



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 315 839**

51 Int. Cl.:
C07K 5/08 (2006.01)
C07C 6/04 (2006.01)
C07F 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05706963 .5**
96 Fecha de presentación : **22.01.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1711514**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.10.2006**

54 Título: **Método para separar los metales de transición de soluciones reaccionantes que contienen productos secundarios de metales de transición.**

30 Prioridad: **28.01.2004 EP 04001747**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es: **Brenner, Michael;**
Donsbach, Kai;
Nicola, Thomas y
Wirth, Thomas

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 315 839 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para separar los metales de transición de soluciones reaccionantes que contienen productos secundarios de metales de transición.

5

Ámbito técnico

Esta invención se refiere a un método para disminuir la concentración de complejo de rutenio de una solución por adición de un compuesto que mejora la solubilidad de dicho complejo en una segunda solución y por extracción de la solución que contiene dicho complejo con la segunda solución. El compuesto que mejora la solubilidad es el ditioeritrol, ditiotreitrol y ácido cítrico o una sal o una forma activada del mismo.

10

Información de antecedentes

A pesar del uso generalizado de los complejos metálicos en las reacciones orgánicas, todavía no se ha descubierto un método simple para separarlos de las mezclas reaccionantes. Por desgracia, los metales residuales tienen que separarse a menudo de la mezcla reaccionante porque pueden interferir en las reacciones posteriores y provocar problemas de estabilidad al almacenaje y de uso del producto final.

15

Los métodos habituales para separar los complejos metálicos recurren a pasar la mezcla reaccionante por numerosas columnas o a otras estrategias de purificación igualmente rigurosas. Además de resultar embarazosos, estos procedimientos requieren gran dedicación de tiempo y personal. A medida que aumenta los usos de los complejos metálicos, resulta también cada vez más necesario y deseable un método sencillo y fácil para poder separarlos.

20

25

En la patente US-6,376, 690 se describe un método para separar metales residuales de una solución añadiendo un compuesto que mejora la solubilidad, en dicho método las solubilidades relativas entre las dos soluciones se manipulan de manera que el complejo metálico pase de una primera solución a una segunda, que generalmente es inmisible con la primera solución. La separación de la segunda solución y su contenido permite entonces separar el complejo metálico de la primera mezcla reaccionante.

30

En US-6,376,690 se recomiendan las fosfinas como compuestos útiles para mejorar la solubilidad. Sin embargo, los ejemplos publicados en esta invención solamente demuestran que el uso de una fosfina especial soluble en agua, a saber, la trishidroximetilfosfina (THP) en combinación con la trietilamina, es capaz de reducir el contenido de rutenio en diferentes productos simples de tipo éter o éster. En lo que respecta a la síntesis a escala industrial de compuestos orgánicos provistos de más grupos funcionales, los tratamientos con soluciones de THP pueden provocar reacciones secundarias no deseadas. Estas reacciones secundarias pueden ser debidas al formaldehído presente en las soluciones de THP, que pueden conseguirse con gran facilidad mediante operaciones industriales de desformilación alcalina de las sales acuosas de tetrakis(hidroximetil)fosfonio (TKC), que son productos comerciales.

35

40

Además, en vista de un potencial uso industrial a gran escala, las fosfinas presentan por lo general el inconveniente de ser muy susceptibles de oxidación. Esto implica la adopción de medidas especiales para proteger estos compuestos sensibles al aire y/o pirogénicos para que no entren en contacto con el oxígeno y, de este modo, garantizar que desplegarán su eficacia. Para ello, estos compuestos fosfóricos se liberan "*in situ*" en reactores separados, en condiciones inertes, aumentan la complejidad de los procesos industriales. Además, las fosfinas son tóxicas y por ello no son idóneas para la industria alimentaria ni farmacéutica, ya que tiene que evitarse estrictamente cualquier contaminación del producto con estos compuestos.

45

De modo sorprendente se ha encontrado que estos inconvenientes pueden evitarse con el uso del ditioeritrol, ditiotreitrol y ácido cítrico o una sal o una forma activada del mismo.

50

Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere en general al descubrimiento de que la solubilidad de los complejos de rutenio puede manipularse fácilmente con la adición de ditioeritrol, ditiotreitrol y ácido cítrico o una sal o una forma activada del mismo.

55

En una forma de ejecución de la invención, se manipulan las solubilidades relativas en dos soluciones de modo que se provoca que el complejo de rutenio emigre de una primera solución (normalmente la mezcla reaccionante) hacia una segunda solución, que por lo general es inmisible con la primera solución. Cuando se separa la segunda solución se separa también el complejo de rutenio de la mezcla reaccionante. Esta forma de ejecución es especialmente útil para separar el complejo de rutenio del producto de la reacción.

60

Descripción detallada de la invención

65

La presente invención se refiere en general al descubrimiento de la solubilidad de los complejos de rutenio puede manipularse fácilmente con la adición de uno o más compuestos que mejoran la solubilidad. Esta manipulación de las

ES 2 315 839 T3

solubilidades permite la obtención de muestras adecuadas para análisis cuantitativos precisos y la purificación fácil de los productos deseados de la mezcla reaccionante que contiene complejos de rutenio.

5 En el sentido más general, la presente invención se refiere a un método para mejorar la solubilidad de un complejo de rutenio en una solución mediante la adición a esta solución de uno o más compuestos que mejoran la solubilidad.

Términos empleados y definiciones

10 Los términos que aquí no se definen explícitamente se supone que conservan el significado que normalmente les atribuyen los expertos en la materia a la luz de esta descripción y del contexto. Sin embargo, tal como se emplean en esta descripción, a menos que se indique explícitamente lo contrario, los términos siguientes tienen los significados que se definen a continuación y se adoptan además las convenciones siguientes.

15 Tal como se emplea aquí, el término “complejo de rutenio” incluye al compuesto metálico propiamente dicho, a sus iones y a los compuestos que contienen al metal o están asociados con el metal (ya sea con enlaces covalentes, ya sea con fuerzas intermoleculares de tipo quelantes).

20 Tal como se emplea aquí, “compuestos que mejoran la solubilidad” son compuestos que interactúan con un complejo metálico o de transición de manera que mejora la solubilidad del complejo en la solución deseada. El compuesto que mejora la solubilidad puede activarse también mediante un segundo compuesto. Por ejemplo, el ácido cítrico puede activarse con una base orgánica. Las bases orgánicas idóneas son dimetilaminopiridina, piridina, aminas terciarias, por ejemplo trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina o DBU (diazabicycloundeceno).

25 Tal como se emplea aquí, “formas activadas de compuestos que mejoran la solubilidad” son compuestos que mejoran la solubilidad, que interactúan con un segundo compuesto añadido para mejorar la solubilidad de los compuestos que mejoran la solubilidad en la solución deseada. Por ejemplo, si la solución deseada es una solución polar y/o prótica, la solubilidad de un compuesto, que contienen grupos funcionales ácido, puede mejorarse con la adición de una base, p.ej. el ácido cítrico puede activarse con una base orgánica. Las bases orgánicas idóneas son la dime-
30 tilaminopiridina, la piridina, las aminas terciarias, p.ej. la trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina o el DBU (diazabicycloundeceno).

35 Tal como se emplea aquí, el término “grupo protector” incluye a los grupos funcionales empleados para la protección del grupo funcional hidroxilo. Para proteger al grupo funcional hidroxilo, el grupo protector reemplaza al átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo; es posible volver a desproteger el compuesto eliminando el grupo protector y recuperando el grupo hidroxilo se procede en condiciones suaves.

40 Tal como se emplea aquí, el término “grupo saliente idóneo” incluye a los grupos funcionales que reemplazan el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo. Después se desplaza el grupo en forma de especie estable, llevando consigo a los electrones del enlace. El grupo saliente típico se separa en forma de anión, llevando consigo el oxígeno del antiguo grupo hidroxilo. El mejor grupo saliente, es el que se separa con mayor facilidad.

45 Un grupo saliente puede ser el mismo que un grupo protector, en función de la reacción a la que debe someterse el grupo. Los ejemplos de grupos salientes o grupos protectores idóneos son: el benzoato de 2,4,6-trimetilo, 2,4-dinitrofenilo, sulfonato de 2,4-dinitrofenilo, 2-clorobenzoato, 2-trifluorometilbencilo, 2-trimetilsililetilo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, propionato de 3-fenilo, 4-bromobenzoato, 4-nitrobenzoato, 9-antrilo, 9-fluorenilmetilo, α -naftoato, acetato, alilo, sulfonato de alilo, formiato de benzofilo, bencilo, benciloximetilo, sulfonato de bencilo, brosilato, cloroacetato, acetato de clorodifenilo, dicloroacetato, dietilisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, acetato de difenilo, difenilmetilo, etilo, isobutilo, isobutirato, mentoximetilo, metanosulfonato, metoxiacetato, metoximetilo, me-
50 tilo, monosuccinato, nitrobenzilo, nitrofenilo, N-fenilcarbamato, p-acilaminobencilo, p-clorofenilo, p-cianobencilo, p-halobencilo, fenoxiacetato, fenilacetato, p-metoxibencilo, p-metoxifenilo, benzoato de p-fenilo, propargilo, t-butilo, tosilato, tribencilsililo, tricloroacetato, trietilsililo, trifluoroacetato, triisopropilsililo, trimetilsililo, trifenilmetilo, trifenilsililo, tris(trimetilsilil)sililo, vinilo.

55

Formas de ejecución preferidas

Una forma de ejecución de la invención es un método para disminuir la concentración de un complejo de rutenio de una primera solución que contiene dicho complejo mediante la adición de una segunda solución, que consiste en:

60

- añadir un compuesto que mejora la solubilidad de dicho complejo en la segunda solución;

- combinar la primera solución con la segunda solución, dicha segunda solución es inmisible con la primera solución;

65

- mezcla la primera solución y la segunda solución; y

- separar la segunda solución de la primera solución;

ES 2 315 839 T3

en el que el compuesto que mejora la solubilidad es el ditioeritrol, ditiotreitrol o ácido cítrico o una sal o una forma activada del mismo.

5 Es especialmente preferido un método para disminuir la concentración de un complejo de rutenio de una primera solución que contiene dicho complejo mediante la adición de una solución acuosa, que consiste en:

- añadir un compuesto que mejora la solubilidad de dicho complejo en una solución acuosa;

10 • combinar la primera solución con una solución acuosa, dicha solución acuosa es inmisible con la primera solución;

- mezclar la primera solución y la solución acuosa; y

15 • separar la solución acuosa de la primera solución;

en el que el compuesto que mejora la solubilidad se elige entre el grupo formado por el ditioeritrol, ácido cítrico o ácido cítrico en combinación con una base orgánica, elegida entre el grupo formado por la dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina y diisopropiletilamina.

20

En una variante preferida del método anterior, se añade un adsorbente después de separar la segunda solución. El método consiste en:

25 • añadir un adsorbente, con preferencia carbón en polvo, a la primera solución;

- separar todos los residuos sólidos de la primera solución.

30 Es, pues, preferido un método para disminuir la concentración de un complejo de rutenio de una primera solución que contiene dicho complejo mediante la adición de una solución acuosa, que consiste en:

- añadir un compuesto que mejora la solubilidad de dicho complejo en una solución acuosa; añadir opcionalmente un adsorbente;

35

- combinar la primera solución con una solución acuosa, dicha solución acuosa es inmisible con la primera solución;

40

- mezclar la primera solución y la solución acuosa; y

- separar la solución acuosa de la primera solución;

- opcionalmente cambiar el disolvente orgánico de la primera solución,

45

- añadir carbón en polvo a la solución orgánica;

- separar todos los residuos sólidos de la solución orgánica;

50 en el que el compuesto que mejora la solubilidad se elige entre el grupo formado por ditioeritrol, ácido cítrico y ácido cítrico en combinación con una base orgánica, elegida entre el grupo formado por dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina y diisopropiletilamina.

55 Otra forma de ejecución de la invención es un proceso para disminuir la concentración de un complejo de rutenio en una mezcla reaccionante que contenga dicho complejo, que consiste en:

a) añadir ditioeritrol, ditiotreitrol o ácido cítrico o una sal o una forma activada del mismo;

60

b) agitar la mezcla resultante durante 20-720 minutos;

c) extraer la primera solución con una segunda solución acuosa.

65 Es preferido un proceso en el que la proporción molar entre el rutenio y el compuesto que mejora la solubilidad se sitúa entre 1:10 y 1:600, con preferencia entre 1:10 y 1:300, con mayor preferencia entre 1:25 y 1:100, con preferencia especial en torno a 1:50.

ES 2 315 839 T3

Es preferido un proceso en el que el paso b) consiste en agitar la mezcla resultante durante 60-600 minutos, con preferencia durante 180-480 minutos, con mayor preferencia durante 300-420 minutos, con preferencia especial durante 320-340 minutos.

5

Es preferido un proceso, en el que el paso c) consiste en:

- extraer la primera solución una, dos, tres o más veces con agua o una solución de NaHCO_3 al 1-15% en agua, con preferencia con agua o una solución de NaHCO_3 al 2-10% en agua, con preferencia especial con agua o una solución de NaHCO_3 al 3-8% en agua.

10

Es, pues, preferido un proceso para disminuir la concentración de un complejo de rutenio de una mezcla reaccionante que contenga dicho complejo, que consiste en:

15

a) añadir un compuesto elegido entre el grupo formado por ditioeritrol, ácido cítrico y ácido cítrico en combinación con trietilamina como un compuesto que mejora la solubilidad de dicho complejo en la segunda solución;

20

b) agitar la mezcla resultante durante 120 minutos;

c) extraer la primera solución dos veces con agua.

25

Es preferido un proceso, en el que el paso b) o los pasos a) y b) se realizan entre 0 y 100°C, con preferencia entre 0 y 60°C, con preferencia especial a temperatura ambiente.

Es también preferido un proceso, en el que la concentración residual de rutenio después de los pasos a-c es igual o menor que 1000 ppm, < 900 ppm, < 800 ppm, con preferencia < 700 ppm, < 600 ppm, < 500 ppm, en particular < 400 ppm, < 300 ppm, < 200 ppm, < 100 ppm, < 50 ppm, < 10 ppm o < 5 ppm.

30

Es preferido un proceso, en el que el paso c) se completa con los pasos e-h, que consiste en,

35

e) añadir un adsorbente sólido;

f) calentar la mezcla a 20-100°C

g) agitar la mezcla resultante durante 10-500 minutos;

40

h) separar los residuos sólidos.

Es preferido un proceso, en el que el adsorbente sólido es carbón en polvo.

45

Es preferido un proceso, en el que el paso f) consiste en calentar la primera solución a 30-80°C, con preferencia a 35-70°C, con mayor preferencia a 40-60°C, con preferencia especial a 45-55°C.

Es preferido un proceso, en el que el paso g) consiste en agitar la mezcla resultante durante 20-200 minutos, con preferencia 60-180 minutos, con mayor preferencia 100-140 minutos, con preferencia especial 110-130 minutos.

50

Es, pues, preferido un proceso para disminuir la concentración de un complejo de rutenio en una mezcla reaccionante que contenga dicho complejo, que consiste en:

55

a) añadir un compuesto elegido entre el grupo formado por ditioeritrol, ácido cítrico y ácido cítrico en combinación con trietilamina como un compuesto que mejora la solubilidad de dicho complejo en la segunda solución;

b) agitar la mezcla resultante durante 120 minutos;

60

c) extraer la primera solución dos veces con agua;

e) añadir carbón en polvo;

f) calentar la mezcla a 50°C

65

g) agitar la mezcla resultante durante 120 minutos;

h) separar los residuos sólidos por filtración.

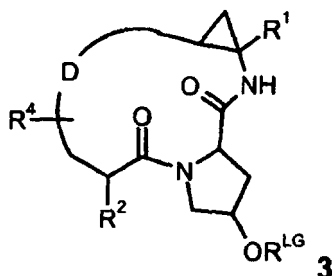
ES 2 315 839 T3

Es también preferido un proceso, en el que la concentración residual de rutenio después de los pasos a-h es igual o menor que 500 ppm, < 400 ppm, con preferencia < 300 ppm, < 200 ppm, en particular < 100 ppm, < 50 ppm, < 10 ppm o < 5 ppm.

5

Es también preferido un proceso, en el que la primera solución es la solución del producto en bruto de una reacción de metátesis que contiene un compuesto de la fórmula general 3,

10



15

20

en la que

R¹ es H, COR³, COOR³, CO-NHR³, NH-COR³, NH-COOR³;

25

R² es OR³, NHR³, NH-COR³, NH-CONHR³, NH-COOR³;

R³ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, het o hetarilo;

30

R⁴ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, OH, SH, NH₂, CN, halógeno;

R^{LG} es H o un grupo saliente o un grupo protector idóneo;

35

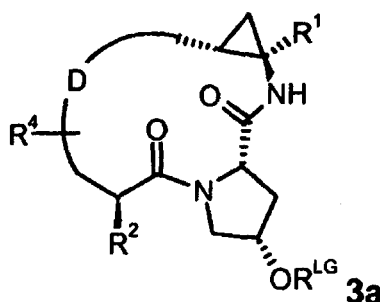
D alquenileno C₅₋₁₀, alquinileno C₅₋₁₀, ambos contienen opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre O, S, NR³;

y la fuente de dicho rutenio es un catalizador de rutenio útil para las reacciones de metátesis.

40

Es más preferido un proceso según la invención, en el que el producto de la reacción de metátesis es un compuesto de la fórmula general 3a,

45



50

55

en la que R¹, R², R³, R⁴ y D tienen los significados definidos anteriormente y R^{LG} es un grupo saliente idóneo.

Es especialmente preferido un proceso, en el que el producto de la reacción de metátesis es un compuesto de la fórmula general 3b,

60

en la que R^{LG} es un grupo saliente idóneo y

R¹ es H, COR³, COOR³;

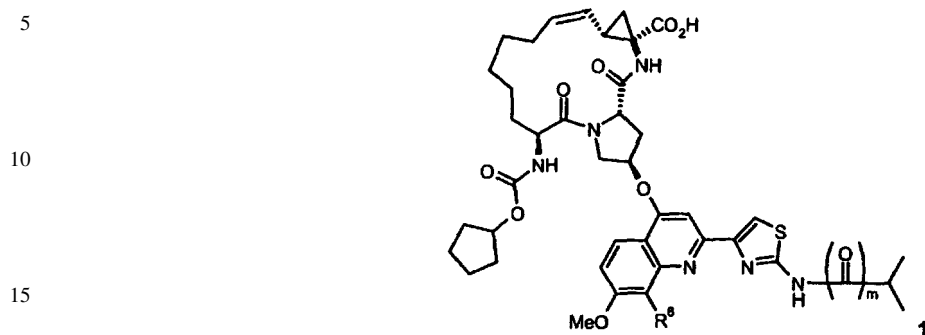
65

R² es NH-COR³, NH-CONHR³, NH-COOR³;

R³ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈.

ES 2 315 839 T3

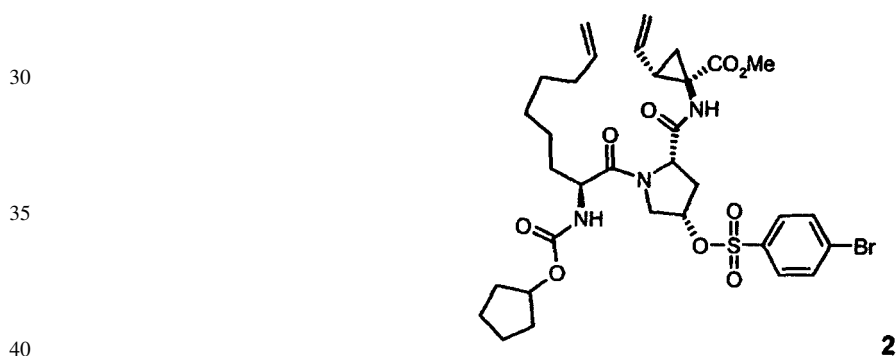
Otra forma de ejecución de la invención es un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula 1



20 en la que R^6 es H o CH_3 y m es el número 0 ó 1;

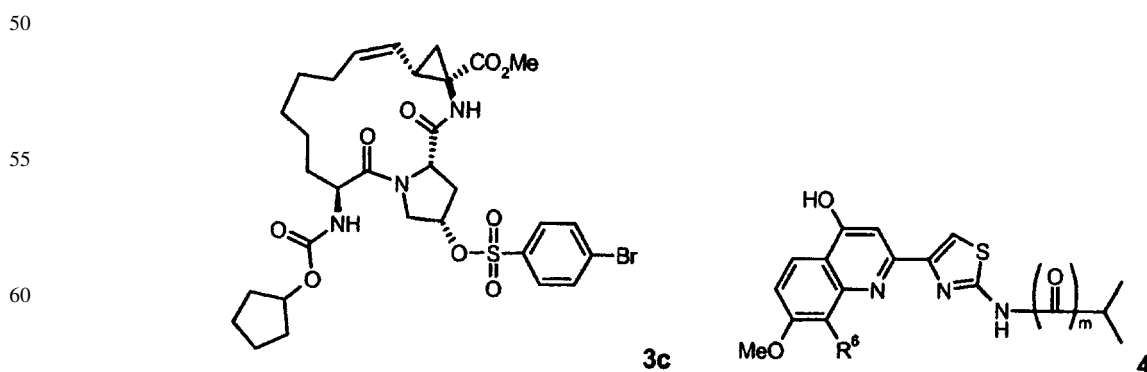
que consiste en:

25 I) la reacción de metátesis con cierre de anillo de un compuesto de la fórmula 2 en presencia de un catalizador útil de rutenio:



45 II) disminuir la concentración de rutenio una vez finalizada la reacción con arreglo a uno de los procedimientos descritos anteriormente;

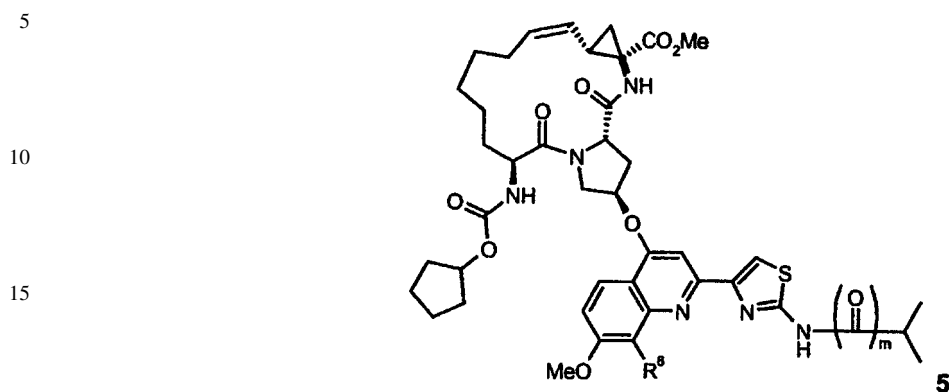
III) hace reaccionar el compuesto resultante de la fórmula 3 con un compuesto de la fórmula 4, en la que R^6 y m tienen los significados definidos anteriormente;



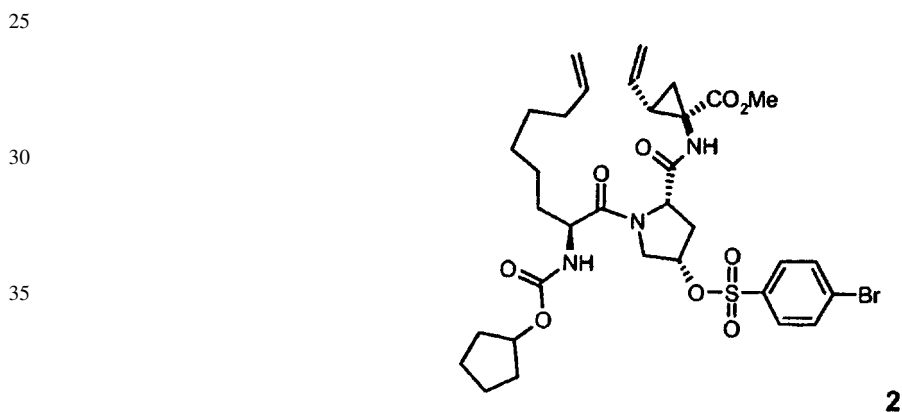
65

ES 2 315 839 T3

IV) saponificar el compuesto resultante de la fórmula 5, en la que R⁶ y m tienen los significados definidos anteriormente;



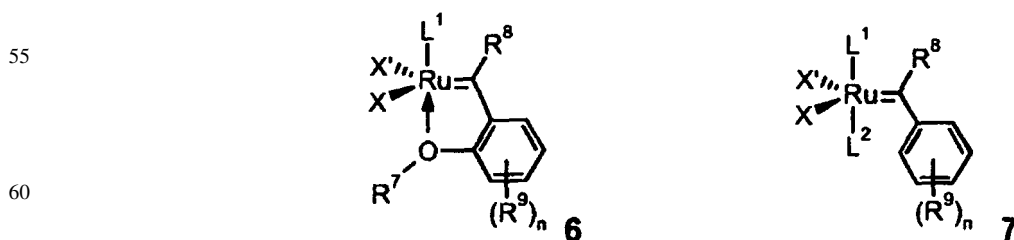
Es preferido un proceso para la obtención de un compuesto 3c que consiste en una reacción de metátesis con cierre de anillo de un compuesto 2 en presencia de un catalizador útil de rutenio;



y, una vez finalizada la reacción, separar el contenido de rutenio con arreglo a uno de los procedimientos descritos anteriormente.

45 Este método es especialmente eficaz para disminuir la concentración de complejos de rutenio que contienen un heterociclo metalado, con mayor preferencia de complejos de rutenio que contienen un heterociclo metalado útil para catalizar reacciones de metátesis, con preferencia reacciones de metátesis con cierre de anillo, reacciones de metátesis con apertura de anillo o reacciones de metátesis cruzadas.

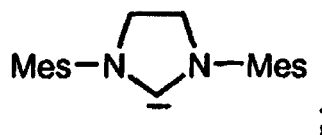
50 Los complejos preferidos de rutenio son compuestos de las fórmulas 6 ó 7



65 en las que

X y X' son ligandos aniónicos, con preferencia F, Cl, Br, I, con preferencia especial Cl;

L¹ es un ligando neutro, con preferencia PCy₃ o



L² es un ligando neutro, con preferencia P(alquilo C₁₋₆)₃, P(cicloalquilo C₃₋₆)₃ o PPh₃, con preferencia especial PCy₃

R⁷ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o aralquilo C₇₋₁₃; con preferencia alquilo C₁₋₆, con preferencia especial isopropilo;

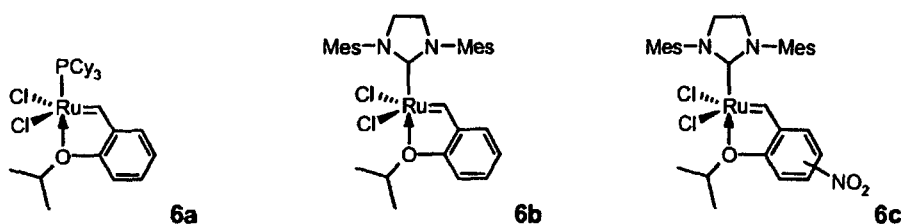
R⁸ es H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o fenilo, con preferencia especial es H;

R⁹ con independencia de su aparición es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo, F, Cl, NO₂, CN, CF₃, OCF₃;

n es el número 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

Cy tiene el significado de ciclohexilo, Mes tiene el significado de mesitilo.

Son especialmente preferidos los complejos de rutenio de las fórmulas 6a, 6b y 6c.

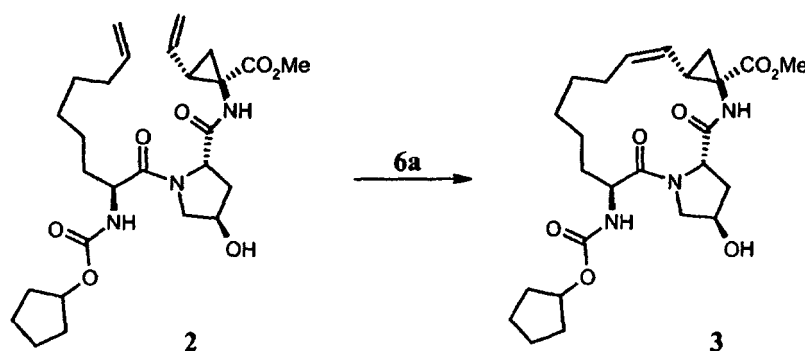


Tal como se ha indicado en las formas de ejecución anteriores, el compuesto que mejora la solubilidad puede añadirse a la primera solución o la segunda solución, o las soluciones reunidas. Sin embargo, en general es preferido añadir el compuesto que mejora la solubilidad a la primera solución antes de reunir la primera solución con la segunda solución.

Aunque la presente invención se ha descrito con ejemplos y referencias asociadas con las formas de ejecución, deberá tenerse en cuenta que las descripciones anteriores tienen una finalidad meramente ilustrativa y en modo alguno se pretende limitar con ellas el alcance de la presente invención.

Sección experimental

Ejemplo 1



En un matraz, equipado con un agitador mecánico, un condensador, un tubo para la entrada de nitrógeno, un embudo de decantación y un encamisado de calentamiento, se introduce el tolueno (2 l) a temperatura ambiente. Se hace burbujear nitrógeno a través del disolvente y se calienta a 80°C, entonces se le añade una solución del compuesto 2 al 36,3% en tolueno (38,8 g). Pasados 15 minutos se añade una porción del catalizador de Hoveyda 6a (0,136 g)

ES 2 315 839 T3

sólido y se repite la adición dos veces (al cabo de 60 y 120 minutos); de modo que la cantidad total de catalizador de Hoveyda sea al final de 0,408 g.

Después de que el análisis por HPLC haya indicado una conversión del material de partida >97%, se interrumpe la reacción enfriando el contenido del reactor a temperatura ambiente. Se reúnen tres partidas de metátesis realizadas según el ejemplo 1 y después se emplean para los ensayos de separación del metal.

Ejemplo 2

En un matraz equipado con agitador mecánico, condensador y encamisado de calentamiento se introduce la solución transparente de la metátesis según el ejemplo 1 (500 ml, que contienen aprox. 6,6 mmoles del compuesto 3). Se agita el contenido a 25°C, se añade el separador de metal apropiado (ver tabla 1) y se agita la mezcla resultante durante el tiempo que se indica en la tabla 1. A continuación se extrae la solución con agua, el proceso de extracción consiste en una solución 0,5N de NaHCO₃ en agua (1 x 80 ml) y agua (2 x 100 ml) para los ejemplos A, B, C; y agua (1 x 175 ml) y una solución de NaHCO₃ al 5 % en agua (2 x 90 ml) para el ejemplo D.

Se emplean las fases orgánicas resultantes para los posteriores procesos de aislamiento.

Ejemplo 3

Se concentra a sequedad (en el evaporador rotatorio) la solución toluénica del producto 3 de la metátesis después de la extracción acuosa con arreglo al ejemplo 2 (aprox. 100 ml). Se analiza el residuo para determinar su contenido de rutenio. Los resultados se recogen en la tabla 1 en la columna V3 (B-D).

Ejemplo 4

Se concentra a sequedad la solución toluénica del producto de metátesis 3 después de la extracción acuosa con arreglo al ejemplo 2 (400 ml). Se disuelve el residuo en metanol (80 ml) y agua (9 ml). Se añade carbón en polvo (1,0 g, Acticarbon LS) y se agita la mezcla a 25°C durante 120 minutos. Se separa por filtración el carbón en polvo y se lava con metanol (20 ml). Se separa por destilación el disolvente de las fases orgánicas reunidas y se cristaliza el residuo en una mezcla de acetato de etilo / metilciclohexano (1:25). El rendimiento en producto de metátesis aislado 3 (sólido blanco) es 2,28-2,51 g (70-77%). El contenido de rutenio en los productos de metátesis se recoge en la columna V4 de la tabla 1.

TABLA 1

Condiciones experimentales y resultados de los ensayos de limpieza o separación de metal

ej.	separador	m [g]; (M) [mmoles]	% molar	t [h]	Ru [ppm] V3	Ru [ppm] V4
A	ninguno	-	-	-	5090	-
B	ditioeritrol	0,14 (0,89)	5,3	2	350	210
C	ditiotreitrol	0,14 (0,89)	5,3	2	980	270
D	ácido cítrico	1,40 (6,64)	4,0	24	620	310
	trietilamina monohidratada	2,21 (19,2)				

ES 2 315 839 T3

REIVINDICACIONES

1. Un método para disminuir la concentración de un complejo de rutenio de una primera solución que contiene dicho complejo mediante la adición de una segunda solución, que consiste en:

- añadir un compuesto que mejora la solubilidad de dicho complejo en la segunda solución;
- combinar la primera solución con la segunda solución, dicha segunda solución es inmisible con la primera solución;
- mezclar la primera solución y la segunda solución; y
- separar la segunda solución de la primera solución;

en el que el compuesto que mejora la solubilidad se elige entre el grupo formado por el ditioeritrol, ditiotreitrol y ácido cítrico o una sal o una forma activada del mismo.

2. Un método según la reivindicación 1, en el que el compuesto que mejora la solubilidad es el ditioeritrol o una sal o forma activada del mismo.

3. Un método según la reivindicación 1, en el que el compuesto que mejora la solubilidad es ditiotreitrol o una sal o forma activada del mismo.

4. Un método según la reivindicación 1, en el que el compuesto que mejora la solubilidad es ácido cítrico o una sal o una forma activada del mismo.

5. Un método según la reivindicación 1 ó 4, en el que el compuesto que mejora la solubilidad es ácido cítrico o un sal del mismo, en presencia de un compuesto activador elegido entre la dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina y diisopropiletilamina.

6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que, después de separar la segunda solución de la primera solución, consiste además en:

- añadir carbón en polvo a la primera solución;
- separar todos los residuos sólidos de la primera solución.

7. Un método según la reivindicación 6, en el que la proporción molar entre el rutenio y el compuesto que mejora la solubilidad se sitúa entre 1:10 y 1:600.

8. Un método según las reivindicaciones 6 ó 7, en el que el paso b) consiste en agitar la mezcla resultante durante 300-420 minutos.

9. Un método según las reivindicaciones 6-8, en el que el paso c) consiste en:

- extraer la primera solución con NaHCO_3 al 5 % en agua; y
- extraer la primera solución por lo menos dos veces con agua.

10. Un método según las reivindicaciones 6-9, en el que la concentración residual del rutenio después de los pasos a-c es menor que 1000 ppm.

11. Un método según las reivindicaciones 6-10, en el que, después del paso c), se realizan los pasos e-h, que consisten en:

- e) añadir un adsorbente sólido;
- f) calentar la mezcla a 20-100°C
- g) agitar la mezcla resultante durante 10-500 minutos;
- h) separar los residuos sólidos.

12. Un método según la reivindicación 11, en el que el adsorbente sólido es carbón en polvo.

13. Un método según las reivindicaciones 11 ó 12, en el que el paso f) consiste en calentar la primera solución a 45-55°C.

ES 2 315 839 T3

14. Un método según las reivindicaciones 11-13, en el que el paso g) consiste en agitar la mezcla resultante durante 100-140 minutos.

15. Un método según las reivindicaciones 6-14, en el que la concentración residual del rutenio después de los pasos a-h es menor que 500 ppm.

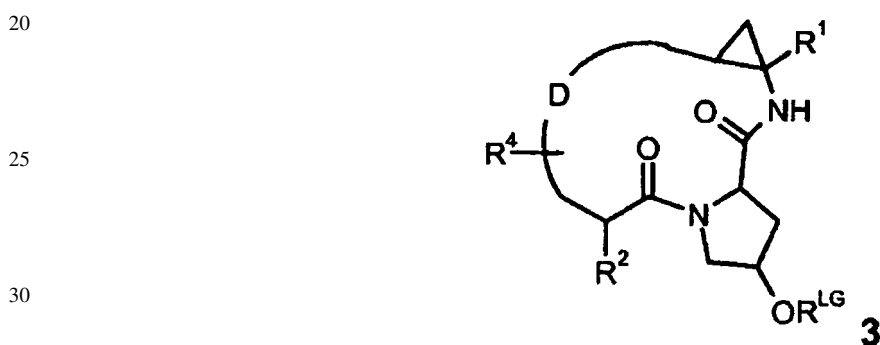
16. Un proceso para disminuir la concentración de un complejo de rutenio de una primera solución que contiene dicho complejo y un producto de una reacción de metátesis, que consiste en:

10 a) añadir un compuesto mejorador de la solubilidad según las reivindicaciones 1-5 a la primera solución que mejora la solubilidad de dicho complejo en una segunda solución, que es inmisible con la primera solución;

b) agitar la mezcla resultante durante 60-600 minutos;

15 c) extraer la mezcla reaccionante con la segunda solución acuosa.

17. Un proceso según la reivindicación 16, en el que la primera solución es la solución del producto en bruto de una reacción de metátesis que contiene un compuesto de general fórmula 3,



en la que

35 R^1 es H, COR^3 , $COOR^3$, $CO-NHR^3$, $NH-COR^3$, $NH-COOR^3$;

R^2 es OR^3 , NHR^3 , $NH-COR^3$, $NH-CONHR^3$, $NH-COOR^3$;

40 R^3 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, het o hetarilo;

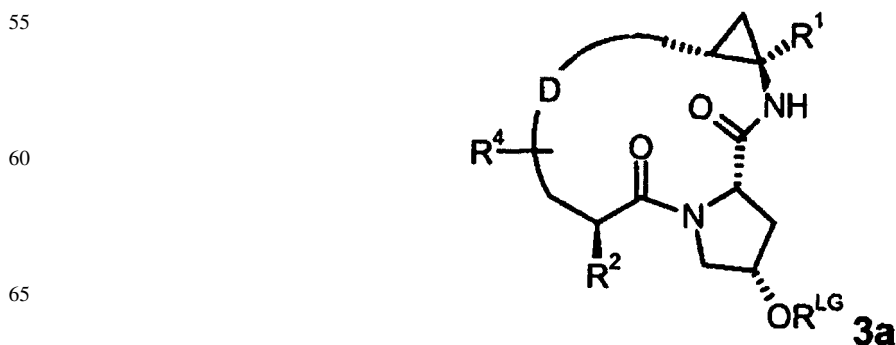
R^4 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , OH, SH, NH_2 , CN, halógeno;

45 R^{LG} es H o un grupo saliente o un grupo protector idóneo;

D alquilenilo C_{5-10} , alquinilenilo C_{5-10} , ambos contienen opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre O, S y NR^3 .

y la fuente de dicho complejo de rutenio es un catalizador de rutenio útil para las reacciones de metátesis.

50 18. Un proceso según la reivindicación 17, en el que el producto de la reacción de metátesis es un compuesto de la fórmula general 3a,



ES 2 315 839 T3

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y D tienen los significados definidos en la reivindicación 19;

R^{LG} es un grupo saliente idóneo.

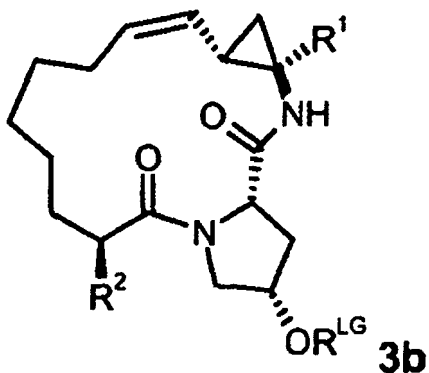
5

19. Un proceso según las reivindicaciones 17 ó 18, en el que el producto de la reacción de metátesis es un compuesto de general fórmula 3b,

10

15

20



25

en la que

R^1 es H, COR^3 , $COOR^3$;

30

R^2 es $NH-COR^3$, $NH-CONHR^3$, $NH-COOR^3$;

R^3 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} ;

35

R^{LG} es un grupo saliente idóneo.

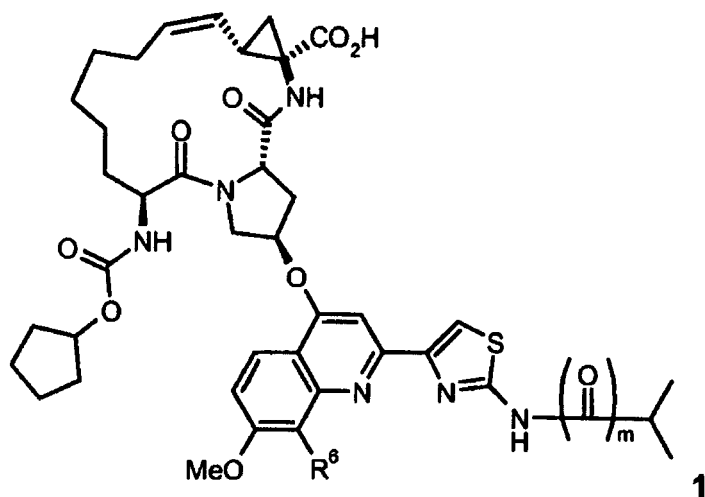
20. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula 1

40

45

50

55



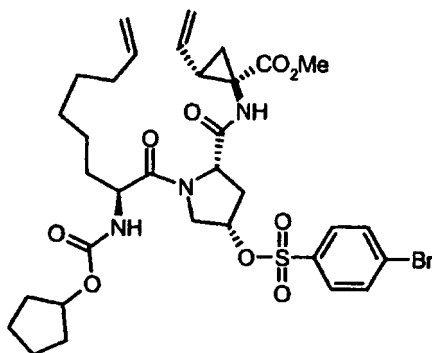
60

en la que R^6 es H o CH_3 y m es el número 0 ó 1,

65

que consiste en:

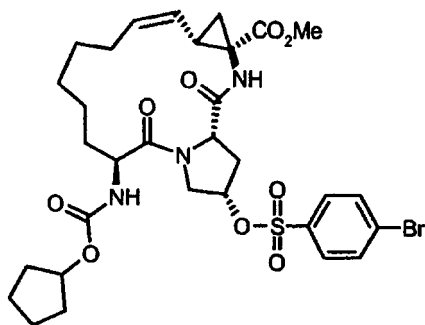
- I) una reacción de metátesis con cierre de anillo de un compuesto de la fórmula 2 en presencia de un catalizador útil de rutenio;



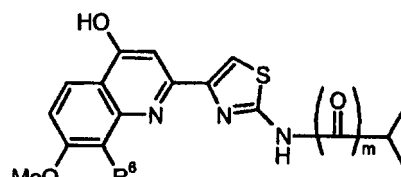
2

- II) disminuir la concentración de rutenio después de la reacción con arreglo a una cualquiera de las reivindicaciones 1-15;

- III) hacer reaccionar el compuesto resultante 3 con un compuesto de la fórmula 4, en la que R^6 y m tienen los significados definidos anteriormente;

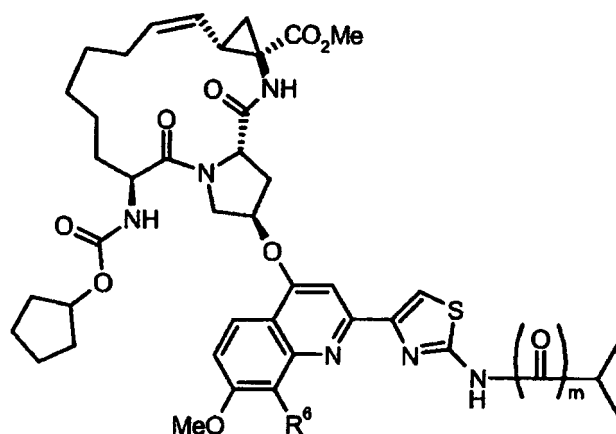


3c



4

- IV) saponificar el compuesto resultante de la fórmula 5, en la que R^6 y m tienen los significados definidos anteriormente;



5