



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 222 799**

⑫ Número de solicitud: 200300994

⑬ Int. Cl.:
B01J 37/02 (2006.01)
B01J 29/82 (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **30.04.2003**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **01.02.2005**

Fecha de la concesión: **01.02.2007**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **01.03.2007**

⑱ Fecha de publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

⑲ Titular/es: **Universidad de Córdoba
Rectorado Universidad de Córdoba
Alfonso XIII, nº 13
14001 Córdoba, ES
Universidad de Girona**

⑳ Inventor/es: **Bautista Rubio, Felipa María;
Campelo Pérez, Juan Manuel;
García Coletto, Ángel;
Luna Martínez, Diego;
Llobet Dalmases, Antoni;
Marinas Rubio, José María;
Romero García, Isabel;
Romero Reyes, Antonio Ángel y
Serrano Núñez, Isabel**

㉑ Agente: **Ungría López, Javier**

㉒ Título: **Procedimiento para la fijación química de catalizadores homogéneos a soportes sólidos inorgánicos, productos obtenidos y aplicaciones de los mismos.**

㉓ Resumen:

Procedimiento para la fijación química de catalizadores homogéneos a soportes sólidos inorgánicos, productos obtenidos y aplicaciones de los mismos.

Dicho procedimiento comprende esencialmente las siguientes etapas:

- someter un soporte sólido inorgánico a un tratamiento de activación;
 - funcionalizar el soporte sólido inorgánico activado procedente de la etapa anterior;
 - anclar dicho catalizador homogéneo al soporte procedente de la etapa anterior, estableciendo un enlace químico a través de la funcionalidad introducida sobre el mismo.
- Se obtiene un producto útil como catalizador heterogéneo, como resina de intercambio iónico y como principio activo de fármacos entre otras posibles aplicaciones.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la fijación química de catalizadores homogéneos a soportes sólidos inorgánicos, productos obtenidos y aplicaciones de los mismos.

Campo técnico de la invención

La catálisis homogénea ha permitido desarrollar a nivel académico, y a escala de laboratorio, procedimientos de gran dificultad, relevancia y sofisticación con un alto grado de perfeccionamiento gracias al empleo de catalizadores homogéneos de elevado coste, los cuales normalmente no pueden recuperarse después de su utilización, lo que les hace inviables a nivel industrial.

En este contexto, la presente invención se encuadra dentro del campo técnico de los procesos destinados a fijar los catalizadores homogéneos a un soporte inorgánico para facilitar su recuperación y posterior reutilización.

Dicho de otro modo, la presente invención proporciona, mas específicamente, un procedimiento para la “heterogeneización” de catalizadores homogéneos mediante fijación química de los mismos a un sólido inorgánico, que actúa como soporte, permitiendo su fácil recuperación al final del proceso y su posterior reutilización, lo que permite rentabilizar considerablemente el empleo de estos costosos catalizadores, haciéndolos viables industrialmente.

Estado de la técnica anterior a la invención

La catálisis homogénea ha cubierto en las tres últimas décadas muy importantes objetivos académicos realizables a escala de laboratorio, aunque solo un reducidísimo número de procesos se ha podido trasladar a escala comercial.

En este sentido habría que destacar la importante aportación de los catalizadores de Wilkinson [J.A. Osborne, F.H. Jardine, J.F. Joung y G. Wilkinson, J. Chem. Soc., A 1711 (1966)] que permitieron efectuar la hidrogenación catalítica de alquenos empleando el complejo de rodio-trifenilfosfina: $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$.

La concesión del premio Nobel de química en el año 1973, por este descubrimiento pone de manifiesto la importancia del mismo, debida tanto a la posibilidad de su aplicación con otros metales nobles: Os, Ir, Pt, Pd, Ru, etc., como a su extensión a las reacciones de hidrogenación con inducción asimétrica.

En efecto, la síntesis de fosfinas quirales y su aplicación a la preparación de complejos organometálicos, capaces de inducir quiralidad en los procesos de hidrogenación, ha conducido a importantísimos éxitos, de tal forma que en la actualidad es posible conseguir la síntesis enantioselectiva de casi cualquier molécula, pero siempre a escala de laboratorio. El elevado costo de los “ligandos” quirales necesarios para construir el catalizador quiral, y el propio costo del metal noble necesario (Os, Ir, Pt, Pd, Ru, Rh etc.) ha hecho que, hasta el momento, solo un reducidísimo número de procesos, si se compara con la ingente bibliografía al respecto, encuentre aplicación comercial.

Entre estos, cabría destacar la síntesis de la L-DOPA, o 3,4-dihidroxifenilalanina, fármaco empleado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, puesto a punto por Knowless [W. S. Knowless, M. J. Sabcky y V.B. D. Vineyard, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 10 (1972)] y comercializado por Monsanto en 1974. Este éxito vino asociado al empleo del complejo $[\text{Rh}(\text{R,R-diPAMP})\text{COD}]\text{BF}_4$, en el que se emplea como ligando DiPAMP, una difosfina quiral, que permitió alcanzar lo que se ha reconocido como “primer proceso industrial que emplea catálisis asimétrica”.

Otro importante ejemplo de catálisis asimétrica homogénea lo constituye la ruta sintética que conduce a la obtención del L-mentol, una de las sustancias más ampliamente empleadas como aditivo alimentario o en perfumería.

Este proceso lo ha desarrollado la empresa Takasago Int. Corp., Japón que produce 1500 toneladas/año, lo que representa actualmente la mayor producción mundial de un producto empleando catálisis asimétrica. En este proceso se utiliza el catalizador homogéneo $[\text{Rh}(-)-\text{BINAP}(\text{COD})]\text{ClO}_4$, que posibilita la isomerización enantioselectiva de una alil-amina a la correspondiente (R)-(-)-dietil-(E)-citronelalenamina, creándose, en el proceso global los tres centros quirales específicos que aportan el olor característico de esta molécula [H. U. Blazer, F. Spindler y M. Studer, Appl. Catal. A: Gen, 221, 119 (2001)]. El ligando empleado, basado en la difosfina BINAP (o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) es uno de los más útiles hasta el momento, de entre los disponibles (por ejemplo, PAMP, DiPAMP, DIOP, CHIRAPHOS, etc., todos ellos definidos en la bibliografía referida a la síntesis de complejos organometálicos, bien conocida por los expertos en el campo) ya que la dificultad de giro del enlace que une los dos fragmentos binaftilo le confiere una elevada quiralidad. Su síntesis se debe a Noyori [H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya y R. Noyori, Tetrahedron Lett., 5239 (1966)], que la ha aplicado con éxito, tanto en forma de Rh-BINAP, a muy diversos procesos de hidrogenación quirales de olefinas en ésteres o ácidos α -(acilamino)acrílicos, como formando complejos de rutenio, Ru(II)-BINAP, excepcionalmente útiles en la hidrogenación enantioselectiva de ácidos α , β - y γ -insaturados.

En este sentido, cabría destacar la producción a escala industrial del anti-inflamatorio no esteroídico, (S)-(+)-Naproxen, empleando como catalizador homogéneo quiral $[\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{S-BINAP})]$.

También es posible efectuar la hidrogenación de grupos carbonilo, en grupos aldehído y cetona, con catalizadores homogéneos de Ru, que al incorporar BINAP la hacen enantioselectiva. Así, se encuentran descritas la hidrogenación

quiral de una gran variedad de cetonas empleando $[\text{RuX}(\text{areno})\text{BINAP}]\text{X}$ o $[\text{RuX}_2(\text{BINAP})]$, siendo X cualquier halógeno. Por ejemplo, el agente antibacteriano “Levofloxacin” se obtiene a escala industrial por este procedimiento.

Da idea de la importancia que actualmente la comunidad científica internacional concede a la catálisis homogénea asimétrica, el hecho de la concesión de los premios Nobel de Química del año 2001, a los científicos antes citados, William S. Knowles y Ryoji Noyori, así como al profesor K. Barry Sharpless, cuyas investigaciones se han centrado en las epoxidaciones enantioselectivas de olefinas, empleando diversos agentes de inducción quirale, como el tartrato de dietilo.

Siguiendo esta técnica se produce de forma enantioselectiva, a escala industrial, el glicidol, un intermedio necesario para la producción de determinados fármacos β -bloqueantes [H. C. Kolb, K. B. Sharpless, en *Transition Metals in Organic Synthesis*, Cap. 2, VCH Manheim, 1998].

Sin embargo, a pesar de los éxitos descritos a nivel de laboratorio, cuando se intenta trasladar a escala industrial los descubrimientos realizados en catálisis homogénea, la mayor parte de ellos son comercialmente inviables por la dificultad o imposibilidad de recuperar los catalizadores en condiciones de volver a ser reutilizados.

Precisamente, la catálisis heterogénea, comparativamente menos selectiva que la homogénea, encuentra aquí su principal ventaja, la cual justifica su amplia utilización en la práctica totalidad de los procesos catalizados de la química industrial.

De aquí que, en estos momentos, se considere un reto de la mayor importancia científica y económica, encontrar procedimientos adecuados para la heterogeneización de las reacciones efectuadas con catálisis homogénea más interesantes, de forma que al permitir la reutilización del catalizador, se consiga hacerlas viables desde un punto de vista económico.

En la actualidad, para conseguir la heterogeneización de los diversos sistemas catalíticos homogéneos, las investigaciones en curso se centran fundamentalmente en dos tipos de estrategias, a saber, o bien en la unión del catalizador homogéneo a un polímero orgánico, o bien en la unión del mismo a un soporte inorgánico.

En el primer caso, la estrategia seguida se basa en la utilización de polímeros sintéticos, que de alguna manera, unan el complejo al retículo polimérico, bien mediante un enlace covalente, o simplemente lo adsorban o retengan físicamente. Se trata de polímeros del tipo Merrifield, a base de poliestireno entrecruzado, poliacrilatos o polipéptidos, a los que se unen muy diversos complejos, incluyendo fosfinas quirales muy variadas. [C. Saluzzo, R. Halle, F. Touchard, F. Fache, E. Schulz y M. Lemaire, *J. Organometal. Chem.*, 603, 30 (2000)]. El empleo de este tipo de catalizadores heterogeneizados sobre soportes poliméricos requiere una selección muy cuidadosa tanto del disolvente, como de las condiciones de operación, ya que estas variables pueden afectar, de forma importante, a las propiedades mecánicas del polímero, siendo ésta una de las principales limitaciones del método. No obstante, es posible disponer comercialmente en la actualidad de reactivos quirales, como el BINAP, precursor de complejos organometálicos quirales, enlazados a soportes poliméricos. Así, FLUKA ofrece (nº de catálogo: 10885) una matriz de poliestireno entrecruzada con DVB, al 1%, a la que se encuentra “enlazada” (R)-(+)-BINAP, (0,4 mmol/g), con la que se pueden preparar diversos complejos organometálicos, utilizable en hidrogenaciones quirales [D. J. Bayston y col., *J. Org. Chem.*, 63, 3137 (1998)].

En el segundo caso, la estrategia correspondiente a la utilización de soportes inorgánicos ha recibido, hasta el momento, mucha menos atención por parte de los investigadores. En general, la mayoría de los estudios publicados se basan en el empleo de sílice como soporte, y en la utilización de diversos organosilanos como agentes de unión entre el soporte y el correspondiente complejo [A. J. Sandee, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer y P. W. N. M. Van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 8468 (2001)]. Las limitaciones que presenta este procedimiento se deben fundamentalmente, a la fragilidad de los enlaces carbono-silicio, que son susceptibles de sufrir diversos procesos de sustitución, incluyendo hidrólisis, cuando se emplea agua como disolvente.

Existe, por tanto, actualmente una clara conciencia respecto a la necesidad de desarrollar nuevos métodos para la “heterogeneización” de los catalizadores homogéneos. Dentro del contexto de la presente invención, se consideran incluidos bajo la denominación “catalizador homogéneo” tanto los “complejos de coordinación” como los “complejos organometálicos”.

Los presentes inventores han dirigido sus esfuerzos investigadores en este campo, lo que les ha llevado a descubrir un nuevo procedimiento que permite la unión covalente de diversos complejos a cualquier soporte de naturaleza inorgánica. Este descubrimiento ha permitido la consecución de la presente invención, la cual se expone con todo detalle en los siguientes apartados de la presente memoria descriptiva.

Descripción detallada de la invención

La presente invención, tal y como se indica en su enunciado, se refiere a un procedimiento para la fijación química de catalizadores homogéneos a soportes sólidos inorgánicos, a los productos así obtenidos y a las aplicaciones de los mismos.

Más específicamente, el procedimiento de la presente invención se caracteriza porque comprende esencialmente las siguientes etapas:

- (a) someter un soporte sólido inorgánico a un tratamiento de activación;
- (b) funcionalizar el soporte sólido inorgánico activado procedente de la etapa anterior;
- (c) anclar dicho catalizador homogéneo al soporte procedente de la etapa anterior, estableciendo un enlace químico a través de la funcionalidad introducida sobre el mismo.

La etapa (a) de activación comprende esencialmente la deposición de una capa de ortofosfato de aluminio amorfo (AlPO_4) sobre dicho soporte sólido inorgánico, en una cantidad mínima del 20% (p/p).

La etapa (b) de funcionalización comprende esencialmente la introducción de un grupo de fórmula $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_2$ (donde $n = 2-6$ y $\text{R} = \text{hidrógeno o 2-piridilmetilo}$), por medio de enlaces fosfamido, híbridos inorgánico-orgánicos, de elevada fortaleza.

Para la introducción del grupo anterior se hace reaccionar el soporte inorgánico activado con una alquilendiamina de fórmula $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ (donde $n = 2-6$) para obtener el soporte funcionalizado donde R es hidrógeno. A continuación, si se desea, se procede a la introducción de los grupos $\text{R} = 2\text{-piridilmetilo}$.

La etapa (c) de anclado comprende esencialmente la reacción del soporte funcionalizado, como ligando, con el metal de un complejo de coordinación o un complejo organometálico o sal metálica para formar el producto deseado.

Para llevar a cabo el procedimiento de la presente invención puede emplearse como soporte sólido inorgánico cualquiera de los habitualmente empleados como soportes de metales en catálisis heterogénea, ya que interesa precisamente que posean las mismas propiedades de estos: elevada superficie exterior y ser suficientemente inertes para no generar reacciones secundarias. Así, los habitualmente más empleados son alúmina, sílice o carbón activo, pero puede utilizarse cualquier otro, que una a las anteriores propiedades, su bajo precio. Este es el caso de la sepiolita, un silicato magnésico hidratado natural, de naturaleza fibrosa y elevada superficie. Sobre cualquiera de estos sólidos debe depositarse una capa exterior de AlPO_4 que le hace adquirir las propiedades físico-químicas de este compuesto. De hecho el propio ortofosfato de aluminio amorfo puede constituir por si mismo un soporte sólido inorgánico adecuado dentro del alcance de la presente invención.

El ortofosfato de aluminio amorfo es un sólido inorgánico, de elevada superficie y elevado número de centros ácidos superficiales, procedentes de "defectos" superficiales de la red tridimensional " $-\text{P-O-Al}-$ " que si bien en su conjunto es neutra, localmente presenta en su superficie, tanto centros ácidos, procedentes de enlaces $-\text{P-O-H}$, como de centros básicos, debidos a los enlaces correspondientes Al-O-H . Este número es muy variable, dependiendo del método de síntesis empleado: temperatura, pH, velocidad, orden de adición de los reactivos, etc.. En este sentido, los mejores resultados se obtienen empleando el método que en la bibliografía científica se denomina solgel.

El empleo de este tipo de sólidos, para la heterogeneización de catalizadores homogéneos es completamente inédito y original.

Para la funcionalización del soporte inorgánico por formación del enlace fosfamido se puede utilizar cualquier alquilendiamina de fórmula $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ (donde $n = 2-6$). Pueden citarse como ejemplos de tales diaminas la etilendiamina, 1,3-diaminopropano, 1,4-diaminobutano, etc. Cuando R es 2-piridilmetilo, se hace reaccionar el producto anterior con cloruro de picolilo. Un caso especialmente preferido es aquel en el que n es 2 y R es 2-piridilmetilo, correspondiente al ligando N,N' -bis (2-piridilmetil)etilamina o bpea de singular interés en el contexto de la presente invención.

El compuesto portador del metal en la etapa de anclado (c), como ya se indicó, puede seleccionarse entre un complejo de coordinación, un complejo organometálico o una sal metálica, que de forma genérica puede definirse por la fórmula general:



donde L es un ligando quiral o no quiral, B es un ligando del tipo fosfina quiral o no quiral, M es un metal de transición, X es un halógeno y m , q y p son enteros (de 0 a 6) de tal manera que la carga eléctrica esté compensada.

El ligando L está seleccionado generalmente del grupo formado por acetato, hidroxilo, agua, aniones quirales, aminoácidos, alcaloides, nicotina o cualquier otro ligando usualmente descrito en la bibliografía específica bien conocida por los expertos en el campo.

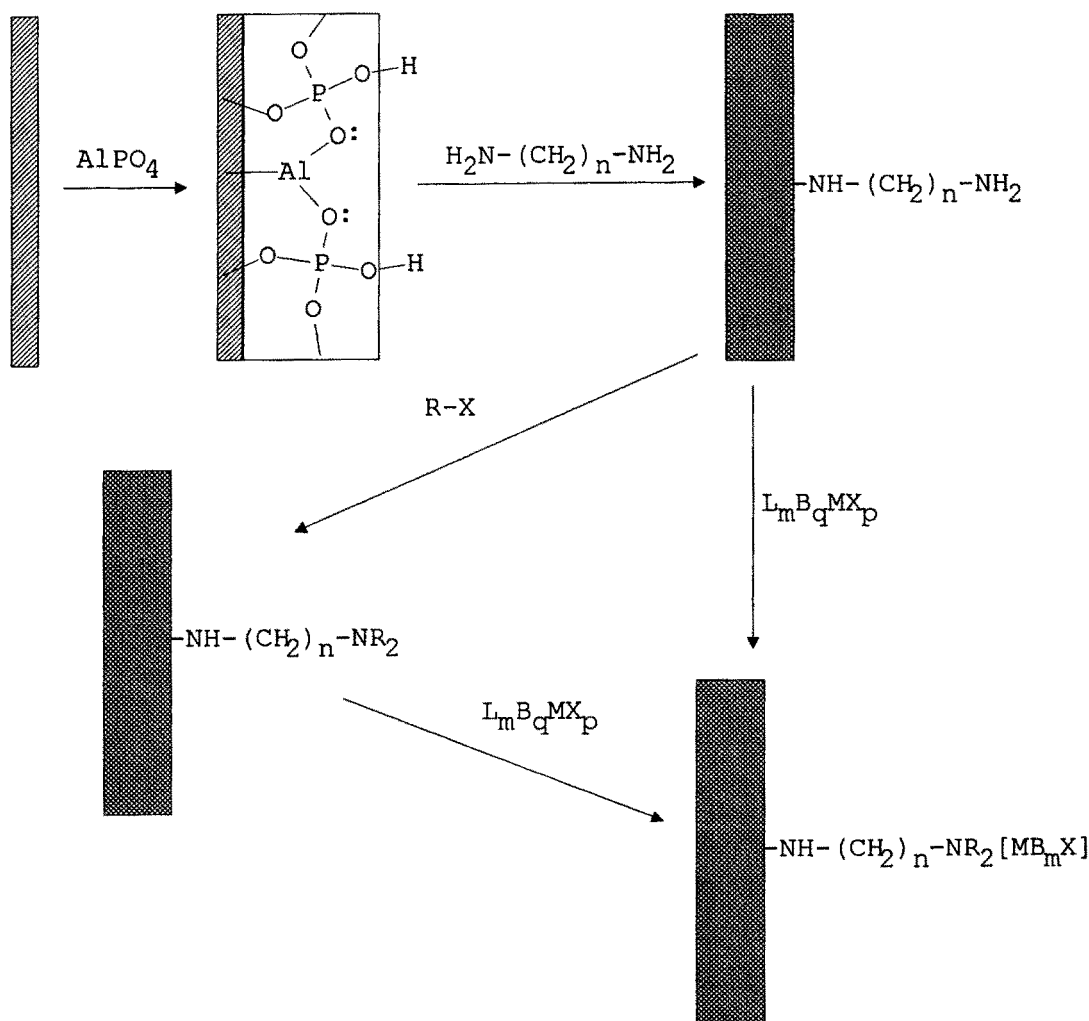
El ligando B está seleccionado generalmente del grupo formado por trifenilfosfina, difenilfosfina, BINAP, PAMP, DiPAMP, DIOP, CHIRAPHOS o similares.

El metal M está seleccionado generalmente del grupo formado por cualquier metal de transición especialmente Os, Ir, Pt, Ru, Rh o Pd.

El halógeno X está seleccionado entre cloro, bromo y yodo.

El procedimiento de la invención tal y como se ha descrito anteriormente se ilustra en el siguiente Esquema I:

Esquema I



La etapa de deposición del ortofosfato de aluminio sobre el soporte inorgánico puede llevarse a cabo por cualquier método conocido convencional, aunque como ya se comentó anteriormente se prefiere el método denominado sol-gel.

Más concretamente, los autores de la presente invención, tanto en la patente española P-9601847/X, como en diversas publicaciones científicas, muestran los excelentes resultados que han obtenido llevando a cabo la reacción entre tricloruro de aluminio hexahidrato y ácido ortofosfórico, al 85% en peso, a temperatura constante de 0°C , y elevando el pH a 6, 1, por adición de una disolución acuosa de hidróxido amónico, produciéndose la lenta precipitación del ortofosfato de aluminio amorfo.



Para conseguir obtener los soportes sólidos inorgánicos activados de la presente invención, basta con introducir el sólido inorgánico, generalmente particulado, en el medio de reacción anterior, con lo que la precipitación del ortofosfato de aluminio amorfo se produce sobre las partículas de dicho sólido. El sólido inorgánico se introducirá en una

cantidad adecuada para que el producto final obtenido contenga al menos un 20% en peso de ortofosfato de aluminio amorfo depositado.

En el caso de emplearse solo el propio ortofosfato de aluminio amorfo como soporte sólido inorgánico en el procedimiento de la presente invención, evidentemente no es precisa la presencia de ningún otro soporte inorgánico en el medio.

El ortofosfato de aluminio precipitado así obtenido, puede precisar algún tratamiento posterior de acondicionamiento, purificación, etc., por ejemplo lavado y secado, siendo las condiciones operativas preferidas por los inventores el lavado con alcohol isopropílico seguido de secado a 120°C durante 24 horas. El ortofosfato de aluminio así tratado ofrece una gran superficie específica, así como un elevado número de centros ácidos superficiales, si se somete a calcinación durante 3 horas, a 350°C, donde se elimina por sublimación el NH₄Cl formado en la reacción de síntesis.

La reacción de funcionalización con una alquilendiamina conlleva la homogeneización íntima de los soportes activados con la alquilendiamina en presencia de una mínima cantidad de disolvente orgánico inerte frente a la reacción. Para llevar a cabo dicha homogeneización es especialmente preferido el empleo del disolvente a temperatura ambiente en condiciones de "humedad incipiente" (dichas condiciones de "humedad incipiente" se definen dentro del contexto de la presente invención como aquellas condiciones que permiten la homogeneización de la mezcla empleando la mínima cantidad posible de disolvente). A continuación se elimina el disolvente por evaporación. Seguidamente, el sólido seco obtenido se somete a calefacción entre 80-120°C durante el tiempo necesario para asegurar que la reacción con el soporte se produzca en toda su extensión. A continuación la mezcla de reacción se somete a irradiación de microondas y, si es preciso, se enfría y se separa el exceso de alquilendiamina mediante lavado con un disolvente adecuado del soporte funcionalizado.

Como disolvente especialmente preferido para la homogeneización se emplea el éter dietílico y como disolvente especialmente preferido para la etapa de lavado final se prefiere el etanol.

Cuando R es 2-piridilmetilo, se hace reaccionar el producto anterior con cloruro de picolilo, preferentemente mediante homogeneización en condiciones de "humedad incipiente" definidas anteriormente, en presencia de un disolvente inerte a la reacción a una temperatura comprendida entre 60-100°C en presencia de una base. Una vez concluida la reacción se lava el producto obtenido con un disolvente adecuado y luego se seca.

Como disolvente especialmente preferido para la homogeneización se emplea el etanol y como disolvente especialmente preferido para la etapa de lavado final también se prefiere el etanol.

La reacción de anclado del metal puede llevarse a cabo en una multiplicidad de condiciones de reacción conocidas por cualquier experto en la formación de complejos metálicos. Dependiendo de la naturaleza del compuesto de fórmula L_mB_qMX_p será necesario emplear condiciones particulares: por ejemplo, si el compuesto citado es sensible al agua o el compuesto a obtenerse también lo es, las condiciones serán anhidras; si fuesen sensibles al oxígeno, se requerirá una atmósfera inerte; y similares.

Un caso particularmente preferido es aquel en que R es hidrógeno, y la reacción de anclado se lleva a cabo con el compuesto [Ru^{II}(PPh₃)₃Cl₂] (correspondiente a la fórmula general L_mB_qMX_p donde m es 0, B es trifenilfosfina, q es 3, M es Ru^{II}, X es cloro y p es 2), produciéndose la eliminación de una molécula de HCl por cada molécula fijada en el soporte, obteniéndose un producto final representado por la fórmula:



Preferentemente la reacción anterior se realiza en fase seca con irradiación de microondas.

Otro caso particularmente preferido es aquel en que R es hidrógeno, y la reacción de anclado se lleva a cabo con RuCl₃ (correspondiente a la fórmula general L_mB_qMX_p donde m es 0, q es 0, M es Ru, X es cloro y p es 3), en presencia de un disolvente inerte a la reacción, de una base, una sal de litio y de trifenilfosfina, obteniéndose un producto final representado por la fórmula:



Otro caso particularmente preferido es aquel en que R es hidrógeno, y la reacción de anclado se lleva a cabo con un compuesto de fórmula general L_mB_qMX_p (donde M es Os, Ir, Pt, Ru, Rh o Pd, L es cualquier ligando como se definió anteriormente, y B es PPh₃ cualquier fosfina o difosfina quirral, por ejemplo, BINAP, PAMP, DiPAMP, DIOP, CHIRAPHOS, o no quirral), en presencia de un disolvente inerte a la reacción, obteniéndose un producto final representado por la fórmula:



ES 2 222 799 B1

Otro caso particularmente preferido es aquel en que R es 2-piridilmetilo, n es 2 y la reacción de anclado se lleva a cabo con RuCl_3 (correspondiente a la fórmula general $\text{L}_m\text{B}_q\text{MX}_p$ donde m es 0, q es 0, M es Ru, X es cloro y p es 3), en presencia de un disolvente inerte a la reacción, de una base, una sal de litio y de trifenilfosfina, obteniéndose un producto final representado por la fórmula:



Otro caso particularmente preferido es aquel en que R es 2-piridilmetilo, n es 2 y la reacción de anclado se lleva a cabo con un compuesto de fórmula general $\text{L}_m\text{B}_q\text{MX}_p$ (donde M es Os, Ir, Pt, Ru, Rh o Pd, L es cualquier ligando como se definió anteriormente, y B es PPh_3 cualquier fosfina o difosfina quirál, por ejemplo, BINAP, PAMP, DiPAMP, DIOP, CHIRAPHOS, o no quirál), en presencia de un disolvente inerte a la reacción, obteniéndose un producto final representado por la fórmula:

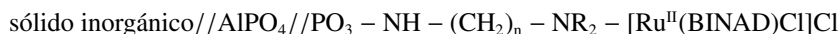


Otro caso particularmente preferido es aquel en que R es 2-piridilmetilo, n es 2 y la reacción de anclado se lleva a cabo con un complejo Ru-DIFOSFINA, quirál o no quirál.

Otro caso particularmente preferido es aquel en que R es 2-piridilmetilo, n es 2 y la reacción de anclado se lleva a cabo con RuCl_3 (correspondiente a la fórmula general $\text{L}_m\text{B}_q\text{MX}_p$ donde m es 0, q es 0, M es Ru, X es cloro y p es 3), en presencia de un disolvente inerte a la reacción, de una base, una sal de litio y de 1,2-bis(difenilfosfino)etano, obteniéndose un producto final representado por la fórmula:



Otro caso particularmente preferido es aquel en que R es 2-piridilmetilo, n es 2 y la reacción de anclado se lleva a cabo con RuCl_3 (correspondiente a la fórmula general $\text{L}_m\text{B}_q\text{MX}_p$ donde ni es 0, q es 0, M es Ru, X es cloro y p es 3), en presencia de un disolvente inerte a la reacción, de una base, una sal de litio y de BINAP, obteniéndose un producto final representado por la fórmula:



En general las anteriores reacciones de anclado son susceptibles de realizarse en uno o varios pasos con o sin aislamiento de productos intermedios.

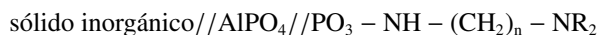
El procedimiento de la invención así expuesto, pretende solventar muchos de los problemas anteriormente indicados, puesto que: 1º) permite, en principio, emplear como soporte cualquier sólido inorgánico normalmente utilizado en este tipo de aplicaciones; 2º) la unión de la molécula de catalizador complejo a soporte inorgánico se establece mediante un enlace fosfamido, comparativamente mucho más estable que los diversos enlaces covalentes descritos hasta el momento para la unión de compuestos orgánicos a matrices inorgánicas.

Ambas características ponen de manifiesto las innegables ventajas que la presente invención aporta a la situación definida por el estado de la técnica actual, especialmente en lo que se refiere a la posibilidad de emplear un soporte sólido inorgánico de mayor carácter inerte y estabilidad físico-química (por ejemplo, mínima o nula interacción con disolventes y reactivos en las condiciones de trabajo normalmente empleadas, etc.) que los polímeros orgánicos. De este modo, la presente invención constituye un importante avance en la aplicación práctica de la heterogeneización de catalizadores homogéneos, respecto a los métodos actualmente conocidos.

Otro objeto de la presente invención lo constituyen los productos obtenidos por medio del procedimiento de la invención, los cuales se han ido definiendo con detalle a lo largo de los párrafos anteriores.

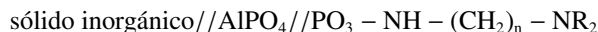
Aun otro objeto de la presente invención lo constituyen los diferentes usos de dichos productos. En su mayor parte estos productos tienen aplicación como catalizadores, especialmente como catalizadores heterogéneos, y más particularmente como catalizadores heterogéneos en reacciones que normalmente se llevaban a cabo mediante catálisis homogénea. Un ejemplo de este tipo de reacciones lo constituye la hidrogenación en fase líquida de alquenos, alquinos y carbonilos para producir los correspondientes alcanos, alquenos y alcoholes.

Por otra parte, algunos de los productos obtenidos en el procedimiento de la presente invención, pueden presentar utilidad como resinas intercambiadoras de iones de naturaleza inorgánica, como es el caso de



útil para recuperar diferentes metales de transición en forma iónica de disoluciones diluidas, o muy diluidas, en los que éstos se encuentren.

Así mismo, algunos de los productos obtenidos en el procedimiento de la presente invención, pueden presentar utilidad como principios activos de fármacos, como es el caso de



capaces de reducir el colesterol plasmático mediante su capacidad de fijar y eliminar (mediante evacuación) los ácidos biliares, inhibiendo así su absorción intestinal.

Modos de realización de la invención

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que en ningún caso deben considerarse restrictivos de su alcance, el cual estará definido única y exclusivamente por la correspondiente nota reivindicatoria adjunta.

Ejemplo 1

Síntesis de soportes funcionalizados por un grupo alquilamino terminal

Preparación de soportes fosfato de aluminio y fosfato de aluminio/sepiolita

Se prepararon los distintos soportes llevando a cabo la reacción entre el tricloruro de aluminio hexahidratado y el ácido ortofosfórico, al 85% en peso, a temperatura constante de 0°C, y elevando el pH a 6,1, mediante adición de disolución acuosa de hidróxido amónico, produciéndose la lenta precipitación del sólido amorfo.

Dicho sólido se lava con alcohol isopropílico y posteriormente se seca en estufa, a 120°C durante 24 horas. Posteriormente se somete a calcinación en un horno mufla, durante 3 horas, a 350°C, donde se elimina por sublimación el NH₄Cl formado en la reacción de síntesis. De este modo se obtiene un soporte de AlPO₄ amorfo.

Por otra parte se repite el proceso anterior añadiendo al medio de reacción sepiolita (Tolsa S. A.) en una cantidad que corresponda al 80% del peso final del producto obtenido para obtener un soporte de AlPO₄/sepiolita.

En la Tabla 1 se presentan los valores de superficie, S_{BET}, medidos por adsorción de nitrógeno, a partir del método BET, y del número de centros ácidos y básicos, determinados por quimisorción con piridina, dimetilpiridina y ácido benzoico, tanto de los sólidos sintetizados, como de la Sepiolita de partida, a fin de comprobar como el tratamiento de activación, por síntesis “*in situ*” del AlPO₄ cambia radicalmente las propiedades superficiales del soporte, decuándolo, o activándolo, para el posterior tratamiento.

TABLA 1

Área superficial, S_{BET} (m² · g⁻¹) y propiedades Ácido-Básicas de los sólidos empleados como soportes, en (μmol · g⁻¹), que expresan la cantidad de agente valorante, fijado en monocapa, por gramo de sólido valorado

Soporte	S _{BET}	Acidez		Basicidad
		Piridina	Dimetilpiridina	Ac. Benzoico
AlPO ₄	211	200	249	352
Sepiolita	233	10	13	115
AlPO ₄ /Sepiolita	139	198	128	393

La determinación de la acidez superficial con piridina y dimetilpiridina se plantea como un método, científicamente aceptado, para discriminar la acidez tipo Brönsted, asociada a los grupos -OH, que son los que nos interesan, frente a la acidez total, suma de centros ácidos Brönsted y Lewis, que es la que valora la piridina. Los datos de la Tabla 1 muestran claramente importantes valores de grupos P-O-H ácidos, en los sólidos AlPO₄ puro y AlPO₄/Sepiolita. Resulta también fácil comprobar la eficacia del tratamiento, en lo que se refiere al gran incremento de centros ácidos superficiales que experimenta la Sepiolita tras la incorporación de un 20% de AlPO₄.

Activación de los soportes fosfato de aluminio, o fosfato de aluminio/sepiolita, por reacción con etilendiamina

La reacción de los grupos ácidos superficiales de los soportes con uno de los grupos amino terminales de la etilendiamina, conlleva la homogeneización íntima, en un matraz de 100 mL, de 30 g de cualquiera de los dos soportes (AlPO₄ o AlPO₄/Sepiolita), 80 mL de éter etílico y 4 mL de etilendiamina, durante una hora en rotavapor, a tem-

peratura ambiente. Estas cantidades proporcionan las condiciones que se denominan de “humedad incipiente” que permiten la homogeneización de la mezcla, empleando la mínima cantidad de disolvente. A continuación se elimina el éter etílico sin necesidad de vacío, por calentamiento del baño de agua en el mismo rotavapor, pero sin hacer vacío, dado que éste hierve a 33°C. Seguidamente, el sólido blanco y seco que queda en el matraz, impregnado de reactivo, se somete a calefacción de 100°C, en el mismo rotavapor, llevando a ebullición el baño de agua. Esta operación se prolonga durante 90 minutos. Para asegurar que la reacción con el soporte se lleva a cabo en toda su extensión, se introduce el matraz en un horno microondas doméstico, donde se somete, durante diez minutos, a irradiación progresiva, de 5 minutos en cada una de las dos posiciones, a 190 y 380 W, respectivamente. Una vez enfriado el matraz, se procede a separar la etilendiamina que no ha reaccionado del sólido, para lo cual se lava el mismo con 100 ml etanol tres veces consecutivas, separándolo cada vez por filtración a vacío.

El procedimiento experimental ha seguir será exactamente el mismo cuando en vez de etilendiamina se emplee otra diamina, por ejemplo, 1,3-propilendiamina, y similares.

15 Ejemplo 2

Inmovilización covalente del complejo $[Ru^{II}(PPh_3)_3Cl]$ al soporte $AlPO_4$

La síntesis del complejo de rutenio-trifenilfosfina, $[Ru^{II}(PPh_3)_3Cl_2]$, se lleva a cabo de forma muy simple, de acuerdo con la metodología normalmente empleada descrita en la bibliografía. Así, se colocan 0,2 g (0,82 mmol) de $RuCl_3 \cdot H_2O$ en un matraz que contiene 15 mL de metanol y a continuación se añaden 1,2 g (4,92 moles) de trifenilfosfina (PPh_3) disueltos en 15 mL de metanol y se calienta a reflujo durante tres horas en un baño de agua a ebullición. El complejo precipita al enfriar, y se recoge por filtración en placa, donde se lava sucesivamente con metanol y éter etílico. Tras secar a vacío se recogen 0,56 g de producto, rendimiento 72%.

Una vez sintetizado, la inmovilización de dicho complejo se produce mediante la reacción del mismo con el grupo amino libre de la etilamina unida al soporte. Para ello, se introducen en un matraz 8 g del soporte activado por la etilendiamina (procedente del Ejemplo 1), 5 mL de la disolución que contiene el complejo sintetizado y 20 mL de etanol, y se calienta la mezcla a reflujo en baño de agua durante dos horas. Pasado este tiempo se evapora el disolvente en rotavapor y se somete a radiación de microondas, en el mismo matraz donde se ha efectuado todo el proceso. El tratamiento se lleva a cabo en un microondas doméstico durante diez minutos en dos tandas de 5 minutos cada una, en las posiciones que irradian a 190 y 380 W, respectivamente. Una vez enfriado el matraz, se separa del sólido deseado, el complejo $Ru^{II}(PPh_3)_3Cl_2$ que no ha reaccionado, para lo que se lleva a cabo un lavado del mismo con metanol, tres veces consecutivas, con 15 mL, cada vez, donde el sólido es separado sucesivamente por filtración a vacío. Reunidos los filtrados, se puede comprobar, de forma aproximada, la cantidad de complejo que se ha inmovilizado, comparando las velocidades de las reacciones de hidrogenación que se obtienen, al emplear dichos filtrados y la obtenida al emplear el sólido con el complejo inmovilizado.

El procedimiento experimental a seguir será exactamente el mismo cuando en vez del complejo $[Ru^{II}(PPh_3)_3Cl_2]$, se emplee cualquier otro del tipo $(PPh_3)_nML_nCl_n$, donde n sea 1,2,3 etc., M cualquier otro metal noble, L cualquier ligando, quiral o no quiral, y PPh_3 , cualquier fosfina o difosfina, quiral o no quiral.

Ejemplo 3

Síntesis del complejo $[Ru^{II}(bpea)(PPh_3)_2Cl]Cl$ enlazado al soporte $AlPO_4$

Síntesis del ligando (bpea) anclado al soporte $AlPO_4$

A partir del sólido activado con etilendiamina, u otra diamina terminal, se puede obtener la funcionalización de la cadena hidrocarbonada enlazada covalentemente al soporte, por la reacción del grupo amino terminal de la misma con dos moléculas de cloruro de picolilo, que rinde directamente el ligando (bpea) o N,N'-bis-(2-piridilmetil) etilamina, según se expresa en el Esquema II. Para ello se parte de 30 g de cualquiera de los dos soportes ($AlPO_4$ o $AlPO_4$ /Sepiolita) activado con etilendiamina, según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, los cuales se disponen en un matraz de 250 mL con una disolución de 4,5 g de cloruro de picolilo en 50 ml de etanol del 96% (en cantidad variable dependiendo del soporte, pero de aproximadamente 60 mL) hasta conseguir condiciones de humedad incipiente. La homogeneización de la mezcla se efectúa en el rotavapor, donde se hace girar el matraz durante una media hora, a temperatura ambiente. A continuación, se sube la temperatura del baño a 80-90°C, y se va adicionando, cada 10 minutos, 2 ml de una disolución de 2,5 g de NaOH en 15 ml de agua. La duración aproximada de la reacción viene a ser de unos 90 minutos a 80°C, desarrollándose un color rosa intenso durante el transcurso de la misma, el cual cambia a rojo claro una vez que la reacción ha finalizado y la mezcla de la reacción se ha enfriado. En ese momento, se filtra el sólido formado y se lava tres veces consecutivas con 100 ml de etanol, para eliminar el cloruro de picolilo en exceso, secándose el sólido por filtración a vacío.

Síntesis del complejo $[Ru^{II}(bpea)(PPh_3)_2Cl]Cl$ anclado covalentemente al soporte $AlPO_4$

En este caso se procede a sintetizar el complejo homogéneo en el medio en que se encuentra presente el ligando (bpea) anclado al soporte. Así, se toman 8 g del sólido amorfo $AlPO_4$ que contiene dicho ligando, y se mantiene en agitación durante una hora con 0,4 g de $RuCl_3$ en un matraz que contiene 10 mL de etanol. A continuación y

ES 2 222 799 B1

bajo atmósfera de argón, se introducen 0,118 g de LiCl y 0,192 mL de trietilamina, agitándose la disolución durante treinta minutos. Finalmente, se añaden 0,869 g de trifenilfosfina (PPh_3) y se calienta a reflujo durante dos horas. Una vez enfriado, se añaden 30 mL de metanol, se filtra el sólido, que se lava dos veces consecutivas con 30 mL de metanol, reuniéndose las tres fracciones del lavado para proceder con posterioridad al cálculo de la cantidad de complejo inmovilizado (mediante comparación entre las actividades catalíticas del complejo inmovilizado en el sólido y el disuelto en el metanol de lavado). El sólido que contiene el complejo de Ru unido de forma covalente, una vez secado por filtración a vacío, está listo para su empleo como un catalizador heterogéneo.

Ejemplo 4

Síntesis de complejos conteniendo difosfinas, quirales y no quirales, del tipo $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{bpea})\text{difosfina-Cl}]\text{Cl}$, enlazados covalentemente a soportes

Empleando exactamente el mismo método que el del Ejemplo 3, para la obtención del complejo $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{bpea})(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ anclado al soporte AlPO_4 , se puede inmovilizar también cualquier difosfina, quiral o no quiral, sobre cualquiera de los soportes descritos en el Ejemplo 1, sobre el que se haya efectuado la formación del ligando (bpea).

Síntesis del complejo $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{bpea})(\text{PPh}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-PPh}_2)\text{Cl}]\text{Cl}$ enlazado al soporte $\text{AlPO}_4/\text{Sepiolita}$

Así, en este caso también procedemos a sintetizar el correspondiente complejo homogéneo con difosfina, 1,2-bis(difenilfosfino)etano en el medio en que se encuentra presente el ligando (bpea) anclado al soporte $\text{AlPO}_4/\text{Sepiolita}$. Se toman 8 g del sólido activado con el ligando (bpea), que se prepara de forma idéntica a la indicado en el Ejemplo 3, y se mantiene en agitación durante una hora con 0,4 g de RuCl_3 en un matraz que contiene 10 mL de etanol. A continuación, bajo atmósfera de argón se introducen 0,118 g de LiCl y 0,192 mL de trietilamina, agitándose la disolución durante treinta minutos. Finalmente, se añaden 0,66 g de la difosfina, 1,2-bis(difenilfosfino)etano y se calienta a reflujo durante dos horas. Una vez enfriado, se añaden 30 mL de metanol, se filtra el sólido, que se lava dos veces consecutivas con 30 mL de metanol, reuniéndose las tres fracciones del lavado para proceder con posterioridad al cálculo de la cantidad de complejo inmovilizado (mediante comparación entre las actividades catalíticas del complejo inmovilizado en el sólido y el disuelto en el metanol de lavado). El sólido que lleva fijado el complejo de Ru, una vez secado por filtración a vacío, está listo para su empleo como un catalizador heterogéneo.

Síntesis del complejo quiral $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{bpea})(\text{BINAP})\text{Cl}]\text{Cl}$ enlazado al soporte AlPO_4

Procediendo de forma idéntica a la anterior y partiendo también de 8 g de AlPO_4 activado con el ligando (bpea), preparado según el Ejemplo 3, se mantiene en agitación durante una hora con 0,4 g de RuCl_3 en un matraz que contiene 10 mL de etanol. A continuación, bajo atmósfera de argón se introducen 0,118 g de LiCl y 0,192 mL de trietilamina, agitándose la disolución durante treinta minutos. Finalmente, se añaden 1,03 g de la difosfina quiral [(R)-(+)-BINAP] o, (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, y se calienta a reflujo durante dos horas. Una vez enfriado, se añaden 30 mL de metanol, se filtra el sólido, que se lava dos veces consecutivas con 30 mL de metanol, reuniéndose las tres fracciones del lavado para proceder con posterioridad al cálculo de la cantidad de complejo inmovilizado (mediante comparación entre las actividades catalíticas del complejo inmovilizado en el sólido y el disuelto en el metanol de lavado). El sólido que contiene el complejo quiral de Ru inmovilizado, una vez secado por filtración a vacío, está listo para su empleo como un catalizador heterogéneo.

Ejemplo 5

Determinación de la actividad catalítica de los diferentes complejos organometálicos de Ru sintetizados, frente a la hidrogenación catalítica en fase líquida, de diferentes compuestos orgánicos

Aunque diferentes técnicas físicas, como la espectroscopia ultravioleta de reflectancia difusa, o la espectroscopia infrarroja, muestran que los procesos de inmovilización covalente de las diferentes especies descritas en los ejemplos propuestos, se han obtenido de forma satisfactoria, se considera conveniente proceder a la evaluación experimental de algunos de los complejos de Ru sintetizados, para diferentes procesos de hidrogenación con el fin de valorar mejor la utilidad real de la invención.

Las reacciones de hidrogenación se han efectuado en un hidrogenador de la marca Parr Instrument Co., Modelo 3911, a presión de hidrógeno controlada, operando entre 7 y 4 atmósferas, con metanol como disolvente y a una temperatura constante de 50°C. En la Tabla 2 se recogen algunos resultados obtenidos con el catalizador $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{bpea})(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}]\text{Cl}$ anclado covalentemente al soporte AlPO_4 , en la hidrogenación de 1-hexeno, con diferentes pesos de catalizador, y diferentes concentraciones de sustratos, obtenidas al adicionar diferentes volúmenes de 1-hexeno, para un volumen final de disolución metanólica de 25 mL. De estas experiencias se deduce que las condiciones cinéticas más adecuadas se obtienen para 2,5 g de catalizador y concentraciones de sustrato iguales o superiores a 0,7 M.

Los resultados recogidos en la Tabla 2 tienen de particular que se han obtenido siempre empleando el mismo catalizador, como es habitual en cualquier catalizador heterogéneo, es decir reutilizándolo, tras haberlo recuperado por filtración después de su uso. Operando en estas condiciones se puede comprobar, comparando los resultados (a) y (b) en dicha Tabla, que tras haber sido reutilizado 27 veces, durante un mes de uso continuado, el catalizador se ha desactivado por el uso un 24%, aunque aquí habría que descontar las pérdidas producidas en la manipulación del

catalizador, filtraciones, etc. A partir de aquí, el catalizador sufre un rápido proceso de desactivación que reduce de forma muy importante su actividad catalítica. No obstante, de acuerdo con los resultados de espectroscopia ultravioleta de reflectancia difusa, el metal, aunque prácticamente inactivo, sigue unido al soporte, lo que tiene gran importancia económica (dado su elevado precio) por la facilidad que ello supone para su posterior recuperación. La recuperación del metal, en el caso que pasase a la disolución donde se encuentran los productos de reacción, sería mucho más difícil.

TABLA 2

Reacciones efectuadas a 50°C y 5 atmósferas de presión inicial de hidrógeno, con diferentes pesos del catalizador $[Ru^{II}(bpea)(PPh_3)_2Cl]Cl$ anclado covalentemente al soporte $AlPO_4$ y diferentes concentraciones de 1-hexeno en metanol

Catalizador	1-hexeno	Conc.	Velocidad	Velocidad
(g)	(mL)	(Molar)	($\mu\text{mol}/\text{seg}$)	($\mu\text{mol}/\text{seg g}_{\text{cat}}$)
0,5	1,00	0,38	0,014	0,028
0,5	2,00	0,73	0,028	0,056
0,5	5,00	1,60	0,042	0,083
1,5	1,00	0,38	0,100	0,066
1,5	2,00	0,73	0,200	0,133
1,5	3,00	1,04	1,429	0,952
1,5	5,00	1,60	2,222	1,481
2,5	0,25	0,10	0,370	0,148
2,5	0,38	0,15	0,526	0,211
2,5	0,50	0,20	0,833	0,333
2,5	1,00	0,38	1,250	0,500
2,5 (a)	2,00	0,73	3,333	1,333
2,5 (b)	2,00	0,73	2,500	1,000
2,5	3,00	1,04	3,333	1,333
2,5	4,00	1,33	3,333	1,333
2,5	5,00	1,60	3,333	1,333
10 mL (c)	2,00	0,73	2,500	----

En la Tabla 2 también se recoge (c) el valor de la velocidad obtenida cuando se emplea como catalizador 10 mL de disolución de lavado que contiene el complejo $[Ru^{II}(PPh_3)_3Cl_2]$, que se obtiene como subproducto en el proceso de síntesis del complejo $[Ru^{II}(bpea)(PPh_3)_2Cl]Cl$ enlazado al soporte $AlPO_4$ (Ejemplo 3), por no reaccionar con el (bpea) anclado al soporte. Los valores relativos de estas cantidades permitirán calcular la cantidad de Ru anclado en el proceso de síntesis. Toda vez que en 94 mL de disolución de lavado, se encuentra la totalidad del complejo de Ru en forma homogénea, para comparar las velocidades relativas del complejo anclado y sobrenadante, hay que "homogeneizar" las cantidades a comparar. Así, si en 94 mL de lavado se encuentra el complejo no anclada correspondiente a 8 g de catalizador preparado según el Ejemplo 3, en 10 mL se tendrá la parte correspondiente a 0,851 g. Si esta disolución presenta una velocidad de 2,05 $\mu\text{mol}/\text{seg}$, la disolución correspondiente a 2,5 g (a) sería $(2,5 \times 2,05)/0,851 = 6,022$ $\mu\text{mol}/\text{seg}$. Si suponemos que el complejo anclado al soporte presenta similar actividad catalítica que el disuelto en forma homogénea, la velocidad de la reacción que se obtendría con un 100% de complejo anclado al soporte (o completamente disuelto) sería $3,333 + 6,022 = 9,355$. Por tanto, la cantidad de complejo inmovilizado en el Ejemplo 3, será $(3,333 \times 100)/9,355 = 35,6\%$, lo que supone que en los 8 g de sólido se encuentran soportados $(35,6 \times 0,4)/100 = 0,14$ g, de los 0,4 g de $RuCl_3$ inicialmente empleados en el Ejemplo 3. Cálculos simples permiten determinar que los 8 g de soporte activado han retenido en forma covalente un 1,75% de $RuCl_3$ (o un 0,83% de Ru). La disolución de lavado que contiene el complejo de Ru-fosfina en forma homogénea puede ser recuperada por inmovilización siguiendo la metodología del Ejemplo 2.

También se ha llevado a cabo, con este mismo catalizador, un estudio relativo a su comportamiento en la hidrogenación de dobles enlaces, olefínicos y carbonílicos, en diversas moléculas que se encuentran descritas en la bibliografía

científica como sustratos capaces de ser reducidos por Ru, tanto formando parte de complejos organometálicos como en forma metálica, es decir formando parte de catalizadores heterogéneos. Los resultados seleccionados en la Tabla 3 permiten comprobar que con la "heterogeneización" de los complejos no se obtiene un cambio importante en su actividad y/o selectividad, sino única y exclusivamente, la posibilidad de usar el catalizador repetidas veces, y recuperar finalmente el metal noble de forma comparativamente más fácil.

TABLA 3

Reacciones efectuadas con 2,5 g del catalizador, $[Ru^{II}(bpea)(PPh_3)_2Cl]Cl$ anclado covalentemente al soporte $AlPO_4$, a 50°C de temperatura, en 20 mL de disolución metanólica, con diferentes sustratos a diferentes concentraciones y diferentes presiones iniciales de hidrógeno

Sustrato	Concentración (Molar)	Presión (atm)	Velocidad ($\mu\text{mol}/\text{seg}$)	Semirreacción (horas)	Reacción (horas)
1-hexeno (a)	0,73	5,0	3,33	0,8	3,0
(10,0 mL de filtros)	0,73	5,0	2,50	2,1	4,5
Etil-vinil-éter	0,73	5,0	0,222	13,0	22,0
Estireno	0,73	5,0	0,196	67,0	83,0
Acrilato de etilo	0,73	5,0	0,037	122,0	----
2-metil-1-penteno	0,73	5,0	0,065	38,0	100,0
Ciclohexeno	0,73	5,0	0,13	8,0	18,0
Deshidroaminoácido ¹	0,2	6,6	0,08	19,0	48,0
Diacetonol ²	0,38	6,9	0,08	24,0	72,0
Acetoacetato de metilo ³	0,38	5,9	0,11	8,0	24,0
1-hexeno (b)	0,73	5,0	2,50	1,2	5,0

¹ Deshidroaminoácido: $C_6H_5-CH=C(COOCH_3)(NHCOC_6H_5)$

² Diacetonalcohol: $CH_3-CHOH(CH_3)-CO-CH_3$

³ Acetoacetato de metilo: $CH_3-CO-CH_2-CO-OCH_3$

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la fijación química de catalizadores homogéneos a soportes sólidos inorgánicos, **carac-**
 5 **terizado** porque comprende esencialmente las siguientes etapas:
- (a) someter un soporte sólido inorgánico a un tratamiento de activación consistente esencialmente en la depo-
 sición de una capa de ortofosfato de aluminio amorfo (AlPO_4) sobre dicho soporte sólido inorgánico,
 - 10 (b) funcionalizar el soporte sólido inorgánico activado procedente de la etapa anterior;
 - (c) anclar dicho catalizador homogéneo al soporte procedente de la etapa anterior, estableciendo un enlace
 químico a través de la funcionalidad introducida sobre el mismo.
- 15 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque en dicha etapa (a) de activación, se deposita
 dicho ortofosfato de aluminio amorfo en una cantidad mínima del 20% (p/p).
3. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la etapa (b) de funcionalización compren-
 de esencialmente la introducción de un grupo de fórmula $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_2$ (donde $n = 2-6$ y $R =$ hidrógeno o 2-
 20 piridilmetilo), por medio de enlaces fosfamido.
4. Un procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque para la introducción del grupo de fórmula
 $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_2$ se hace reaccionar el soporte inorgánico activado con una alquilendiamina de fórmula $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-$
 NH_2 (donde $n = 2-6$) para obtener dicho soporte funcionalizado donde R es hidrógeno, procediéndose, si se desea,
 25 seguidamente a la introducción de los grupos $R = 2$ -piridilmetilo.
5. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la etapa (c) de anclado comprende esen-
 cialmente la reacción del soporte funcionalizado, como ligando, con el metal de un complejo de coordinación o un
 complejo organometálico o una sal metálica.
- 30 6. Un procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** porque dicho soporte sólido inorgánico está selec-
 cionado del grupo normado por ortofosfato de aluminio amorfo, alúmina, sílice, carbón activo o sepiolita.
7. Un procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** porque dicho soporte sólido inorgánico es ortofos-
 35 fato de aluminio amorfo.
8. Un procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** porque dicho soporte sólido inorgánico es sepiolita.
9. Un procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque la funcionalización del soporte inorgánico
 40 activado se lleva a cabo con una alquilendiamina de fórmula $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ (donde $n = 2-6$).
10. Un procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque la funcionalización del soporte inorgá-
 nico activado se lleva a cabo con etilendiamina, seguido por reacción con cloruro de picolilo para obtener sólido
 inorgánico// AlPO_4 // $\text{PO}_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NR}_2$ (donde $n = 2$ y $R = 2$ -piridilmetilo).
- 45 11. Un procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado** porque el compuesto portador del metal en la
 etapa de anclado (c), puede seleccionarse entre un complejo de coordinación, un complejo organometálico o una sal
 metálica, de fórmula general:
- 50
$$\text{L}_m\text{B}_q\text{MX}_p$$
- donde L es un ligando quirál o no quirál, B es un ligando de tipo fosfina quirál o no quirál, M es un metal de transición,
 X es un halógeno y m , q y p son enteros (de 0 a 6) de tal manera que la carga eléctrica esté compensada.
- 55 12. Un procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado** porque el ligando L está seleccionado del grupo
 formado por acetato, hidroxilo, agua, aniones quirales, aminoácidos, alcaloides, nicotina.
13. Un procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado** porque el ligando B está seleccionado general-
 60 mente del grupo formado por trifenilfosfina, difenilfosfina, BINAP, PAMP, DiPAMP, DIOP, CHIRAPHOS.
14. Un procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado** porque el metal M está seleccionado generalmente
 del grupo formado Os, Ir, Pt, Ru, Rh o Pd.
- 65 15. Un procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado** porque el halógeno X está seleccionado entre
 cloro, bromo y yodo.
16. Un procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque la reacción de funcionalización con dicha

alquilendiamina conlleva la homogeneización íntima de los soportes activados con la alquilendiamina en presencia de una mínima cantidad de disolvente orgánico inerte frente a la reacción, seguido por eliminación del disolvente, calentamiento del sólido seco, irradiación de microondas y eliminación del exceso de reactivos.

5 17. Un procedimiento según la reivindicación 16, **caracterizado** porque dicha homogeneización se lleva a cabo a temperatura ambiente en condiciones de "humedad incipiente" con éter etílico.

18. Un procedimiento según la reivindicación 16, **caracterizado** porque el calentamiento se lleva a cabo a una temperatura de 80-120°C.

10 19. Un procedimiento según la reivindicación 16, **caracterizado** porque para la eliminación final de reactivos se lava el producto de reacción con etanol y se seca.

15 20. Un procedimiento según la reivindicación 10, **caracterizado** porque la reacción entre el soporte funcionalizado y el cloruro de picolilo, se lleva a cabo en condiciones de "humedad incipiente" en presencia de un disolvente inerte a la reacción a una temperatura comprendida entre 60-100°C en presencia de una base, y una vez concluida la reacción se lava el producto obtenido con un disolvente adecuado y luego se seca.

20 21. Un procedimiento según la reivindicación 20, **caracterizado** porque como disolvente para la homogeneización se emplea etanol y como disolvente para la etapa de lavado final también se emplea etanol.

22. Un procedimiento según las reivindicaciones 4 y 11, **caracterizado** porque R es hidrógeno, y la reacción de anclado se lleva a cabo con el compuesto $[Ru^{II} (PPh_3)_3 Cl_2]$, obteniéndose un producto final representado por la fórmula:



30 23. Un procedimiento según las reivindicaciones 4 y 11, **caracterizado** porque R es hidrógeno, y la reacción de anclado se lleva a cabo con $RuCl_3$, en presencia de un disolvente inerte a la reacción, de una base, una sal de litio y de trifenilfosfina, obteniéndose un producto final representado por la fórmula:



35 24. Un procedimiento según las reivindicaciones 4 y 11, **caracterizado** porque R es hidrógeno, y la reacción de anclado se lleva a cabo con un compuesto de fórmula general $L_m B_q M X_p$ donde M se selecciona entre el grupo formado por Os, Ir, Pt, Ru, Rh o Pd, L se selecciona entre el grupo formado por acetato, hidroxilo, agua, aniones quirales, aminoácidos, alcaloides, nicotina y B se selecciona entre el grupo formado por PPh_3 , BINAP, PAMP, DiPAMP, DIOP, CHIRAPHOS; en presencia de un disolvente inerte a la reacción, obteniéndose un producto final representado por la fórmula:



45 25. Un procedimiento según las reivindicaciones 4 y 11, **caracterizado** porque R es 2-piridilmetilo, n es 2 y la reacción de anclado se lleva a cabo con $RuCl_3$ en presencia de un disolvente inerte a la reacción, de una base, una sal de litio y de trifenilfosfina, obteniéndose un producto final representado por la fórmula:



55 26. Un procedimiento según las reivindicaciones 4 y 11, **caracterizado** porque R es 2-piridilmetilo, n es 2 y la reacción de anclado se lleva a cabo con un compuesto de fórmula general $L_m B_q M X_p$ donde M se selecciona del grupo formado por Os, Ir, Pt, Ru, Rh o Pd, L se selecciona del grupo formado por acetato, hidroxilo, agua, aniones quirales, aminoácidos, alcaloides, nicotina y B se selecciona del grupo formado por PPh_3 , BINAP, PAMP, DiPAMP, DIOP, CHIRAPHOS; en presencia de un disolvente inerte a la reacción, obteniéndose un producto final representado por la fórmula:

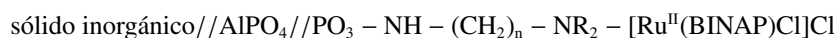


27. Un procedimiento según las reivindicaciones 4 y 11, **caracterizado** porque R es 2-piridilmetilo, n es 2 y la reacción de anclado se lleva a cabo con un complejo $RuDiFOSFINA$, quiral o no quiral.

65 28. Un procedimiento según las reivindicaciones 4 y 11, **caracterizado** porque R es 2-piridilmetilo, n es 2 y la reacción de anclado se lleva a cabo con $RuCl_3$, en presencia de un disolvente inerte a la reacción, de una base, una sal de litio y de 1,2-bis(difenilfosfino)etano, obteniéndose un producto final representado por la fórmula:



29. Un procedimiento según las reivindicaciones 4 y 11, **caracterizado** porque R es 2-piridilmetilo, n es 2 y la reacción de anclado se lleva a cabo con RuCl_3 , en presencia de un disolvente inerte a la reacción, de una base, una sal de litio y de BINAP, obteniéndose un producto final representado por la fórmula:



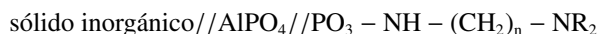
30. Un procedimiento según las reivindicaciones 22 a 30, **caracterizado** porque las anteriores reacciones de anclado son susceptibles de realizarse en uno o varios pasos con o sin aislamiento de productos intermedios.

31. Un producto **caracterizado** por ser el producto resultante del procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 anteriores, constituido por dicho soporte sólido recubierto por la capa de ortofosfato de aluminio amorfo enlazada covalentemente, mediante un enlace fosfamido, a un grupo amino de dicha alquilendiamina cuyo grupo amino del otro extremo se encuentra enlazado al metal de dicho complejo.

32. Uso del producto según la reivindicación 31 como catalizador heterogéneo.

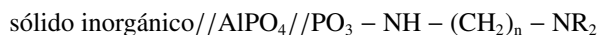
33. Uso según la reivindicación 32 donde dicho catalizador se emplea en reacciones de hidrogenación en fase líquida de alquenos, alquinos y carbonilos para producir los correspondientes alcanos, alquenos y alcoholes.

34. Uso de un producto según la reivindicación 31 de fórmula particular:



donde n = 2 y R = hidrógeno o 2-piridilmetilo, como resina de intercambio iónico útil para recuperar diferentes metales de transición en forma jónica de disoluciones diluidas, o muy diluidas, en los que éstos se encuentren.

35. Uso de un producto según la reivindicación 31 de fórmula particular:



donde n = 2 y R = hidrógeno o 2-piridilmetilo, como principio activo de fármacos capaces de reducir el colesterol plasmático mediante su capacidad de fijar y eliminar (mediante evacuación) los ácidos biliares, inhibiendo así su absorción intestinal.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 222 799

⑫ Nº de solicitud: 200300994

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 30.04.2003

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.7: B01J 37/02, 29/82

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	ANDERSON, J.R. et al. "Aqueous enantioselective hydrogenations involving silica-heterogenised catalysts". Journal of Organometallic Chemistry. 22.05.2000. Vol. 603. Páginas 80-85. Todo el documento.	1-9,11-19, 30-33
Y	ES 2152121 A1 (UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA) 16.01.2001, página 4, líneas 45-50; página 5, líneas 23-56; ejemplos 1,2.	1-9,11-19, 30-33
A	ALDEA, R. et al. Ruthenium clay catalyzed chemoselective hydrogenation of unsaturated esters, epoxides, sulfones and phosphonates". Journal of Organometallic Chemistry. 30.01.1998. Vol. 551. Páginas 349-354. Todo el documento.	31-33
A	LASHDAF, M. et al. "Deposition of Palladium and Ruthenium beta-diketonates on alumina and silica supports in gas and liquid phase". Applied Catalysis A: General. 20.02.2003. Vol. 241. Páginas 51-63. Todo el documento.	31-33
A	US 4032590 A (BURNHAM) 28.06.1977, columna 1, líneas 19-62; ejemplos 1,2.	31-33

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

05.07.2004

Examinador

V. Balmaseda Valencia

Página

1/1