



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 339 073**

⑮ Int. Cl.:

C07C 29/149 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **07849220 .4**

⑯ Fecha de presentación : **22.11.2007**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **2089345**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2009**

④ Título: **Hidrogenación de ésteres con complejos de Ru/ligandos bidentados.**

⑩ Prioridad: **27.11.2006 WO PCT/IB06/054449**

⑦ Titular/es: **Firmenich S.A.**
route des Jeunes, 1 P.O. Box 239
1211 Geneva 8, CH

⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.05.2010

⑦ Inventor/es: **Saudan, Lionel y**
Saudan, Christophe

⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.05.2010

⑦ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 339 073 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

Hidrogenación de ésteres con complejos de Ru/ligandos bidentados.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al campo de la hidrogenación catalítica y más particularmente, al uso de complejos quirales específicos de Ru con ligandos bidentados de PP y NN en procedimientos para la reducción de ésteres o lactonas al correspondiente alcohol o diol respectivamente.

10

Técnica anterior

La reducción de un grupo funcional éster al correspondiente alcohol es una de las reacciones fundamentales de 15 la química orgánica, y se utiliza en un gran número de procedimientos químicos. En general, se conocen dos tipos principales de procedimientos para alcanzar dicha transformación. Tales tipos de procedimientos, son los siguientes:

- 20 a) procedimientos de hidruros, en los que se utiliza un sililo o una sal hidruro metálico, tal como LiAlH₄,
b) procedimientos de hidrogenación, en los que se utiliza hidrógeno molecular.

Desde un punto de vista práctico, los procedimientos de hidrogenación son más interesantes porque se pueden llevar a cabo utilizando pequeñas cantidades de catalizador (generalmente de 10 a 1000 ppm en relación con el sustrato) y en presencia de pequeñas cantidades o incluso en ausencia de disolvente. Además, los procedimientos de hidrogenación no requieren el uso de hidruros altamente reactivos y caros, y no producen cantidades importantes de desechos 25 acuosos.

Uno de los elementos obligatorios y que caracterizan los procedimientos de hidrogenación, es el catalizador o el sistema catalítico que se utiliza para activar el hidrógeno molecular con vistas a la reducción. El desarrollo de 30 catalizadores o sistemas catalíticos útiles para la hidrogenación de un grupo funcional éster, representa todavía una tarea importante, difícil e impredecible de la química.

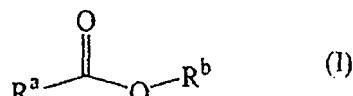
Entre los pocos catalizadores o sistemas catalíticos conocidos para realizar tales reducciones, se pueden citar los 35 complejos de rutenio/fosfina, obtenidos por la reacción del precursor óxido o carboxilato de rutenio, con un ligando de mono-, di-, o tri-fosfina (un ejemplo de los mismos está descrito por Elsevier *et al.* en Chem. Commun., 1998, 1367). En este tipo de complejos, el metal rutenio se coordina solamente mediante ligandos "acac" y átomos de fosfina, limitando de este modo la diversidad de la estructura del ligando y la esfera de coordinación alrededor del centro 40 metálico. Como consecuencia de esta pequeña diversidad, la puesta a punto de la actividad y de las características del procedimiento de hidrogenación no es fácil. Además, las condiciones experimentales requieren presiones (al menos 70-130 bares) y temperaturas (120-180°C) muy altas. Otros complejos de rutenio conocidos para realizar tales reducciones, son los complejos de rutenio de ligandos bidentados en los que los grupos de coordinación consisten en un grupo amino o imino y un grupo fosfino (WO2006/106483).

Sin embargo, aún existe la necesidad de procedimientos de hidrogenación que utilicen catalizadores o pre-catalizadores 45 alternativos, para tener de este modo una mayor diversidad en las estructuras de los ligandos y en las esferas de coordinación alrededor del centro metálico y permitir una diversidad mayor, y si es posible más fácil de las condiciones experimentales y del tipo de reacción que se puede llevar a cabo.

50 **Descripción de la invención**

Con el fin de resolver los problemas mencionados antes, la presente invención se refiere a procedimientos para la reducción por hidrogenación, utilizando H₂ molecular, de un sustrato C₃-C₇₀ que contiene uno, dos o tres grupos 55 funcionales, ésteres o lactonas, hasta el correspondiente alcohol o diol, caracterizado porque dicho procedimiento se realiza en presencia de una base y de al menos un catalizador o pre-catalizador en la forma de un complejo de rutenio en el que el rutenio está coordinado por un ligando bidentado de difosfina (ligando PP) y un ligando bidentado de diamino (ligando NN), que comprende al menos un carbono α sustituido (en relación con el átomo de nitrógeno de coordinación).

60 Según una realización particular de la invención, el sustrato puede ser un compuesto de la fórmula (I)



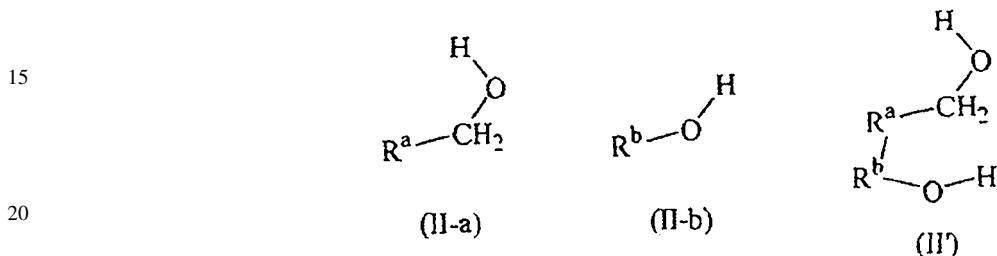
en la que

R^a y R^b representan, simultánea o independientemente, un grupo aromático, alquilo o alquenilo, C₁-C₃₀, lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido; o

5

R^a y R^b están unidos entre sí y forman un grupo C_3-C_{20} , preferiblemente C_4-C_{20} , saturado o insaturado, opcionalmente sustituido.

10 Los correspondientes alcoholes (esto es, (II-a) y (II-b)), o el correspondiente diol (II') de dicho sustrato (I), son de la fórmula

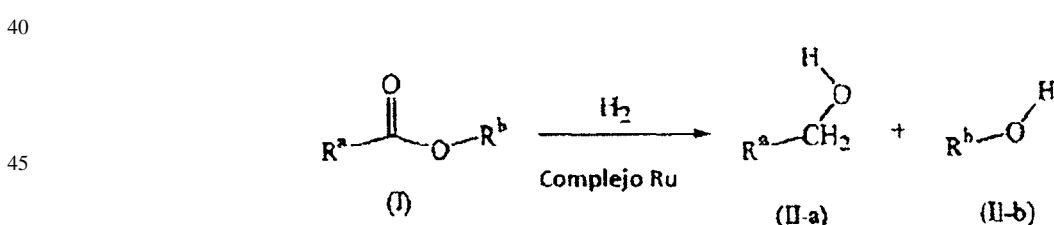


en las que R^a y R^b son como se han definido en la fórmula (I).

25 Se obtendrá un compuesto de la fórmula (III) (esto es, II-a o II-b), en el caso en que R^a y R^b no estén unidos entre sí, mientras que se obtendrá un compuesto de la fórmula (IV) en el caso en que R^a y R^b estén unidos entre sí.

30 Se entiende que por “un grupoaromático, alquilo o alquenilo, lineal, ramificado o cíclico” se indica que dichos R^a o R^b pueden estar, por ejemplo, en la forma de un grupo alquilo lineal o pueden estar también en la forma de una mezcla de dichos tipos de grupos, por ejemplo un R^a específico puede comprender un alquilo lineal, un alquenilo ramificado, un alquilo polí(cíclico) y un resto arilo, a menos que se mencione una limitación específica a un solo tipo. Similarmente, en todas las realizaciones de la invención que siguen, cuando se menciona que un grupo está en la forma de más de un tipo de topología (por ejemplo, lineal, cíclico o ramificado) y/o de insaturación (por ejemplo, alquilo, aromático o alquenilo), se indica también un grupo que puede comprender restos que tienen una de dichas topologías o insaturaciones, como se ha explicado anteriormente.

Una realización particular del procedimiento de la invención se muestra en el esquema I:



50 Según una realización adicional de la invención, el sustrato es un éster, o una lactona, que proporcionará un alcohol, o un diol, que es útil en la industria farmacéutica, agroquímica o de perfumería como producto final o como un intermedio. El sustrato particularmente preferido es un éster, o una lactona, que proporcione un alcohol, o un diol, que sea útil en la industria de la perfumería como producto final o como un intermedio.

55 Según otra realización de la invención, el sustrato es un compuesto C₅-C₃₀ de la fórmula (I), y en particular se
pueden citar aquellos en los que R^a y R^b representan, simultánea o independientemente, un grupo aromático o alquilo
C₁-C₃₀ lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido; o un grupo alquenilo C₄-C₂₀ cíclico, opcionalmente
sustituido; o R^a y R^b están unidos entre sí y forman un grupo C₄-C₂₀, saturado o insaturado, lineal, ramificado, mono-,
di- o tri-cíclico, opcionalmente sustituido.

Según una realización adicional de la invención, el sustrato es un compuesto C₅-C₂₀ de la fórmula (I), en la que R^a y R^b representan, simultánea o independientemente, un grupo aromático o alquilo C₅-C₁₈ lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido; o un grupo alquenilo C₅-C₁₈ cíclico, opcionalmente sustituido; o R^a y R^b están unidos entre sí y forman un grupo C₄-C₂₀, saturado o insaturado, lineal, ramificado, mono-, di- o tri-cíclico, opcionalmente sustituido.

Los posibles sustituyentes de R^a y R^b son uno, dos o tres halógenos, grupos OR^c , NR^c_2 o R^c , en los cuales R^c es un átomo de hidrógeno, un grupo C_1-C_2 halogenado o un grupo alquilo o alquenilo de C_1 a C_4 lineal o ramificado.

preferiblemente un grupo alquilo o alquenilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado. Como otros posibles sustituyentes se puede citar también un grupo COOR^c, que puede ser reducido también al correspondiente alcohol durante el procedimiento de la invención, según la cantidad molar de H₂ utilizada, como es bien conocido por los expertos en la técnica.

5 Son ejemplos no limitantes de sustratos, los cinamatos, sorbatos o salicilatos de alquilo, ésteres alquílicos de ácidos naturales (grasos o no), Sclareolide, espirolactonas, éster alílico, diésteres de di-alquilo, ésteres benzoicos sustituidos o no, y ésteres no saturados β - γ . En particular, el sustrato se puede seleccionar del grupo que consiste en sclareolide, espirolactonas C₉-C₁₅ y ésteres de alquilo C₁-C₄ y ácido 4-metil-6-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-3-hexenoico. Se pueden citar también los ésteres dialquílicos de 1,4-dicarboxilato-ciclohexano, los ésteres de di-alquilo 10 C₁₋₅ de los dicarboxilatos de alcanodiilo C₂₋₂₀, los ciclopropanocarboxilatos de alquilo C₁₋₅, los ésteres mono-, di- o tri-metoxibenzoicos.

Según una realización particular de la invención, el sustrato (I) es un compuesto racémico o un compuesto ópticamente activo. Realmente en ese caso, debido al hecho de que el complejo de la invención puede comprender al menos 15 un ligando que es una forma ópticamente activa, es posible hidrogenar selectiva o preferencialmente un enantiómero particular de dicho sustrato (resolución cinética del sustrato).

El procedimiento de la invención se caracteriza por el uso, como catalizador o pre-catalizador (de aquí en adelante denominados complejos a menos que se especifique otra cosa), de un complejo de rutenio como se ha descrito antes. 20 El complejo puede estar en la forma de una especie iónica o neutra.

Según una realización de la invención, el complejo de rutenio puede ser de la fórmula general



25

en la que

n representa 0, 1 o 2;

30

S representa un ligando C₁-C₂₆ monodentado;

PP representa un ligando C₆-C₆₀ bidentado, en el que los grupos de coordinación son dos grupos fosfino;

35 NN representa un ligando C₃-C₄₀ bidentado, en el que los grupos de coordinación son dos grupos amino, y al menos uno de dichos grupos amino es una amina primaria (esto es, un NH₂), y comprendiendo dicho ligando al menos un carbono α sustituido; y

40 cada Y representa, simultánea o independientemente, un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo BH₄ o AlH₄, un grupo hidroxilo, o un radical alcoxi C₁-C₆ o carboxílico.

45 Por la expresión “comprendiendo dicho ligando al menos un carbono α sustituido” mencionada para el ligando NN, se indica un ligando en el que al menos uno de los átomos de carbono al cual está unido uno de dichos grupos amino (el carbono α), no es un grupo CH₃- ni -CH₂- . De modo preferente, dicho carbono α es aquel al que está unido el grupo NH₂ de coordinación.

El catalizador o pre-catalizador puede estar también en una forma con soporte, por ejemplo, unido a un polímero.

50 El ligando monodentado puede ser una fosfina, como PPh₃, CO o incluso un disolvente. Por el término “disolvente” se debe entender el significado habitual en la técnica y en particular los compuestos utilizados como diluyentes en la preparación del complejo o durante el procedimiento de la invención. Los ejemplos no limitantes de tal disolvente son dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilformamida, un alcohol (por ejemplo un alcohol C₁-C₄), o también THF, acetona, piridina o un éster C₃-C₈ o el sustrato del procedimiento de la invención.

55 En una realización particular de la invención, dicho ligando PP o NN puede ser un compuesto C₃-C₄₀.

En una realización particular de la invención, en la fórmula (1), cada Y representa, simultánea o independientemente, un átomo de hidrógeno o de cloro, un radical hidroxi, un radical alcoxi de C₁ a C₆, tal como un radical metoxi, etoxi o isopropoxi, o un radical aciloxi de C₁ a C₆ tal como un radical CF₃COO o CH₃COO o CH₃CH₂COO. Más preferiblemente, cada Y representa, simultánea o independientemente, un átomo de hidrógeno o de cloro, un radical metoxi, etoxi o isopropoxi o un radical CH₃COO o CH₃CH₂COO.

Según una realización particular de la invención, se puede utilizar como complejo un compuesto de la fórmula

65

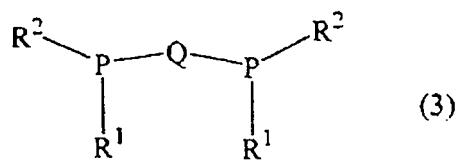


en la que PP, NN e Y tienen los significados indicados antes.

ES 2 339 073 T3

Según una cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, el ligando bidentado PP es un compuesto ópticamente activo de la fórmula

5



10

15 en la que

15 R^1 y R^2 , cuando se toman por separado, representan, simultánea o independientemente, un grupo alquilo o alquenilo de C_1 a C_8 lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido, un grupo aromático de C_6 a C_{10} , opcionalmente sustituido, o un grupo OR^3 o NR^3R^4 , siendo R^3 y R^4 un grupo alquilo o alquenilo de C_1 a C_8 ; los grupos R^1 y R^2 unidos al mismo átomo P, cuando se toman conjuntamente, pueden formar un anillo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, que tiene 5 a 10 átomos y que incluye el átomo de fósforo al que dichos grupos R^2 y R^1 están unidos; y

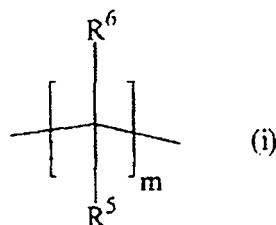
20

Q representa:

25

- un grupo de la fórmula

30



35

40 en la que

m es un número entero de 1 a 5, y

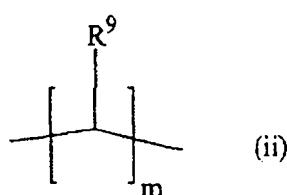
45

R^5 y R^6 representan, simultánea o independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alquenilo de C_1 a C_{10} lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido, un grupo aromático C_6 - C_{10} , opcionalmente sustituido, o un grupo OR^7 o NR^7R^8 , siendo R^7 y R^8 un grupo alquilo o alquenilo de C_1 a C_{10} lineal, ramificado o cíclico; dos grupos distintos R^6 y/o R^5 , tomados juntos, pueden formar un anillo saturado de C_5 a C_8 o incluso hasta C_{10} , opcionalmente sustituido, que incluye los átomos de carbono a los que cada uno de dichos grupos R^6 o R^5 están unidos; o

50

- un grupo de la fórmula

55



60

65 en la que

m es un número entero de 2 a 4, y

dos grupos R^9 adyacentes distintos, tomados juntos, forman un anillo aromático de C_5 a C_8 o incluso hasta C_{10} , opcionalmente sustituido, o un metalocenodiilo C_5 - C_{12} , opcionalmente sustituido, que incluye los átomos de carbono a los que cada uno de dichos grupos R^9 están unidos;

5 o

tres grupos R^9 adyacentes distintos, tomados juntos, forman un anillo de naftaleno, opcionalmente sustituido, que incluye los átomos de carbono a los que cada uno de dichos grupos R^9 están unidos.

10 Según una realización, por “grupo o anillo aromático” se entiende un derivado fenilo o naftilo.

Según otra realización de la invención, Q representa un radical alcanodiilo C_2 - C_5 lineal, opcionalmente sustituido, un radical ferrocenodiilo opcionalmente sustituido o un radical bifenildiilo o binaftildiilo opcionalmente sustituido.

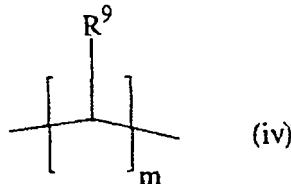
15 Los posibles sustituyentes de R^1 a R^9 y Q son uno o dos halógenos, grupos alcoxi de C_1 a C_{10} o grupos polialquilenglicoles, grupos halo- o perhalo-hidrocarbonados, $COOR^d$, NR^d_2 , amina cuaternaria o grupos R^d , en los que R^d es un grupo alquilo de C_1 a C_6 o un grupo cicloalquilo de C_5 a C_{12} , aralquilo (tal como bencilo, fenetilo, etc.) o un grupo aromático, estando también este último opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, grupos sulfonatos o alquilo C_1 - C_8 , alcoxi, amino, nitro, sulfonatos, halo- o perhalo-hidrocarbonados, o grupos éster. Por “halo- o perhalo-hidrocarbonados” se entienden grupos tales como CF_3 o $CClH_2$ por ejemplo.

20 En una realización particular de la fórmula (3), PP es un ligando bidentado en el que R^1 y R^2 representan, simultánea o independientemente, un grupo alquilo de C_1 a C_6 lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido, un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido; los grupos R^1 y R^2 , unidos al mismo átomo P, tomados conjuntamente, forman un anillo saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene 5, 6 o 7 átomos y que incluye el átomo de fósforo al que están unidos dichos grupos R^1 y R^2 ; y

Q representa:

30 - un grupo de la fórmula

35



40

45 en la que

m es un número entero de 1 a 3, y

50 dos grupos R^9 adyacentes distintos, tomados juntos, forman un anillo aromático de C_5 a C_{10} , opcionalmente sustituido, o un ferrocenodiilo C_5 - C_{12} , opcionalmente sustituido, que incluye los átomos de carbono a los que cada uno de dichos grupos R^9 están unidos; o

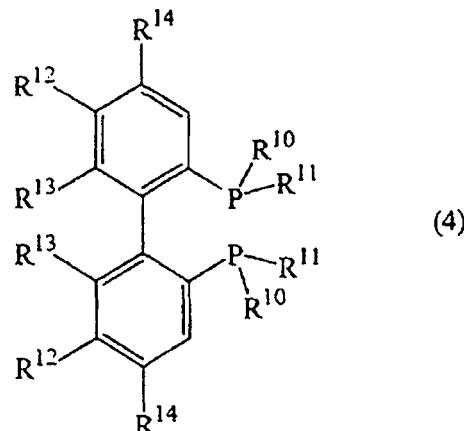
tres grupos R^9 adyacentes distintos, tomados juntos, forman un anillo de naftaleno, opcionalmente sustituido, que incluye los átomos de carbono a los que cada uno de dichos grupos R^9 están unidos.

55 Los posibles sustituyentes de R^1 a R^9 y Q, en particular cuando dichos grupos son o contienen grupos o restos fenilo, son uno o dos halógenos, grupos CF_3 o alcoxi de C_1 a C_5 o grupos polialquilenglicoles, grupos $COOR^d$, NR^d_2 , o R^d , en los que R^d es un grupo alquilo de C_1 a C_4 o un grupo cicloalquilo C_5 - C_6 , aralquilo o un grupo aromático, estando también este último opcionalmente sustituido como se ha definido antes.

60 Además, en todas las realizaciones anteriores, un modo de realización particularmente apreciado es aquel en que dichos grupos R^1 y R^2 son grupos aromáticos opcionalmente sustituidos.

65 El compuesto (1) puede presentarse sobre un soporte. Como soporte típico se puede citar Takeshi Ohkuma *et al.*, en Advanced Synth. Catal. **2001**, 343, 369. Por ejemplo en el ligando PP de las realizaciones mencionadas antes, el grupo Q puede comprender un sustituyente OR^{15} como se define más adelante en esta memoria.

Una realización particular de la fórmula (3) se representa por la fórmula



20 en la que

25 R^{10} y R^{11} , cuando se toman por separado, representan, simultánea o independientemente, un grupo alquilo de C_1 a C_5 lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido, un grupo aromático de C_6 a C_{10} , opcionalmente sustituido; los grupos R^{10} y R^{11} , unidos al mismo átomo P, cuando se toman conjuntamente, pueden formar un anillo saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene 5 a 10 átomos y que incluye el átomo de fósforo al que están unidos dichos grupos R^{10} y R^{11} ;

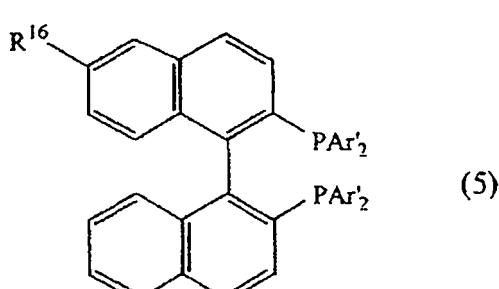
30 R^{12} , R^{13} y R^{14} , cuando se toman por separado, representan, simultánea o independientemente, un grupo alquilo o alcoxi de C_1 a C_5 lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido, un grupo fenilo opcionalmente sustituido; siendo opcionalmente uno de dichos R^{12} , R^{13} y R^{14} , un grupo OR^{15} , representando R^{15} una unidad del tipo $Z-B'$, siendo B' un grupo que une el polímero Z y el ligando, seleccionado entre los grupos $-(CH_2)_2-(O-C_2H_4)_x-$ o $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-NH-$; se prefieren los grupos $-(CH_2)_2-(O-C_2H_4)_x-$, en los que x es un número entero de aproximadamente 60, $-C(O)-$, $-(CH_2)_v-$ o $-NH-C(O)-(CH_2)_v-C(O)-$, siendo v un número entero de 1 a 4, y siendo Z un polímero o copolímero seleccionado entre los copolímeros de sílice, poliestireno, poliamidas, los copolímeros de injerto de poliestireno y de polioxieteno del tipo de Tentagel®, el poliestireno funcionalizado del tipo resina de Merrifield, poliestireno aminometilado, o [4-(hidroximetil)fenoximetil]poliestireno (“resina Wang”);

40 los dos R^{13} , o el R^{12} y R^{13} unidos al mismo grupo fenilo, se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo, opcionalmente sustituido, que tiene 5, 6 o 7 átomos y que incluye los átomos de carbono a los que están unidos dichos grupos R^{13} y/o R^{12} ; estando al menos uno de dichos anillos opcionalmente sustituido con un grupo OR^{15} como se ha definido antes.

45 Los posibles sustituyentes de R^{10} a R^{14} , en particular cuando dichos grupos son o contienen grupos o restos fenilo, son uno o dos halógenos, grupos CF_3 o alcoxi de C_1 a C_5 o grupos polialquilenglicos, grupos $COOR^d$, NR^d_2 , o grupos R^d , en los que R^d es un grupo alquilo de C_1 a C_4 o un grupo cicloalquilo C_{5-6} , aralquilo o un grupo aromático, estando también este último opcionalmente sustituido como se ha definido antes.

50 Los polímeros o copolímeros Z son los de la última tecnología. Los preferidos son la resina de tipo “Wang”, poliestireno o una resina de la denominada tipo “Tentagel”.

Según una realización adicional de la invención, los complejos de la fórmula (4) son de la fórmula (5) (derivados BINAP)



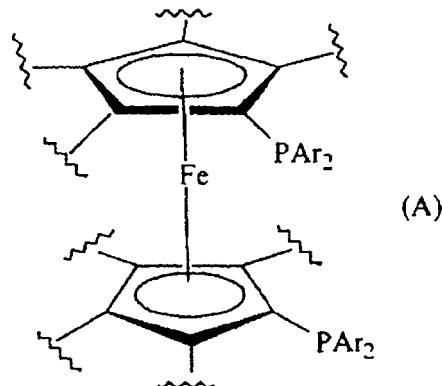
65 en la que Ar' representa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido, y R^{16} representa un átomo de hidrógeno o un OR^{15} como se ha definido antes. Pueden ser sustituyentes opcionales los definidos antes para R^{10} . Son particularmente apreciados los ligandos (5) en los que R^{16} representa un átomo de hidrógeno.

ES 2 339 073 T3

Según una realización particular de la invención, los ligandos PP particularmente apreciados son los derivados C₁₄-C₄₄ de la fórmula (3) y comprenden uno de los siguientes restos:

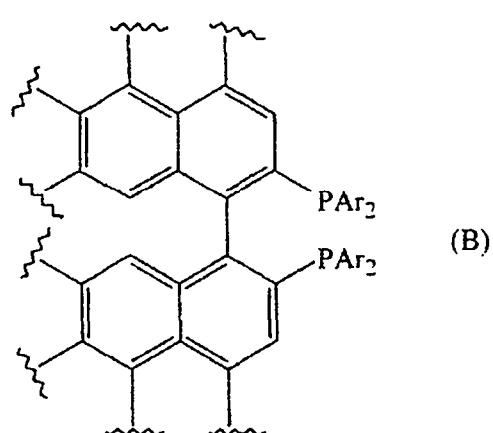
- una metaloceno-1,1'-difosfina de la fórmula

5



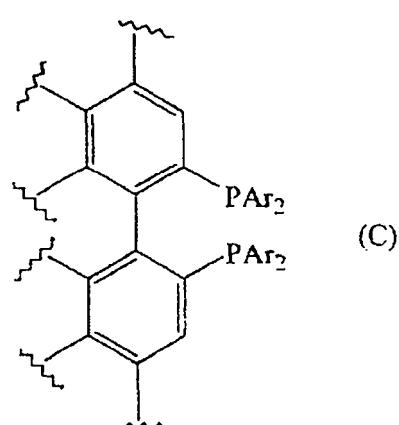
- una α,α' -bis(naftaleno)- β,β' -difosfina de la fórmula

25



- o una α,α' -bis(benceno)- β,β' -difosfina de la fórmula

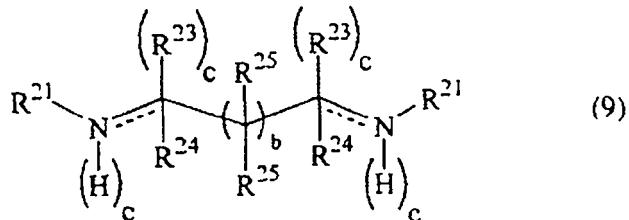
45



en la que cada Ar representa un grupo aromático de C₆ a C₁₀, como se ha definido antes para R¹⁰.

Según una cualquiera de las realizaciones mencionadas antes, dicho ligando PP comprende además como átomo de coordinación al menos un grupo triaril-fosfino (esto es, PAr_3 , en el que Ar significa un grupo aromático), un grupo alquil-diaril-fosfino (esto es, P(alk)Ar_2 , en el que Ar significa un grupo aromático y Alk significa un grupo no aromático) o un grupo dialquil-aryl-fosfino (esto es, $\text{P(alk)}_2\text{Ar}$, en el que Ar significa un grupo aromático y Alk significa un grupo no aromático). Según un desarrollo adicional de dicha realización los dos grupos fosfino de coordinación del ligando PP son grupos triaril-fosfina.

Según una cualquiera de las realizaciones mencionadas antes, el ligando bidentado NN es un compuesto racémico o un compuesto ópticamente activo que comprende al menos un carbono α sustituido. Dicho ligando puede ser de la fórmula



en la que

25 la línea de puntos indica un enlace sencillo o doble, con la condición de que solamente una línea de puntos por átomo de nitrógeno puede indicar un doble enlace;

b representa 0, 1 o 2;

30 R^{21} representa un átomo de hidrógeno o un grupo $\text{R}^{21'}\text{R}^{22}\text{CH}$, o, si la línea de puntos indica un enlace sencillo, puede representar también un grupo $\text{R}^{21'}\text{R}^{22}\text{C}=$;

35 c es 0 o 1 cuando el enlace carbono-nitrógeno con la línea de puntos representa un enlace sencillo o doble respectivamente; y

40 $\text{R}^{21'}, \text{R}^{22}, \text{R}^{23}, \text{R}^{24}$, y R^{25} representan, simultánea o independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alquenilo de C_1 a C_{10} lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido, un grupo aromático $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ opcionalmente sustituido; $\text{R}^{21'}$ y R^{24} , tomados conjuntamente, pueden formar un heterociclo saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, y que opcionalmente contiene uno o dos átomos adicionales de nitrógeno o de oxígeno, que contiene 5 a 10 átomos y que incluye los átomos de carbono y el átomo de N a los que dichos $\text{R}^{21'}$ o R^{24} están unidos (tal como un anillo de piridina o una 2-pirrolidina, una 2-piperidina o una 2-morfolina); R^{23} y R^{24} , o R^{24} y R^{25} , cuando se toman conjuntamente, forman un anillo saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene 5 a 12 átomos y que incluye el átomo de carbono al que dichos grupos R^{23} , R^{24} o R^{25} están unidos; con la condición de que al menos uno de dichos grupos R^{23} o R^{24} , no es un átomo de hidrógeno;

45 con la condición de que al menos uno de R^{24} o R^{22} , no es un átomo de hidrógeno, y con la condición de que al menos un grupo amino de coordinación es una amina primaria (esto es, un grupo NH_2 o al menos un R^{21} es un átomo de hidrógeno).

50 Según una realización, por "grupo o anillo aromático" se entiende un derivado fenilo o naftilo.

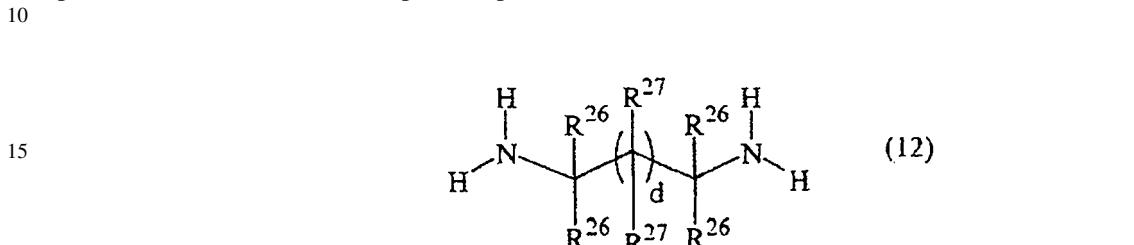
55 Los posibles sustituyentes de $\text{R}^{21'}, \text{R}^{21}$ a R^{25} , son uno o dos halógenos, grupos alcoxi de C_1 a C_{10} o polialquilenglicoles, grupos halo- o perhalo-hidrocarbonados, grupos COOR^e , NR^e_2 , amina cuaternaria o grupos R^e , en los que R^e es un grupo alquilo de C_1 a C_6 o un grupo cicloalquilo de C_5 a C_{12} , aralquilo (tal como bencilo, fenetilo etc.) o un grupo aromático, estando también este último opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, grupos sulfonatos o alquilo de C_1 a C_6 , alcoxi, amino, nitro, sulfonatos, grupos halo- o perhalo-hidrocarbonados o grupos éster. Por "halo- o perhalo-hidrocarbonados" se entienden grupos tales como CF_3 o CCl_2 por ejemplo.

60 Según una cualquiera de las realizaciones mencionadas antes, $\text{R}^{21'}, \text{R}^{22}, \text{R}^{23}, \text{R}^{24}$, y R^{25} representan, simultánea o independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alquenilo de C_1 a C_5 lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido, un grupo fenilo opcionalmente sustituido; $\text{R}^{21'}$ y R^{24} , tomados conjuntamente, pueden formar un heterociclo saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, y que opcionalmente contiene uno o dos átomos adicionales de nitrógeno o de oxígeno, que contiene 5 o 6 átomos y que incluye los átomos de carbono y el átomo de N a los que dichos $\text{R}^{21'}$ o R^{24} están unidos; R^{23} y R^{24} , o R^{24} y R^{25} , cuando se toman conjuntamente, forman un anillo saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene 5 o 6 átomos y que incluye el átomo de carbono al que dichos grupos R^{23} , R^{24} o R^{25} están unidos; con la condición de que al menos uno de dichos grupos R^{23} o R^{24} , no es un átomo de hidrógeno.

Alternativamente, los posibles sustituyentes de $R^{21'}$ a R^{25} , en particular cuando dichos grupos son o contienen grupos o restos fenilo, son uno o dos halógenos, grupos CF_3 o alcoxi de C_1 a C_5 o grupos polialquilenglicoles, grupos $COOR^e$, NR^e_2 o R^e , en los que R^e es un grupo alquilo de C_1 a C_4 o un grupo cicloalquilo C_{5-6} , aralquilo o un grupo aromático, estando también este último opcionalmente sustituido como se ha definido antes.

5 Según una realización adicional de la fórmula (9) la línea de puntos representa un enlace sencillo.

Según una cualquiera de las realizaciones mencionadas antes o una combinación de las mismas, una realización particular de la fórmula (9) se representa por la fórmula



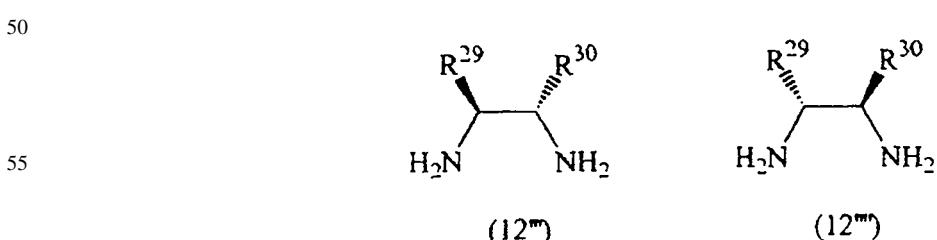
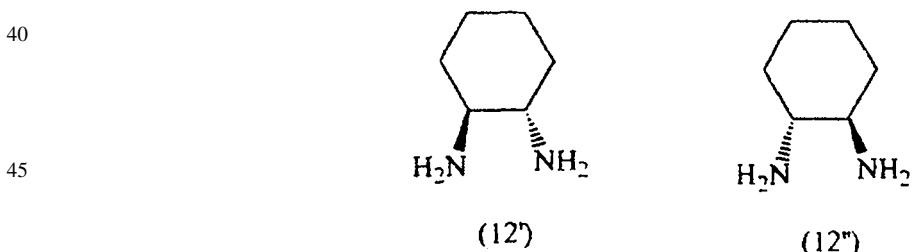
d representa 0 o 1; y

25 R^{26} o R^{27} representa cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 a C_6 lineal, ramificado o cíclico, o un grupo fenilo opcionalmente sustituido; dos R^{26} , o un R^{26} y un R^{27} adyacente, tomados conjuntamente, pueden formar un alcanodiilo o alquenodiilo C_3-C_5 ;

con la condición de que al menos un R^{26} , no es un átomo de hidrógeno.

30 Los posibles sustituyentes de R^{27} o R^{26} , son uno o dos halógenos, alcoxi de C_1 a C_5 o grupos polialquilenglicoles, grupos $COOR^e$, NR^e_2 o R^e , en los que R^e es un grupo alquilo de C_1 a C_4 o un grupo cicloalquilo C_{5-6} , aralquilo o un grupo aromático, estando también este último opcionalmente sustituido como se ha definido antes.

35 Según una cualquiera de las realizaciones mencionadas antes o una combinación de las mismas, una realización particular de la fórmula (12), el ligando NN puede ser uno de las fórmulas:



60 en las R^{29} representa un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo fenilo opcionalmente sustituido, como se ha definido antes para R^{28} , y R^{30} representa un átomo de hidrógeno o un grupo R^{29} .

65 Según una cualquiera de las realizaciones mencionadas antes, los dos grupos amino de coordinación del ligando NN son grupos amino primarios (esto es NH_2) o en otras palabras en la fórmula (9), las dos líneas de puntos representan un enlace sencillo y ambos R^{21} representan cada uno un átomo de hidrógeno.

También, según una realización adicional, los dos grupos amino de coordinación del ligando NN son grupos amino primarios y los dos carbonos α están sustituidos (por ejemplo, en la fórmula (9), los dos R²⁴ o los dos R²³ no son átomos de hidrógeno).

5 Según una cualquiera de las realizaciones de la invención, al menos uno de los ligandos está en una forma ópticamente activa. Según una realización adicional, el ligando NN está en una forma ópticamente activa. Según otra realización, ambos ligandos PP y NN pueden estar en una forma ópticamente activa.

10 En la presente invención, por "forma ópticamente activa" se indica un enantiómero puro o una mezcla de enantiómeros enriquecida en un particular enantiómero, en otros términos, un sustrato, complejo o ligando en una forma ópticamente activa se caracteriza por un e.e. (exceso enantiomérico) por encima de 0, típicamente comprendido entre 10 y 100% o incluso entre 50 y 100% o entre 90 y 99,9%.

15 Los ligandos descritos antes se pueden obtener aplicando métodos generales estándar que son bien conocidos en la tecnología actual y por los expertos en la técnica. Muchos de dichos ligandos NN o PP están incluso comercialmente disponibles.

20 De una forma general, los complejos de la fórmula (1) se pueden preparar y aislar antes de su utilización en el procedimiento según los métodos generales descritos en la bibliografía (véase por ejemplo, H. Doucet *et al.* Angew. Chem. Int. Ed. **1998**, 37, 1703).

25 Se entiende también que el complejo de la fórmula (1) se puede obtener también *in situ* a partir de complejos que tienen una fórmula similar o son catiónicos o aniónicos, por ejemplo un complejo (1) en el que Y tiene otro significado. Alternativamente se puede usar un complejo de la fórmula [Ru(PP)(Anión)₂], que en presencia de un ligando NN se convierte en un compuesto de la fórmula (1). También es posible usar un complejo de la fórmula [Ru(NN)(Anión)₂] o [Ru(NN)(Anión)(Areno)](Anión), que en presencia de un ligando PP se convierte en un compuesto de la fórmula (1).

30 Para llevar a cabo los procedimientos de la invención se requiere utilizar también una base. Dicha base puede ser el propio sustrato, si éste es básico, un alcoholato correspondiente o cualquier base que tenga preferiblemente un pK_a superior a 11. Según una realización particular de la invención, dicha base puede tener un pK_a superior a 14. Se entiende también que preferiblemente dicha base no reduce por sí sola un sustrato de la fórmula (1). Como ejemplos no limitantes, se pueden citar los siguientes tipos de base: alcoholatos, hidróxidos, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos, fosfazenos, amidas, alox básico, siliconatos (esto es, derivados de silicio que tienen grupos SiO⁻ o SiRO⁻), hidruros tales como NaBH₄, NaH o KH.

35 Se pueden citar, como ejemplos no limitantes, carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como carbonato de cesio, hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, amiduros C₁₋₁₀, fosfazeno C₁₀₋₂₆, o un alcoholato de la fórmula (R³¹O)₂M o R³¹OM', en la que M es un metal alcalinotérreo, M' es un metal alcalino o un amonio NR³²₄⁺, 40 R³¹ significa hidrógeno o un radical alquilo de C₁ a C₆ lineal o ramificado y R³² significa un radical alquilo de C₁ a C₁₀ lineal o ramificado, tales como los alcoholatos de sodio o potasio. Naturalmente, se pueden utilizar otras bases adecuadas.

45 Según una realización de la invención, dicha base es un alcoholato alcalino de la fórmula R³¹OM'.

50 Como se ha mencionado previamente, el procedimiento de la invención consiste en la hidrogenación de un sustrato utilizando un complejo de rutenio y una base. Un procedimiento típico implica la mezcla del sustrato con el complejo de rutenio, una base y opcionalmente un disolvente, y después el tratamiento de dicha mezcla con hidrógeno molecular a una presión y temperatura seleccionadas.

55 Los complejos de la invención, un parámetro esencial del procedimiento, se pueden añadir al medio de reacción en un amplio intervalo de concentraciones. Como ejemplos no limitantes, se pueden citar como valores de concentración del complejo, aquellos que varían desde 50 ppm hasta 50000 ppm, en relación a la cantidad de sustrato. Preferiblemente, la concentración de complejo estará comprendida entre 100 y 20000 ppm. No es preciso decir que la concentración óptima de complejo dependerá, como conocen los expertos en la técnica, de la naturaleza de este complejo, de la naturaleza del sustrato y de la presión de H₂ utilizada durante el procedimiento, así como del tiempo de reacción deseado.

60 Las cantidades útiles de la base, añadidas a la mezcla de reacción, pueden estar comprendidas en un intervalo relativamente amplio. Se pueden citar, como ejemplos no limitantes, intervalos entre 5 a 50000 equivalentes molares, en relación al complejo (por ejemplo, base/complejo = 5 a 50000), preferiblemente 20 a 2000, y aún más preferiblemente entre 50 y 1000 equivalentes molares.

65 La reacción de hidrogenación se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de un disolvente. Cuando se requiere un disolvente o se usa éste por razones prácticas, entonces se puede usar para los fines de la invención cualquier disolvente normal de las reacciones de hidrogenación. Los ejemplos no limitantes incluyen disolventes aromáticos tales como tolueno o xileno, disolventes hidrocarbonados tales como hexano o ciclohexano, éteres tales como tetrahidrofurano o MTBE, disolventes polares tales como alcoholes primarios o secundarios tales como isopropanol o etanol, o

mezclas de los mismos. La elección del disolvente es una función de la naturaleza del complejo y los expertos en la técnica están capacitados para seleccionar el disolvente más conveniente en cada caso para optimizar la reacción de hidrogenación.

5 En el procedimiento de hidrogenación de la invención, la reacción se puede llevar a cabo a una presión de H₂ comprendida entre 10⁵ Pa y 80x10⁵ Pa (1 a 80 bares) o aún más alta si se desea. Una vez más, los expertos en la técnica están capacitados para ajustar la presión como una función de la carga del catalizador y de la dilución del sustrato en el disolvente. Como ejemplos, se pueden citar presiones típicas de 1 a 50x10⁵ Pa (1 a 50 bares).

10 La temperatura a la que se puede realizar la hidrogenación, está comprendida entre 0°C y 120°C, más preferiblemente en el intervalo entre 20°C y 100°C. Naturalmente, los expertos en la técnica también pueden seleccionar la temperatura preferida como una función del punto de fusión y de ebullición de los productos de partida y del producto final así como del tiempo de reacción o conversión deseado.

15 **Ejemplos**

La invención será descrita ahora con mayor detalle por medio de los siguientes ejemplos, en los que las temperaturas se indican en grados centígrados y las abreviaturas tienen el significado habitual en la técnica.

20 Todos los procedimientos descritos de aquí en adelante han sido llevados a cabo en una atmósfera inerte a menos que se indique otra cosa. Las hidrogenaciones se realizaron en un autoclave de acero inoxidable. Se utilizó H₂ gas (99,99990%) tal como se había recibido. Todos los sustratos y disolventes se destilaron a partir de agentes de secado apropiados bajo Ar. Los espectros NMR se registraron en un espectrómetro Brucker AM-400 (¹H a 400,1 MHz, ¹³C a 100,6 MHz, y ³¹P a 161,9 MHz) y normalmente se midieron a 300 K, en CDCl₃ a menos que se indique otra cosa. Los desplazamientos químicos se indican en ppm.

Las siguientes abreviaturas utilizadas aquí más adelante tienen los siguientes significados:

30 BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

DPEN: 1,2-difenil-1,2-etilendiamina

PCym: para-cimeno

35 TFA: trifluoroacetato

dmf: dimetilformamida

cod: ciclooctadieno

40

Ejemplo 1

45 *Hidrogenación catalítica de ésteres utilizando el complejo [RuCl₂(R-BINAP)/S,S-DPEN)] formado *in situ**
Procedimiento general para la hidrogenación catalítica de benzoato de metilo como sustrato

En atmósfera de argón, se cargó un autoclave *Keim* con un precursor del complejo de rutenio R-BINAP (0,01 mmol, 0,05% en moles) y S,S-DPEN (0,01 mmol, 0,05% en moles) seguido por THF (2 ml) y se agitó la solución 50 durante 5 minutos. Despues, se añadieron sucesivamente al autoclave, una solución de benzoato de metilo (20 mmol) en THF (2 ml) seguida por más THF (2 x 1 ml), y una solución de tridecano (1 mmol) en THF (2 ml), como estandar interno, seguido por más THF (2 x 1 ml). Finalmente, se añadió NaOMe sólido (1 mmol, 5% en moles) y se aplicó presión al autoclave con hidrógeno gas a 50 bares y se puso en un baño de aceite termostatizado a 100°C. Despues de 1 hora, se separó el autoclave del baño de aceite y se enfrió en un baño de agua fría. Despues, se tomó una alícuota (0,4 ml), se diluyó con MTBE (5 ml), se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (5 ml), y se filtró sobre un lecho de celita y se analizó por cromatografía de gases (GC).

60

65

TABLA 1

Hidrogenación de benzoato de metilo utilizando [RuCl₂(R-BINAP)/S,S-DPEN)]

| Ensayo | Ru(R-BINAP)X ₂ | Ru(S,S-DPEN)X ₂ | Com/Base | Rendimiento por GC |
|--------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------|--------------------|
| 1 | RuCl ₂ (R-BINAP)(dmf) ₂ | - | 500/50000 | 59 % |
| 2 | Ru(R-BINAP)(TFA) ₂ | - | 500/50000 | 63 % |
| 3 | Ru(R-BINAP)(TFA) ₂ | - | 500/50000 | 66 % ¹⁾ |
| 4 | [RuCl(R-BINAP)(pCym)]Cl | - | 500/50000 | 51 % |
| 6 | - | RuHCl(S,S-DPEN)(PPh ₃) ₂ | 500/50000 | 15 % |
| 7 | - | [RuCl(S,S-DPEN)(pCym)]Cl | 500/50000 | 2 % |

Com/Base: proporción molar en ppm, en relación al sustrato, del complejo y la base.

Rendimiento por GC frente al estándar interno (en %, analizado por GC) de alcohol bencílico después de 1 hora.

Condiciones de reacción: H₂ gas (50 bares), 100 °C, 1 h, NaOMe como base y THF (2 M).1) Catalizador generado *in situ* por pre-calentamiento de una solución de [Ru(TFA)₂(cod)] y R-BINAP en MTBE/THF (10/1) a 100 °C durante 1 h y la solución se utilizó tal como está para la reacción.

Ejemplo 2

*Hidrogenación catalítica de ésteres utilizando el complejo [RuCl₂(R-BINAP)/S,S-DPEN] formado *in situ* a diferentes temperaturas**Procedimiento general para la hidrogenación catalítica de benzoato de metilo como sustrato*

En atmósfera de argón, se cargó un autoclave *Keim* con [RuCl₂(R-BINAP)(dmf)₂] (0,01 mmol, 0,05% en moles) y S,S-DPEN (0,01 mmol, 0,05% en moles) seguido por THF (2 ml) y se agitó la solución durante 5 minutos. Despues, se añadieron sucesivamente al autoclave, una solución de benzoato de metilo (20 mmol) en THF (2 ml) seguida por más THF (2 x 1 ml), y una solución de tridecano (1 mmol) en THF (2 ml), como estándar interno, seguida por más THF (2 x 1 ml). Finalmente, se añadió NaOMe sólido (1 mmol, 5% en moles) y se aplicó presión al autoclave con hidrógeno gas a 50 bares y se puso en un baño de aceite termostatizado a la temperatura deseada. Despues del tiempo mencionado, se separó el autoclave del baño de aceite y se enfrió en un baño de agua fría. Despues, se tomó una alícuota (0,4 ml), se diluyó con MTBE (5 ml), se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (5 ml), y se filtró sobre un lecho de celita y se analizó por cromatografía de gases (GC).

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 2

Hidrogenación de benzoato de metilo utilizando [RuCl₂(R-BINAP)/S,S-DPEN)]

| Ensayo | T [°C] | tiempo [h] | Com/Base | Rendimiento por GC |
|--------|--------|------------|-----------|--------------------|
| 1 | 100 | 1 | 500/50000 | 59 % |
| 2 | 60 | 2 | 500/50000 | 73 % |
| 3 | 60 | 2 | 500/50000 | 66 % ¹⁾ |
| 4 | 60 | 2 | 500/50000 | 58 % ²⁾ |
| 5 | 60 | 8 | 500/50000 | 94 % |
| 6 | 40 | 18 | 500/50000 | 94 % |

Com/Base: proporción molar en ppm, en relación al sustrato, del complejo y la base.

Rendimiento por GC frente al estándar interno (en %, analizado por GC) de alcohol bencílico.

Condiciones de reacción: H₂ gas (50 bares), NaOMe como base y THF (2 M).¹⁾ Catalizador generado *in situ* por pre-calentamiento de una solución de [RuCl(R-BINAP)(pCym)]Cl con S,S-DPEN en THF a 140 °C durante 1 h y la solución se utilizó tal como está para la reacción.²⁾ Catalizador generado *in situ* por pre-calentamiento de una solución de [RuCl(S,S-DPEN)(pCym)]Cl con R-BINAP en THF a 140 °C durante 1 h y la solución se utilizó tal como está para la reacción.

Ejemplo 3

Hidrogenación catalítica de ésteres utilizando el complejo [RuCl₂(PP)/S,S-DPEN)]

Procedimiento general para la hidrogenación catalítica de benzoato de metilo como sustrato

En atmósfera de argón, se cargó un autoclave *Keim* con [RuCl₂(PP)(dmf)₂] (0,01 mmol, 0,05% en moles) y S,S-DPEN (0,01 mmol, 0,05% en moles) seguido por THF (2 ml) y se agitó la solución durante 5 minutos. Después, se añadieron sucesivamente al autoclave, una solución de benzoato de metilo (20 mmol) en THF (2 ml) seguida por más THF (2 x 1 ml), y una solución de tridecano (1 mmol) en THF (2 ml), como estándar interno, seguida por más THF (2 x 1 ml). Finalmente, se añadió NaOMe sólido (1 mmol, 5% en moles) y se aplicó presión al autoclave con hidrógeno gas a 50 bares y se puso en un baño de aceite termostatizado a 60°C. Después de 2 h, se separó el autoclave del baño de aceite y se enfrió en un baño de agua fría. Después, se tomó una alícuota (0,4 ml), se diluyó con MTBE (5 ml), se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (5 ml), y se filtró sobre un lecho de celita y se analizó por cromatografía de gases (GC).

55

60

65

TABLA 3

Hidrogenación de benzoato de metilo utilizando $[\text{RuCl}_2(\text{PP})/\text{S,S-DPEN}]$

| 5 | Ensayo | PP | NN | Com/Base | Rendimiento por GC |
|----|--------|----|----|-----------|--------------------|
| 10 | 1 | | | 500/50000 | 60 % ¹⁾ |
| 15 | 2 | | | 500/50000 | 73 % |
| 20 | 3 | | | 500/50000 | 78 % |
| 25 | 4 | | | 500/50000 | 69 % |
| 30 | 5 | | | 500/50000 | 47 % ²⁾ |
| 35 | 6 | | | 500/50000 | 39 % ³⁾ |

Com/Base: proporción molar en ppm, en relación al sustrato, del complejo y la base.

Rendimiento por GC frente al estándar interno (en %, analizado por GC) de alcohol bencílico.

Condiciones de reacción: H_2 gas (50 bares), 60 °C, 2 h, NaOMe como base y THF (2 M).

65 ¹⁾ Catalizador generado *in situ* por pre-calentamiento de una solución de $[\text{Ru}(\text{TFA})_2(\text{cod})]$ y la difosfina en MTBE/THF (10/1) a 100 °C durante 1 h, y la solución se utilizó tal como está para la reacción.

- 2) Se utilizó aquí el complejo preformado.
 3) Catalizador generado *in situ* por pre-calentamiento de una solución de $[\text{RuCl}_2(\text{pCym})_2]$ con la difosfina en $\text{EtOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4/1) a 50 °C durante 30 minutos. Se siguió con la evaporación del disolvente, y calentamiento del residuo con S,S-DPEN en THF a 140 °C durante 1 h y la solución se utilizó tal como está para la reacción.

10

Ejemplo 4

15 *Hidrogenación catalítica de ésteres utilizando el complejo $[\text{RuCl}_2(\text{R-BINAP})(\text{NN})]$* *Procedimiento general para la hidrogenación catalítica de benzoato de metilo como sustrato*

20 En atmósfera de argón, se cargó un autoclave *Keim* con $[\text{RuCl}_2(\text{R-BINAP})(\text{dmf})_2]$ (0,01 mmol, 0,05% en moles) y la diamina (0,01 mmol, 0,05% en moles) seguido por THF (2 ml) y se agitó la solución durante 5 minutos. Después, se añadieron sucesivamente al autoclave, una solución de benzoato de metilo (20 mmol) en THF (2 ml) seguida por más THF (2 x 1 ml), y una solución de tridecano (1 mmol) en THF (2 ml), como estándar interno, seguida por más THF (2 x 1 ml). Finalmente, se añadió NaOMe sólido (1 mmol, 5% en moles) y se aplicó presión al autoclave con hidrógeno gas a 50 bares y se puso en un baño de aceite termostatizado a la temperatura deseada. Después del tiempo mencionado, se separó el autoclave del baño de aceite y se enfrió en un baño de agua fría. Después, se tomó una alícuota (0,4 ml), se diluyó con MTBE (5 ml), se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (5 ml), y se filtró sobre un lecho de celita y se analizó por cromatografía de gases (GC).

30

TABLA 4

Hidrogenación de benzoato de metilo utilizando $[\text{RuCl}_2(\text{R-BINAP})(\text{NN})]$

35

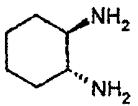
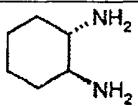
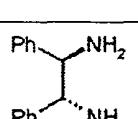
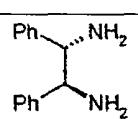
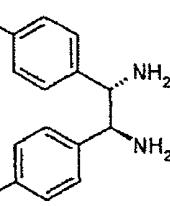
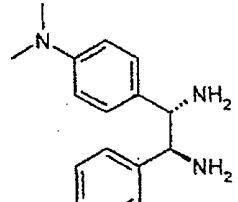
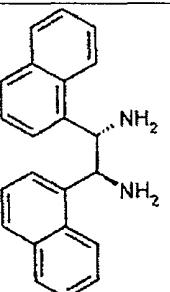
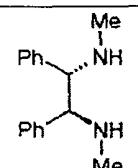
| Ensayo | NN | T [°C] / tiempo [h] | Com/Base | Rendimiento por GC |
|--------|----------------------------|---------------------|-----------|--------------------|
| 1 | fuera de la invención* | 100 / 1 | 500/50000 | 0 % |
| 2 | fuera de la invención* | 100 / 1 | 500/50000 | 0 % |

55

60

65

ES 2 339 073 T3

| | | | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------|--------------|
| 3 |  | 100 / 1 | 500/50000 | 19 % |
| 4 |  | 100 / 1 60 / 2 | 500/50000 500/50000 | 31 % 51 % |
| 5 |  | 100 / 1 | 500/50000 | 34 % |
| 6 |  | 100 / 1 60 / 2 | 500/50000 500/50000 | 59 % 73 % |
| 7 |  | 60 / 2 | 500/50000 | 71 % |
| 8 |  | 60 / 2 | 500/50000 | 60 % |
| 9 |  | 60 / 2 | 500/50000 | 71 % |
| 10 |  | 60 / 2 | 500/50000 | 0 % |
| 60 | fuera de la invención* | | | |

Com/Base: proporción molar en ppm, en relación al sustrato, del complejo y la base.

Rendimiento por GC frente al estándar interno (en %, analizado por GC) de alcohol bencílico.

Condiciones de reacción: H₂ gas (50 bares), NaOMe como base y THF (2 M).

* incluido sólo como material comparativo

ES 2 339 073 T3

Ejemplo 5

Hidrogenación catalítica de diferentes ésteres utilizando el complejo $[\text{RuCl}_2(\text{R-BINAP})(\text{S,S-DPEN})]$

5 Procedimiento general para la hidrogenación catalítica de benzoato de metilo como sustrato

En atmósfera de argón, se cargó un autoclave *Keim* con $[\text{RuCl}_2(\text{R-BINAP})(\text{dmf})_2]$ (0,01 mmol, 0,05% en moles) y *S,S-DPEN* (0,01 mmol, 0,05% en moles) seguido por THF (2 ml) y se agitó la solución durante 5 minutos. Después, se añadieron sucesivamente al autoclave, una solución del éster deseado (20 mmol) en THF (2 ml) seguida por más THF (2 x 1 ml), y una solución de tridecano (1 mmol) en THF (2 ml), como estándar interno, seguida por más THF (2 x 1 ml). Finalmente, se añadió NaOMe sólido (1 mmol, 5% en moles) y se aplicó presión al autoclave con hidrógeno gas a 50 bares y se puso en un baño de aceite termostatizado a 60°C. Después del tiempo mencionado, se separó el autoclave del baño de aceite y se enfrió en un baño de agua fría. Después, se tomó una alícuota (0,4 ml), se diluyó con MTBE (5 ml), se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (5 ml), y se filtró sobre un lecho de celita y se analizó por 10 cromatografía de gases (GC).

TABLA 5

Hidrogenación de diferentes ésteres utilizando el complejo $[\text{RuCl}_2(\text{R-BINAP})(\text{S,S-DPEN})]$

| Ensayo | Éster | tiempo [h] | Com/Base | GC |
|--------|-------|------------|-----------|-------------|
| 1 | | 2 | 500/50000 | 77 % (73 %) |
| 2 | | 2 | 500/50000 | 61 % (66 %) |
| 3 | | 16 | 500/50000 | 51 % |
| 4 | | 16 | 500/50000 | 93 % |

Com/Base: proporción molar en ppm, en relación al sustrato, del complejo y la base.

GC: porcentaje de producto analizado por GC en la mezcla de reacción cruda.

Condiciones de reacción: H_2 gas (50 bares), 60 °C, NaOMe como base y THF (2 M).

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la reducción por hidrogenación, utilizando H₂ molecular, de un sustrato C₃-C₇₀ que contiene uno, dos o tres grupos funcionales, ésteres o lactonas, hasta el correspondiente alcohol o diol, **caracterizado** porque dicho procedimiento se realiza en presencia de una base y de al menos un catalizador o pre-catalizador de la fórmula general



en la que

n representa 0, 1 o 2;

15 S representa un ligando C₁-C₂₆ monodentado;

PP representa un ligando C₆-C₆₀ bidentado, en el que los grupos de coordinación son dos grupos fosfino;

20 20 NN representa un ligando C₃-C₄₀ bidentado, en el que los grupos de coordinación son dos grupos amino, y al menos uno de dichos grupos amino es una amina primaria, y en el que al menos uno de los átomos de carbono al que uno de dichos grupos amino está unido, no es un grupo CH₃- ni -CH₂-; y

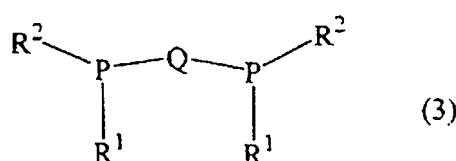
25 cada Y representa, simultánea o independientemente, un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo BH₄ o AlH₄, un grupo hidroxilo, o un radical alcoxi C₁-C₆ o carboxílico.

25 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el catalizador o pre-catalizador es de la fórmula general



en la que PP, NN e Y son como se han definido en la reivindicación 1.

35 35 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el ligando bidentado PP es un compuesto ópticamente activo de la fórmula



45

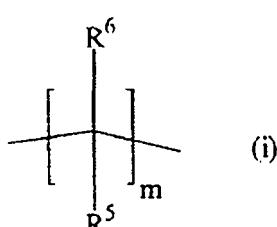
en la que

50 R¹ y R², cuando se toman por separado, representan, simultánea o independientemente, un grupo alquilo o alquenilo de C₁ a C₈ lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido, un grupo aromático de C₆ a C₁₀, opcionalmente sustituido, o un grupo OR³ o NR³R⁴, siendo R³ y R⁴ un grupo alquilo o alquenilo de C₁ a C₈; los grupos R¹ y R² unidos al mismo átomo P, cuando se toman conjuntamente, pueden formar un anillo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, que tiene 5 a 10 átomos y que incluye el átomo de fósforo al que dichos grupos R² y R¹ están unidos; y

55

Q representa:

- un grupo de la fórmula



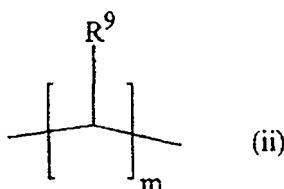
65

en la que

m es un número entero de 1 a 5, y

5 R⁵ y R⁶ representan, simultánea o independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alquenilo de C₁ a C₁₀ lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido, un grupo aromático C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido, o un grupo OR⁷ o NR⁷R⁸, siendo R⁷ y R⁸ un grupo alquilo o alquenilo de C₁ a C₁₀ lineal, ramificado o cíclico; dos grupos distintos R⁶ y/o R⁵, tomados juntos, pueden formar un anillo saturado de C₅ a C₈ o incluso hasta C₁₀, opcionalmente sustituido, que incluye los átomos de carbono a los que cada uno de dichos grupos R⁶ o R⁵ están unidos; o

10 - un grupo de la fórmula



en la que

25 m es un número entero de 2 a 4, y

dos grupos R⁹ adyacentes distintos, tomados juntos, forman un anillo aromático de C₅ a C₈ o incluso hasta C₁₀, opcionalmente sustituido, o un metalocenodiilo C₅-C₁₂, opcionalmente sustituido, que incluye los átomos de carbono a los que cada uno de dichos grupos R⁹ están unidos;

30 o

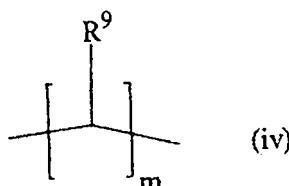
35 tres grupos R⁹ adyacentes distintos, tomados juntos, forman un anillo de naftaleno, opcionalmente sustituido, que incluye los átomos de carbono a los que cada uno de dichos grupos R⁹ están unidos.

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque el ligando es de la fórmula (3) en la que

40 R¹ y R² representan, simultánea o independientemente, un grupo alquilo de C₁ a C₆ lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido, un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido; los grupos R¹ y R², unidos al mismo átomo P, tomados conjuntamente, forman un anillo saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene 5, 6 o 7 átomos y que incluye el átomo de fósforo al que están unidos dichos grupos R¹ y R²; y

Q representa:

45 - un grupo de la fórmula



en la que

60 m es un número entero de 1 a 3, y

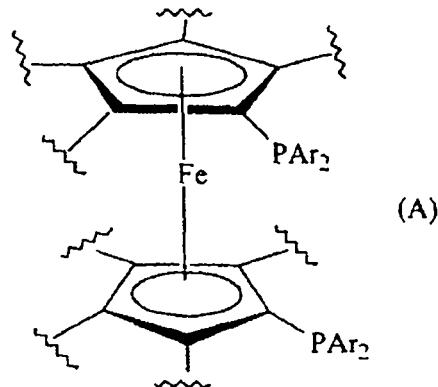
dos grupos R⁹ adyacentes distintos, tomados juntos, forman un anillo aromático de C₅ a C₁₀, opcionalmente sustituido, o un ferrocenodiilo C₅-C₁₂, opcionalmente sustituido, que incluye los átomos de carbono a los que cada uno de dichos grupos R⁹ están unidos; o

65 tres grupos R⁹ adyacentes distintos, tomados juntos, forman un anillo de naftaleno, opcionalmente sustituido, que incluye los átomos de carbono a los que cada uno de dichos grupos R⁹ están unidos.

5. Un procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque el ligando de la fórmula (3) comprende uno de los restos:

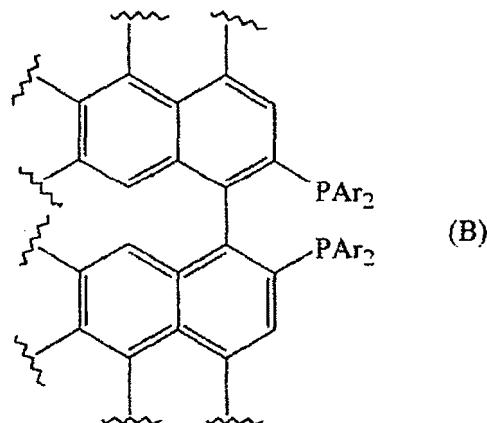
- una metaloceno-1,1'-difosfina de la fórmula

5



- una α,α' -bis(naftaleno)- β,β' -difosfina de la fórmula

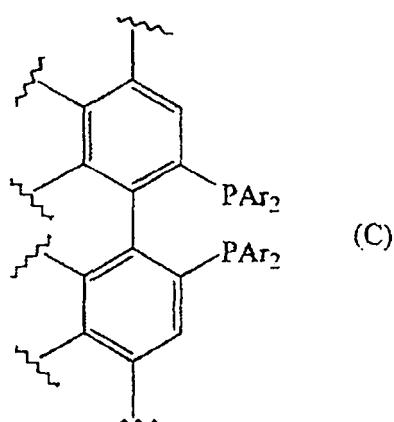
25



- o una α,α' -bis(benceno)- β,β' -difosfina de la fórmula

45

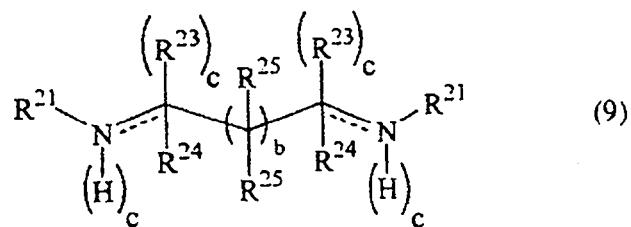
50



65

en la que cada Ar representa un grupo aromático de C_6 a C_{10} , opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos, grupos CF_3 o alcoxi de C_1 a C_5 o grupos polialquilenglicolos, grupos $COOR^d$, NR^d_2 , o grupos R^d , en los que R^d es un grupo alquilo de C_1 a C_4 o un grupo cicloalquilo C_{5-4} , aralquilo o un grupo aromático.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el ligando NN es de la fórmula



15

en la que

la línea de puntos indica un enlace sencillo o doble, con la condición de que solamente una línea de puntos por
20 átomo de nitrógeno puede indicar un doble enlace;

b representa 0, 1 o 2;

25 R²¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo R²¹R²²CH, o si la línea de puntos indica un enlace sencillo, puede representar también un grupo R²¹R²²C=;

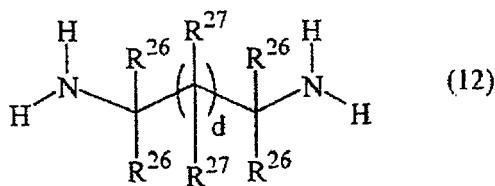
c es 0 o 1 cuando el enlace carbono-nitrógeno con la línea de puntos representa un enlace sencillo o doble respectivamente; y

30 R²¹, R²², R²³, R²⁴, y R²⁵ representan, simultánea o independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alquenilo de C₁ a C₁₀ lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido, un grupo aromático C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido; R²¹ y R²⁴, tomados conjuntamente, pueden formar un heterociclo saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, y que opcionalmente contiene uno o dos átomos adicionales de nitrógeno o de oxígeno, que contiene 5 a 10 átomos y que incluye los átomos de carbono y el átomo de N a los que dichos R²¹ o R²⁴ están unidos; R²³ y R²⁴, o R²⁴ y R²⁵, cuando se toman conjuntamente, forman un anillo saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene 5 a 12 átomos y que incluye el átomo de carbono al que dichos grupos R²³, R²⁴ o R²⁵ están unidos; con la condición de que al menos uno de dichos grupos R²³ o R²⁴, no es un átomo de hidrógeno;

35 con la condición de que al menos uno de R²⁴ o R²², no es un átomo de hidrógeno, y con la condición de que al menos un grupo amino de coordinación es una amina primaria.

40 7. Un procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** porque el ligando NN es de la fórmula

45



55 en la que

d representa 0 o 1; y

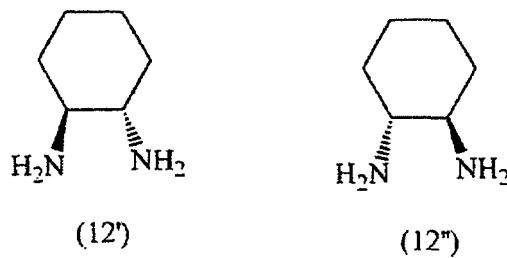
60 R²⁶ o R²⁷ representa cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁ a C₆ lineal, ramificado o cíclico, o un grupo fenilo opcionalmente sustituido; dos R²⁶, o un R²⁶ y un R²⁷ adyacente, tomados conjuntamente, pueden formar un alcanodiilo o alquenodiilo C₃-C₅;

65 con la condición de que al menos un R²⁶, no es un átomo de hidrógeno.

65

8. Un procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** porque el ligando NN es un compuesto de una de las fórmulas:

5

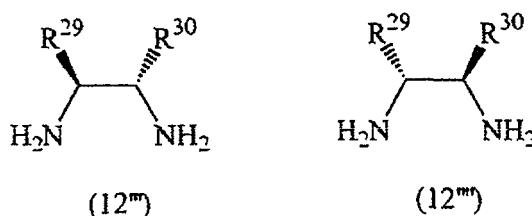


10

15

20

25



30

en las R²⁹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilo opcionalmente sustituido, como se ha definido antes para R²⁸, y R³⁰ representa un átomo de hidrógeno o un grupo R²⁹.

35

9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque uno cualquiera o los dos ligandos PP o NN, está en una forma ópticamente activa.

40

45

50

55

60

65