) cuando el primer reaccionante es 2-(metoximetoxi)-5-metil-3-(2-metilnaftalen-1-il)fenil)litio, el reaccionante formador de puente es 2-bromo-1-(3-((2-bromobencil)oxi)propoxi)-4-metilbenceno, y el ligando es 2'-(3-((2'-hidroxi-5'-metil-3'-(2-metilnaftalen-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)metoxi)propoxi)-5,5'-dimetil-3-(2-metilnaftalen-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol (Ligando CP).
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el alcohol es 3-((2-bromobencil)oxi)propan-1-ol.
3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que el 3-((2-bromobencil)oxi)propan-1-ol se prepara mediante un procedimiento que comprende poner en contacto 1,3-propanodiol con bromuro de 2-bromobencilo en un medio de reacción en condiciones de reacción, formando así el 3-((2-bromobencil)oxi)propan-1-ol.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además poner en contacto el ligando con dicloruro de bis-bencil-circonio(IV) ( $ZrBn_2Cl_2$ ) en un medio de reacción en condiciones de reacción, formando así el complejo de circonio del ligando.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el 2-((2-bromobencil)oxi)etanol se prepara mediante un procedimiento que comprende poner en contacto etilenglicol con bromuro de 2-bromobencilo en un medio de reacción en condiciones de reacción, formando así el 2-((2-bromobencil)oxi)etanol.