

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 173**

51 Int. Cl.:

C07C 213/08 (2006.01)
C07C 269/06 (2006.01)
C07B 41/02 (2006.01)
C07C 29/149 (2006.01)
C07C 271/16 (2006.01)
C07C 215/08 (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01)
C07D 307/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2009 E 09169854 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 2161251**

54 Título: **Método de producción de alcohol por reducción de éster o lactona con hidrógeno**

30 Prioridad:

09.09.2008 JP 2008230916
16.07.2009 JP 2009167704

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.07.2013

73 Titular/es:

TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION
(100.0%)
37-1, KAMATA 5-CHOME, OHTA-KU
TOKYO-TO 144-8721, JP

72 Inventor/es:

KURIYAMA, WATARU;
INO, YASUNORI y
OGATA, OSAMU

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 415 173 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 de producción de alcohol por reducción de éster o lactona con hidrógeno

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a un método de producción de alcohol por reducción de un éster o una lactona con hidrógeno.

Breve descripción de la técnica relacionada

- 10 Los métodos para obtener alcoholes por reducción de ésteres y lactonas son importantes en la síntesis química. Para obtener dichas reacciones se han propuesto los siguientes métodos: un método en el que se usa una cantidad estequiométrica o más de un compuesto de hidruro metálico tal como hidruro de sililo, borohidruro de sodio e hidruro de litio y aluminio; un método en el que se lleva a cabo la reducción por hidrogenación catalítica usando hidrógeno molecular. El primer método tiene problemas que incluyen: una gran cantidad de residuo generada por el agente de reducción; y un problema de seguridad que surge por el uso de un agente de reducción altamente reactivo. Por esta razón, recientemente el último método que es una tecnología que no daña el medioambiente se ha desarrollado y
15 examinado más activamente, independientemente de que las reducciones sean heterogéneas y homogéneas.

- Por ejemplo, la publicación de solicitud de patente japonesa no examinada nº Sho 51-8203 y *Org. React.*, 1954, 8, 1, proponen ejemplos de la reducción de hidrogenación heterogénea. Sin embargo, dichas propuestas tienen el problema de que son necesarias unas condiciones de alta temperatura o unas condiciones de alta presión, o ambas condiciones, para la reducción, y otros problemas. Al mismo tiempo, en *Adv. Synth. Cat.*, 2001, 343, 802, se describe un método de producción en condiciones en las que no puede estar implicada la racemización de un éster ópticamente activo. Sin embargo, el método de producción tiene el problema de que cuando el éster que sirve como sustrato tiene un anillo aromático, a menudo se producen reacciones secundarias, por ejemplo, alcoholes con el anillo aromático reducido, presentando, por lo tanto, una baja selectividad. Además, el método de producción tiene desventajas en términos de coste, ya que debe usarse una gran cantidad de catalizadores muy caros. Por
20 consiguiente, el método es difícil de usar en la práctica industrialmente.

En cuanto a la reducción homogénea, se ha propuesto en muchos documentos el uso de un complejo de rutenio que incluye un ligando de fosfina.

- Por ejemplo, en *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 7536, *Chem. Commun.* 1998, 1367, y *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2003, 206, 185, se describen métodos en los que se usan ligandos monofosfina, difosfina, trifosfina y tetrafosfina, y similares. En particular, cuando se usa un ligando trifosfina tridentado, se demuestra una actividad de hidrogenación relativamente alta. Sin embargo, cuando un éster no está activado para una reducción, hay que usar como disolvente un compuesto fluorado que tiene una gran carga medioambiental. Este tipo de problemas hace que los métodos sean difíciles de llevar a la práctica industrialmente. En *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 1113 y *Organomet.* 2007, 26, 16, se describe la reducción de ésteres por hidrogenación con un complejo de rutenio que incluye un ligando diaminofosfina o aminodifosfina tridentado. En el método de *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 1113, el tetracloruro de carbono usado cuando se preparan un ligando y un complejo, es dañino para el medio ambiente, y su producción está prohibida en la mayor parte del mundo. Además, hay que llevar a cabo la reacción a una temperatura baja. Por consiguiente, el método tiene muchas desventajas industriales. El método descrito en *Organomet.* 2007, 26, 16, tiene dificultades: se prepara un complejo mientras se irradia con microondas; la hidrogenación de ésteres hay que llevarla a cabo a una temperatura alta de 140 a 150°C; solo se obtiene un rendimiento alto cuando los ésteres están fluorados debido a la activación para la reducción, etc. Los documentos W02006/106483, W02006/106484, W02008/065588 y *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 7473, describen métodos eficaces de reducción de ésteres por hidrogenación, usando un catalizador de rutenio que incluye aminofosfina e iminofosfina bidentados y tetradentados como ligandos. En los métodos, es necesario usar un alcóxido de metal alcalino como base cuando se lleva a cabo la reacción. Por lo tanto, los métodos tienen el problema de que se produce la descomposición del compuesto o racemización cuando se reduce un sustrato que tiene un grupo funcional lábil frente a bases o cuando se reduce un éster que tiene un carbono asimétrico. Al mismo tiempo, en *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 516, la publicación de solicitud de patente japonesa nº 2003-104993 y otros documentos, se describe un complejo de rutenio que incluye una aminofosfina o una difosfina y una diamina como ligandos. Se describe que dicho complejo de rutenio reduce un grupo carbonilo sin añadir una base. Sin embargo, el complejo de rutenio solo reduce una cetona, y tiene dificultades para reducir un grupo éster que esté presente junto con la cetona. Al mismo tiempo, los complejos usados en la presente invención se han preparado por un método de múltiples etapas como se describe, por ejemplo, en *Organomet.* 2004, 23, 6239 y *Organomet.* 2007, 26, 5940. Específicamente, en el método: se reduce previamente un ligando iminofosfina; se prepara un complejo a partir del
40 ligando y un precursor de rutenio; después el complejo se reduce más.

Sumario de la invención

La presente invención pretende superar al menos algunos de los problemas anteriores. El objeto se resuelve por el

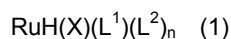
método de producción de alcohol según la reivindicación independiente 1.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar un método de producción de alcohol a partir de un éster o una lactona, con alto rendimiento y con una alta eficacia catalítica en condiciones relativamente moderadas, mientras que se eliminan las reacciones secundarias, usando un complejo y un ligando que se pueden preparar de forma relativamente fácil. Además, el método para producir un alcohol es industrialmente eficaz, puesto que el complejo se prepara de forma relativamente fácil.

Como resultado de estudios exhaustivos llevados a cabo teniendo en cuenta los problemas descritos antes, los autores de la presente invención han descubierto que se pueden producir alcoholes a partir de ésteres o lactonas con alto rendimiento y con alta eficacia catalítica sin añadir un compuesto básico, mientras que se suprimen las reacciones secundarias, usando como catalizador un complejo de rutenio que incluye un ligando tetradentado, que tiene al menos un grupo de coordinación fosfino y al menos un grupo de coordinación amino, o dos ligandos aminofosfina bidentados, que tienen un grupo de coordinación fosfino y un grupo de coordinación amino. Por lo tanto, se ha logrado la presente invención.

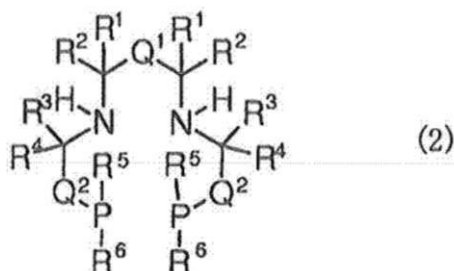
Más específicamente, la presente invención se refiere a los siguientes aspectos [1] a [9].

[1] Un método de producción de alcohol que incluye la etapa de reducir un éster o una lactona con hidrógeno para producir un alcohol correspondiente, sin adición de un compuesto básico, usando como catalizador un complejo de rutenio representado por la siguiente fórmula general (1):



en la que X representa BH_4 ,

cuando n es 0, L^1 representa un ligando tetradentado que tiene la siguiente fórmula general (2):

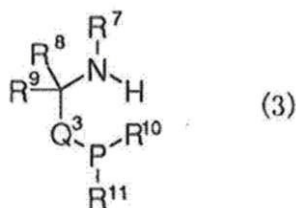


en la que

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan un átomo de hidrógeno,
 R^5 y R^6 representan un grupo fenilo,
 Q^1 representa un enlace, y
 Q^2 representa un grupo fenileno,

y

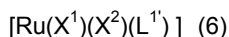
cuando n es 1, L^1 y L^2 representan un ligando bidentado que tiene la siguiente fórmula general (3):



en la que,

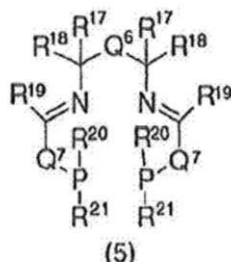
R^{10} y R^{11} representan un grupo fenilo,
 Q^3 representan un grupo metileno, y
 R^8 y R^9 representan un átomo de hidrógeno, y R^7 representa un grupo bencilo, o R^7 y R^8 junto con el nitrógeno forman una pirrolidina y R^9 representa un átomo de hidrógeno.

[2] El método de producción de acuerdo con [1], que además comprende la etapa de obtener el complejo por reducción de un complejo de rutenio representado por la siguiente fórmula general (6):



en la que

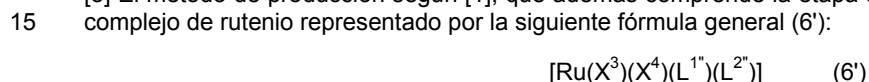
- 5 X^1 y X^2 representan cada uno un átomo de cloro, y
 $\text{L}^{1'}$ representa un ligado tetradentado representado por la siguiente fórmula general (5):



en la que

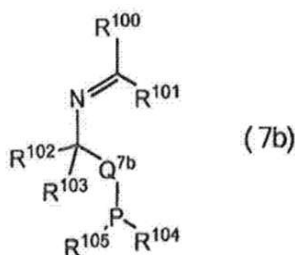
- 10 R^{17} , R^{18} y R^{19} representan un átomo de hidrógeno,
 R^{20} y R^{21} representan un grupo fenilo,
 Q^6 representa un enlace, y
 Q^7 representa un grupo fenileno.

[3] El método de producción según [1], que además comprende la etapa de obtener el complejo por reducción de un complejo de rutenio representado por la siguiente fórmula general (6'):



en la que

X^3 y X^4 representan un átomo de cloro, y
 $\text{L}^{1''}$ y $\text{L}^{2''}$ representan un ligando aminofosfina bidentado representado por la siguiente fórmula general (7b):



en la que

- 20 R^{100} representa un grupo fenilo,
 R^{101} , R^{102} y R^{103} representan un átomo de hidrógeno,
 R^{104} y R^{105} representan un grupo fenilo, y
 Q^{7b} representa un grupo metileno.

[4] El método de producción según [2] o [3], en el que el complejo preparado se usa como el catalizador sin aislarlo de una disolución de reacción.

El método de producción de la presente invención permite producir alcoholes a partir de un éster y una lactona con un alto rendimiento y alta eficacia catalítica, con una presión de hidrógeno y temperatura de reacción relativamente bajas, lo cual es industrialmente ventajoso. Además, incluso cuando el éster o la lactona que se va a reducir es lábil frente a una base, el éster y la lactona se pueden reducir a alcoholes sin conversión química innecesaria tal como descomposición y polimerización. Además, incluso cuando el éster o la lactona es una sustancia ópticamente activa, el éster y la lactona se pueden reducir a alcoholes sin disminuir la pureza óptica. Además, puesto que se puede preparar un catalizador fácilmente, el método de la presente invención es industrialmente ventajoso.

Descripción de las realizaciones preferidas

En lo sucesivo, la presente invención se describirá con detalle.

En la presente invención, se usa un éster o una lactona como material de un sustrato de hidrogenación. Los ejemplos del éster usado como sustrato de hidrogenación incluyen ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos y ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos. El éster puede derivar de ácidos monocarboxílicos o ácidos policarboxílicos. Estos ésteres y lactonas pueden tener cualquier sustituyente siempre que el sustituyente no afecte de forma adversa al procedimiento de hidrogenación de la presente invención.

En la presente invención, los ejemplos de los ésteres usados como sustrato de hidrogenación incluyen ésteres de alquilo, ésteres de arilo, ésteres de aralquilo, ésteres de cicloalquilo, de ácidos carboxílicos alifáticos o ácidos carboxílicos aromáticos como sigue.

Los ejemplos de ácidos carboxílicos alifáticos incluyen: ácidos mono y policarboxílicos que tienen un grupo alifático lineal o cíclico con 2 a 50 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 20 átomos de carbono, y más preferiblemente de 2 a 14 átomos de carbono; y ácidos mono y policarboxílicos que tienen un grupo heterocíclico alifático de 3 a 8 miembros (preferiblemente, de 4 a 6 miembros), monocíclico, policíclico o condensado, con 2 a 14 átomos de carbono y al menos un heteroátomo (preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos), tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido nonanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido laurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido oxálico, ácido propanodicarboxílico, ácido butanodicarboxílico, ácido hexanodicarboxílico, ácido sebácico, ácido acrílico, ácido ciclopentanocarboxílico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido ciclopentenocarboxílico, ácido ciclohexenocarboxílico, ácido 2-azetidincarboxílico, ácido 2-pirrolidinacarboxílico (prolina), ácido 3-pirrolidinacarboxílico, ácido 2-piperidinacarboxílico, ácido 3-piperidinacarboxílico, ácido 4-piperidinacarboxílico, y ácido piperazina-2-carboxílico.

Estos ácidos carboxílicos alifáticos pueden tener un sustituyente. Los ejemplos del sustituyente incluyen un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi, un grupo aralquilo, un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico, un grupo amino opcionalmente protegido, y un grupo hidroxilo opcionalmente protegido.

Un ejemplo del grupo alquilo como sustituyente en los ácidos carboxílicos alifáticos es un grupo alquilo lineal o ramificado, con 1 a 50 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 20 átomos de carbono y más preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo y un grupo n-octilo.

Un ejemplo del grupo arilo como sustituyente en los ácidos carboxílicos alifáticos es un grupo arilo monocíclico, policíclico o condensado con 6 a 36 átomos de carbono, preferiblemente 6 a 18 átomos de carbono, y más preferiblemente 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo antrilo, un grupo fenantrilo y un grupo bifenilo.

Un ejemplo del grupo aralquilo como sustituyente en los ácidos carboxílicos alifáticos es un grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno del grupo alquilo se sustituye por el grupo arilo. El grupo aralquilo preferiblemente tiene, por ejemplo, de 7 a 15 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo bencilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo 2-feniletilo, un grupo 1-fenilpropilo y un grupo 3-naftilpropilo.

Un ejemplo del grupo cicloalquilo como sustituyente en los ácidos carboxílicos alifáticos es un grupo cicloalquilo monocíclico, policíclico o condensado con 3 a 30 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 20 átomos de carbono, y más preferiblemente de 3 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo.

Un ejemplo del grupo alcoxi como sustituyente en los ácidos carboxílicos alifáticos es un grupo alcoxi en el que un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico o grupo cicloalquilo con 1 a 20 átomos de carbono (preferiblemente de 1 a 15 átomos de carbono, y más preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono (si es cíclico, al menos 3 átomos de carbono)) está unido a un átomo de oxígeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo s-butoxi, un grupo t-butoxi, un grupo n-pentiloxi, un grupo n-hexiloxi, un grupo n-octiloxi, un grupo ciclopentiloxi y un grupo ciclohexiloxi.

Un ejemplo del grupo ariloxi como sustituyente en los ácidos carboxílicos alifáticos es un grupo ariloxi en el que un grupo arilo monocíclico, policíclico o condensado con 6 a 36 átomos de carbono (preferiblemente de 6 a 18 átomos de carbono y más preferiblemente de 6 a 14 átomos de carbono) está unido a un átomo de oxígeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo fenoxi, un grupo toliloxi, un grupo xililoxi y un grupo naftoxi.

Un ejemplo del grupo aralquilo como sustituyente en los ácidos carboxílicos alifáticos es un grupo en el que al

menos un átomo de hidrógeno del grupo alquilo o el grupo cicloalquilo en el grupo alcoxi se sustituye por el grupo arilo. El grupo aralquilo preferiblemente tiene, por ejemplo de 7 a 15 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo benciloxi, un grupo 1-feniletoksi, un grupo 2-feniletoksi, un grupo 1-fenilpropoxi, un grupo 2-fenilpropoxi, un grupo 3-fenilpropoxi, un grupo 4-fenilbutoxi, un grupo 1-naftilmetoxi y un grupo 2-naftilmetoxi.

Los ejemplos del átomo de halógeno como sustituyente en los ácidos carboxílicos alifáticos incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Los ejemplos del grupo heterocíclico como sustituyente en los ácidos carboxílicos alifáticos incluyen un grupo heterocíclico alifático y un grupo heterocíclico aromático. Un ejemplo del grupo heterocíclico alifático es, por ejemplo, un grupo heterocíclico alifático monocíclico, policíclico o condensado, de 3 a 8 miembros (preferiblemente, de 4 a 6 miembros), con 2 a 14 átomos de carbono y al menos un heteroátomo (preferiblemente, de 1 a 3 heteroátomos) tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre. Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico alifático incluyen un grupo azetidilo, un grupo azetidino, un grupo pirrolidilo, un grupo pirrolidino, un grupo piperidinilo, un grupo piperidino, un grupo piperazinilo, un grupo piperazino, un grupo morfolinilo, un grupo morfolino, un grupo tetrahidrofurilo, un grupo tetrahidropirano y un grupo tetrahidrotiofenilo. Al mismo tiempo, un ejemplo del grupo heterocíclico aromático es, por ejemplo, un grupo heteroarilo monocíclico, policíclico o condensado, de 3 a 8 miembros (preferiblemente, 5 ó 6 miembros), con 2 a 15 átomos de carbono y al menos un heteroátomo (preferiblemente, de 1 a 3 heteroátomos) tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazilo, un grupo piridazilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo benzofurilo, un grupo benzotienilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinoxalilo, un grupo ftalazilo, un grupo quinazolilo, un grupo naftiridilo, un grupo cinolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo acridilo y un grupo acridinilo.

Los ejemplos del grupo amino opcionalmente protegido como sustituyente en los ácidos carboxílicos alifáticos incluyen: grupos amino no protegidos; grupos mono y dialquilamino tales como un grupo N-metilamino, un grupo N,N-dimetilamino, un grupo N,N-diethylamino, un grupo N, N-diisopropilamino y un grupo N-ciclohexilamino; grupos mono y diarilamino tales como un grupo N-fenilamino, un grupo N,N-difenilamino, un grupo N-naftilamino y un grupo N-naftil-N-fenilamino; grupos mono y diaralquilamino tales como un grupo N-bencilamino y un grupo N,N-dibencilamino; grupos acilamino tales como un grupo formilamino, un grupo acetilamino, un grupo propionilamino, un grupo pivaloilamino, un grupo pentanoilamino, un grupo hexanoilamino y un grupo benzoilamino; grupos alcóxicarbonilamino tales como un grupo metoxycarbonilamino, un grupo etoxycarbonilamino, un grupo n-propoxycarbonilamino, un grupo n-butoxycarbonilamino, un grupo terc-butoxycarbonilamino, un grupo pentiloxycarbonilamino y un grupo hexiloxycarbonilamino; grupos ariloxycarbonilamino tales como un grupo feniloxycarbonilamino; y grupos aralquiloxy-carbonilaminos tales como un grupo benciloxy-carbonilamino. Otros ejemplos del grupo amino opcionalmente protegido incluyen los protegidos por grupos protectores comunes para el grupo amino descritos, por ejemplo, en el documento de referencia 1 (Protective Groups in Organic Synthesis; Second Edition, JOHN WILEY & SONS, INC. 1991).

Además, los ejemplos del grupo hidroxilo opcionalmente protegido como sustituyente en los ácidos carboxílicos alifáticos incluyen grupos hidroxilo no protegidos y grupos hidroxilo que se pueden proteger mediante grupos protectores comunes para grupos hidroxilo que se describen, por ejemplo, en el documento de referencia 1, y que incluyen, por ejemplo, un grupo metoximetilo, un grupo bencilo y grupos sililo tales como grupos trialkilsililo (un grupo trimetilsililo, un grupo t-butildimetilsililo). Obsérvese que cuando el grupo protector es un grupo acilo, el producto resultante puede tener el grupo protector reducido.

El grupo alquilo, el grupo arilo, el grupo aralquilo, el grupo cicloalquilo, el grupo alcoxi, el grupo aralquilo, el grupo ariloxi y el grupo heterocíclico que se listan como sustituyentes en los ácidos carboxílicos alifáticos, también pueden tener un sustituyente tal como, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo aralquilo, un grupo ariloxi, un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico, un grupo amino opcionalmente protegido y un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, que se han descrito antes.

Los ejemplos de los ácidos carboxílicos aromáticos incluyen: grupos arilo monocíclicos, policíclicos o condensados con 6 a 36 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a 18 átomos de carbono, y más preferiblemente de 6 a 12 átomos de carbono; y ácidos carboxílicos mono y poliaromáticos que tienen un grupo heteroarilo monocíclico, policíclico o condensado de 3 a 8 miembros (preferiblemente, de 5 a 8 miembros), con 1 a 4 heteroátomos (preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos, más preferiblemente de 1 a 2 heteroátomos) tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen ácido benzoico, ácido naftalenocarboxílico, ácido piridinacarboxílico, ácido piridinadicarboxílico, ácido quinolinacarboxílico, ácido furanocarboxílico y ácido tiofenocarboxílico.

Estos ácidos carboxílicos aromáticos también pueden tener un sustituyente tal como un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi, un grupo aralquilo, un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico, un grupo amino opcionalmente protegido y un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, que se han descrito como sustituyentes en los ácidos carboxílicos alifáticos.

Por otra parte, los ejemplos de lactonas usadas en la presente invención incluyen β -lactona, γ -lactona y δ -lactona. Estas lactonas pueden tener un sustituyente tal como un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi, un grupo aralquilo, un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico, un grupo amino opcionalmente protegido y un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, que se han descrito como sustituyentes en los ácidos carboxílicos alifáticos. Además, las lactonas pueden tener una estructura de anillo bicíclico o una estructura condensada con un anillo aromático.

Al mismo tiempo, los ejemplos de grupos alquilo en los ésteres de alquilo, grupos arilo en los ésteres de arilo, grupos aralquilo en los ésteres de aralquilo y grupos cicloalquilo en los ésteres de cicloalquilo, respectivamente, incluyen, los que se han descrito como sustituyentes en los ácidos carboxílicos alifáticos. Además, estos grupos pueden tener un sustituyente tal como un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo aralquilo, un grupo ariloxi, un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico, un grupo amino opcionalmente protegido y un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, que se han descrito como sustituyentes en los ácidos carboxílicos alifáticos.

Los ejemplos preferidos de los ésteres incluyen ésteres de alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, y preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono, tal como éster de metilo, éster de etilo y éster de isopropilo. Un ejemplo más preferido de los ésteres es el éster de metilo.

Cada uno de estos ésteres no tiene que tener necesariamente un centro asimétrico. El éster puede ser una sustancia ópticamente activa o una mezcla de diferentes isómeros.

El método de producción de alcohol de la presente invención se lleva a cabo de forma adecuada sin un disolvente o en un disolvente. Sin embargo, se prefiere usar un disolvente. El disolvente preferiblemente es capaz de disolver la sustancia y el catalizador. Se usa un disolvente solo o una mezcla de disolventes. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen: hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; hidrocarburos alifáticos tales como hexano y heptano; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y clorobenceno; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, éter de metilo y t-butilo, y éter de ciclopentilo y metilo; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol y 2-butanol; y alcoholes polivalentes tales como etilenglicol, propilenglicol, 1,2-propanodiol y glicerina. Entre ellos, se prefieren los éteres, y se prefiere en particular el tetrahidrofurano como disolvente. La cantidad del disolvente se puede seleccionar de forma adecuada dependiendo de las condiciones de reacción. La reacción se lleva a cabo con agitación según sea necesario.

La cantidad del catalizador difiere dependiendo del sustrato de hidrogenación, las condiciones de reacción, el tipo de catalizador. Sin embargo, la relación molar de un metal rutenio al sustrato de hidrogenación normalmente está en el intervalo de 0,001% en moles a 10% en moles, y preferiblemente de 0,05% en moles a 5% en moles.

En el método de la presente invención, la temperatura de reacción en el momento de la reducción con hidrógeno es de 50°C a 150°C, y preferiblemente de 60°C a 120°C. Si la temperatura de reacción es demasiado baja, puede quedar una gran cantidad de material sin reaccionar. Al mismo tiempo, si la temperatura de reacción es demasiado alta, el material y el catalizador, pueden descomponerse. Por lo tanto, dichas condiciones extremas no son favorables.

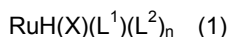
En la presente invención, la presión de hidrógeno en el momento de la reducción con hidrógeno es de 1 MPa a 10 MPa, y preferiblemente de 3 MPa a 6 MPa.

El tiempo de reacción de aproximadamente 2 horas a 20 horas permite obtener una tasa de conversión del material suficientemente alta.

Tras completarse la reacción, se llevan a cabo técnicas de purificación usadas normalmente tales como extracción, filtración, cristalización, destilación y diferentes técnicas cromatográficas solas o en una combinación adecuada. De esta forma, se obtiene el alcohol objetivo.

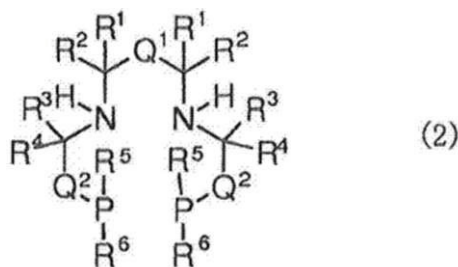
Se usa un compuesto de rutenio como material de partida para producir un complejo de rutenio en la presente invención. Los ejemplos del compuesto de rutenio incluyen: compuestos de rutenio inorgánico tales como RuCl_3 hidrato, RuBr_3 hidrato y RuI_3 hidrato; y $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$, $[\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2]_n$, $[\text{Ru}(\text{nbd})\text{Cl}_2]_n$, $(\text{COD})\text{Ru}(2\text{-metalilo})_2$, $[\text{Ru}(\text{benceno})\text{Cl}_2]_2$, $[\text{Ru}(\text{benceno})\text{Br}_2]_2$, $[\text{Ru}(\text{benceno})\text{I}_2]_2$, $[\text{Ru}(\text{p-cimeno})\text{Cl}_2]_2$, $[\text{Ru}(\text{p-cimeno})\text{Br}_2]_2$, $[\text{Ru}(\text{p-cimeno})\text{I}_2]_2$, $[\text{Ru}(\text{mesitileno})\text{Cl}_2]_2$, $[\text{Ru}(\text{mesitileno})\text{Br}_2]_2$, $[\text{Ru}(\text{mesitileno})\text{I}_2]_2$, $[\text{Ru}(\text{hexametilbenceno})\text{Cl}_2]_2$, $[\text{Ru}(\text{hexametilbenceno})\text{Br}_2]_2$, $[\text{Ru}(\text{hexametilbenceno})\text{I}_2]_2$, $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, $\text{RuBr}_2(\text{PPh}_3)_3$, $\text{RuI}_2(\text{PPh}_3)_3$, $\text{RuH}_4(\text{PPh}_3)_3$, $\text{RuClH}(\text{PPh}_3)_3$, $\text{RuH}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_3$, y $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$. En los ejemplos anteriores, DMSO representa dimetilsulfóxido, cod representa 1,5-ciclooctadieno, nbd representa norbornadieno y Ph representa un grupo fenilo.

A continuación, se describirá un complejo de rutenio usado como catalizador en la presente invención. El complejo de rutenio se representa por la siguiente fórmula general (1):



en la que X representa el ligando aniónico monovalente BH_4^- ;

cuando n es 0, L^1 representa un ligando tetradentado que tiene la siguiente fórmula general (2):

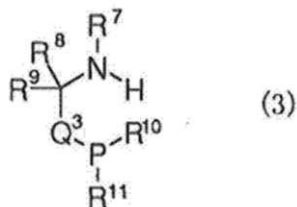


en la que

- 5 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan un átomo de hidrógeno,
 R^5 y R^6 representan un grupo fenilo,
 Q^1 representa un enlace, y
 Q^2 representa un grupo fenileno,

y

cuando n es 1, L^1 y L^2 representan un ligando bidentado que tiene la siguiente fórmula general (3):



en la que,

- 15 R^{10} y R^{11} representan un grupo fenilo,
 Q^3 representan un grupo metileno, y
 R^8 y R^9 representan un átomo de hidrógeno, y R^7 representa un grupo bencilo, o R^7 y R^8 junto con el
nitrógeno forman una pirrolidina y R^9 representa un átomo de hidrógeno.

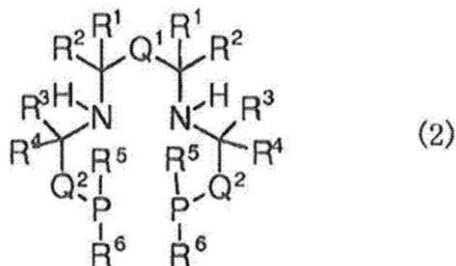
El ligando aniónico monovalente X en la fórmula general se representa por BH_4 .

- 20 El complejo de rutenio representado por la fórmula general (1) se puede obtener por métodos descritos, por ejemplo, en *Chem. Eur. J.* 2003, 9, 4954, *Adv. Synth. Catal.* 2005, 347, 571. El complejo así preparado puede tener su estereoisómero debido a la coordinación y conformación de los ligandos. El complejo usado en la presente reacción puede ser una mezcla de dichos estereoisómeros o un solo isómero puro.

- 25 Además, de acuerdo con los métodos descritos, por ejemplo, en *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 516 y *Organomet.* 2007, 26, 5940 descritos antes, se puede obtener un complejo de hidruro de rutenio representado por la fórmula general (1) en la que $X=BH_4$. Dichos complejos existen de forma relativamente estable y son relativamente fáciles de manejar.

- 30 A continuación, se describirá el ligando tetradentado que se representa por L^1 en la fórmula general (1), y que se usa en la presente invención. El ligando tetradentado preferiblemente es un ligando que tiene al menos un grupo fosfino de coordinación y al menos un grupo amino de coordinación, y más preferiblemente un ligando que además tiene un átomo de fósforo de coordinación y un átomo de nitrógeno de coordinación, y lo más preferiblemente un ligando aminofosfina que tiene dos grupos fosfino de coordinación y dos grupos amino de coordinación.

Específicamente, el ligando tetradentado se representa por la siguiente fórmula general (2):



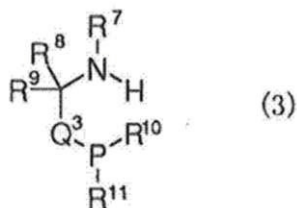
en la que

- 5 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan un átomo de hidrógeno,
 R^5 y R^6 representan un grupo fenilo,
 Q^1 representa un enlace, y
 Q^2 representa un grupo fenileno.

A continuación, se describirán los ligandos bidentados usados en la presente invención.

- 10 Los ligandos bidentados representados por L^1 y L^2 en la fórmula general (1) son preferiblemente un ligando aminofosfina que tiene un átomo de fósforo de coordinación y un átomo de nitrógeno de coordinación.

Específicamente, el ligando bidentado se puede representar, por ejemplo, por la siguiente fórmula general (3).

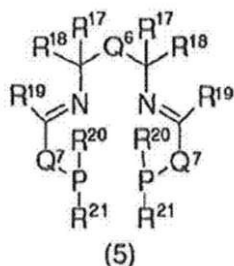


en la que,

- 15 R^{10} y R^{11} representan un grupo fenilo,
 Q^3 representan un grupo metileno, y
 R^8 y R^9 representan un átomo de hidrógeno, y R^7 representa un grupo bencilo, o R^7 y R^8 junto con el nitrógeno forman una pirrolidina y R^9 representa un átomo de hidrógeno.

El grupo bencilo de R^7 , los grupos fenileno de R^{10} y R^{11} y el grupo metileno de Q^3 pueden tener un sustituyente.

- 20 A continuación, se describirá un ligando tetradentado que tiene una estructura de imina y que se usa en la presente invención. El ligando tetradentado se representa por la siguiente fórmula general (5):

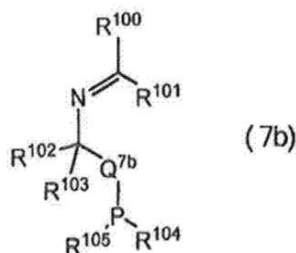


en la que,

- 25 R^{17} , R^{18} y R^{19} representan un átomo de hidrógeno,
 R^{20} y R^{21} representan un grupo fenilo,
 Q^6 representa un enlace, y
 Q^7 representa un grupo fenileno.

A continuación, se describirá un ligando bidentado que tiene una estructura de imina y que se usa en la presente

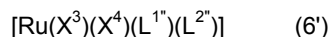
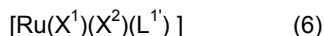
invención. El ligando se representa por la fórmula general (7b):



en la que

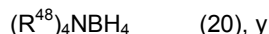
- 5 R^{101} , R^{102} y R^{103} representan un átomo de hidrógeno, y R^{104} y R^{105} representan un grupo fenilo que puede tener un sustituyente; Q^{7b} representa un grupo metileno que puede tener un sustituyente.

A continuación, se describirán los complejos de rutenio usados como catalizador en la presente invención. Los complejos de rutenio se representan por las fórmulas generales (6) y (6'):



- 10 en las que X^1 , X^2 , X^3 y X^4 representan cada uno el ligando aniónico monovalente cloruro; L^1 representa el ligando tetradentado representado por la fórmula general (5); L^1' y L^2'' , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno el ligando bidentado representado por la fórmula general (7b).

- 15 Además, se describirá un método para llevar a cabo la reacción con un complejo obtenido por reducción del complejo de rutenio de fórmula general (6) o (6'). Los ejemplos del agente de reducción usado en el método incluyen: compuestos de hidruro de boro tales como borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, borohidruro de litio, borohidruro de cinc, borohidruros de tetraalquilamonio representados por la siguiente fórmula general (20),



en el que R^{48} representa un grupo alquilo que puede tener un sustituyente.

- 20 Aquí, el grupo alquilo es el mismo que los que se han descrito como sustituyente en los ácidos carboxílicos alifáticos. Los ejemplos de los sustituyentes que pueden incluir estos grupos incluyen, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo aralquilo, un grupo ariloxi, un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, que se han descrito como sustituyentes en los ácidos carboxílicos alifáticos.

- 25 El complejo de rutenio de fórmula general (6) o (6') se reduce en un disolvente. El disolvente es un solo disolvente o una mezcla de disolventes. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen: hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; hidrocarburos alifáticos tales como hexano y heptano; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y clorobenceno; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, éter de metilo y t-butirilo, y éter de ciclopentilo y metilo; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol y 2-butanol; y alcoholes polivalentes tales como etilenglicol, propilenglicol, 1,2-propanodiol y glicerina. Entre ellos, el disolvente contiene convenientemente alcoholes primarios o secundarios. Los disolventes particularmente preferidos son metanol, etanol y una mezcla de disolventes de tolueno y estos. La cantidad del disolvente se puede seleccionar de forma adecuada dependiendo de las condiciones de reacción. La reacción se lleva a cabo con agitación según sea necesario.

- 35 De forma tradicional el complejo de hidruro de rutenio que se representa por la fórmula general (1) y que incluye un ligando aminofosfina representado por la fórmula general (2) o (3), no se ha podido obtener en una sola etapa a partir de un complejo de rutenio que incluya un ligando iminofosfina. En cambio, el uso del método descrito en la presente invención permite preparar de forma eficaz el complejo de hidruro de rutenio en menos etapas, y por consiguiente simplificar el procedimiento de producción.

Además, el complejo obtenido por la etapa de reducción se puede usar como el catalizador sin aislarlo de la disolución de la reacción.

- 40 Mediante el uso de dicho complejo de rutenio como catalizador, se pueden producir alcoholes a partir de un éster y una lactona con un rendimiento alto y eficacia catalítica alta con una presión de hidrógeno y temperatura de reacción relativamente bajas, que son ventajosas industrialmente. Además, el complejo de rutenio usado en la presente reacción cataliza la reacción sin añadir una base. Por lo tanto, incluso cuando el éster o la lactona que se va a reducir es lábil frente a una base, el éster y la lactona se pueden reducir a alcoholes sin reacciones secundarias indeseables tales como descomposición y polimerización. Además, incluso cuando el éster o la lactona es una

sustancia ópticamente activa, el éster y la lactona se pueden reducir a alcoholes sin disminuir la pureza óptica.

Ejemplos

La presente invención se describirá con detalle a continuación.

- 5 Obsérvese que los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³P se midieron usando MERCURY plus 300 fabricado por Varian, Inc. Además, la tasa de conversión, la selectividad y la pureza óptica se midieron por cromatografía de gases (GC) y cromatografía de líquidos (LC). Los instrumentos usados en los ejemplos son los siguientes.

A. Tasa de conversión y selectividad

A-1. Condiciones A de análisis de la tasa de conversión-selectividad: usadas para los análisis en los ejemplos 1 a 5, 8, 11 a 15, 19, 20 y 23 y ejemplos comparativos 1 a 4

- 10 Capilar; HP-INNOWax
Temperatura de inyección: 250°C, temperatura de detección: 250°C
80°C (1 min) - 10°C/min - 250°C (12 min)

A-2. Condiciones B de análisis de la tasa de conversión-selectividad: usadas para los análisis en los ejemplos 9 y 10 y ejemplo comparativo 10

- 15 GC; capilar RTx-5
Temperatura de inyección: 250°C, temperatura de detección: 250°C
80°C (10 min) - 10°C/min - 270°C (1 min)

A-3. Condiciones C de análisis de la tasa de conversión-selectividad: usadas para los análisis en los ejemplos 16 y 21

- 20 GC; capilar TC-FFAP
Temperatura de inyección: 250°C, temperatura de detección: 250°C
80°C - 5°C/min - 220°C (2 min)

B. Pureza óptica

B-1. Pureza óptica: análisis de la pureza óptica del 2-Boc-aminopropanol

- 25 El análisis se realizó después de la conversión en el éster de p-nitrobenzoato.

HPLC; Columna DAICEL CHIRALCEL OD-H
Horno; 40°C, eluyente; hexano:2-propanol = 95:5

B-2. Pureza óptica: Ejemplo 8 y ejemplo comparativo 9

- 30 HPLC; Columna DAICEL CHIRALCEL OJ-H
Horno; 30°C, eluyente; hexano:2-propanol = 98:2

B-3. Pureza óptica: Análisis de la pureza óptica del 3-amino-1-butanol

El análisis se realizó después de la trifluoroacetilación del grupo amino y el grupo hidroxilo.

- 35 GC; capilar β-DEX225
Temperatura de inyección: 250°C, temperatura de detección: 250°C
160°C (15 min)

B-4. Pureza óptica: análisis de la pureza óptica del 1,2-propanodiol

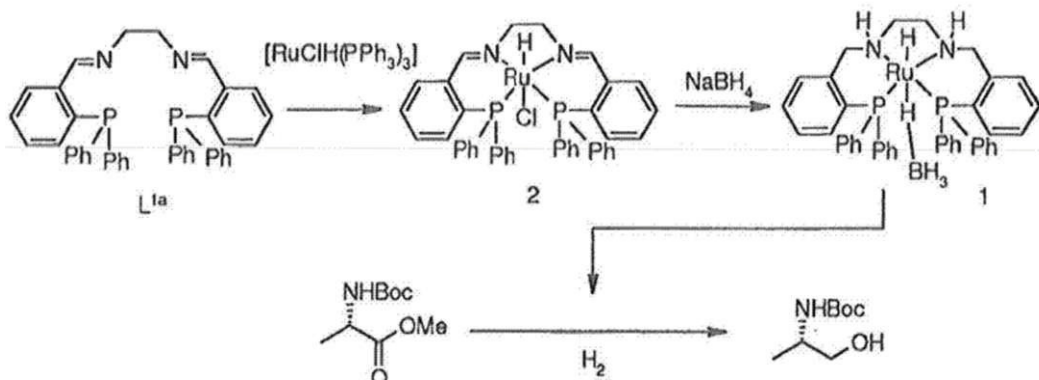
El análisis se realizó después de trifluoroacetilación del grupo hidroxilo.

- 40 GC; capilar CHIRASIL-DEX-CB
Temperatura de inyección: 250°C, temperatura de detección: 250°C
45°C (15 min) - 10°C/min - 125°C

B-5. Pureza óptica: análisis de la pureza óptica del 1,3-butanodiol

GC; capilar BETA-DEX™ 225
Temperatura de inyección: 250°C, temperatura de detección: 250°C
120°C (30 min)

Ejemplo 1. Síntesis del complejo de rutenio 1 y reducción de éster usando este complejo



Se cargaron $[RuClH(PPh_3)_3]$ (1,73 mmol) y L^{1a} (1,73 mmol) en un matraz de 100 ml, y el aire del interior del matraz se sustituyó por nitrógeno. Después, se añadió tetrahydrofurano (25 ml) para disolver el $[RuClH(PPh_3)_3]$ y L^{1a} . Después de 1 h de calentamiento a reflujo, se recogió la mayor parte del tetrahydrofurano a presión reducida. Después, se añadió hexano (25 ml), y se filtraron los cristales y se lavaron con hexano, tetrahydrofurano y éter dietílico. Los cristales resultantes se secaron a presión reducida y se obtuvo un complejo de rutenio **2** (743 mg).

RMN 1H (300 MHz, C_6D_6):

δ = -15,92 (t, J = 27,2 Hz, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 6,88-8,20 (m, 30H)

RMN ^{31}P (121,5 MHz, C_6D_6):

δ = 59,9 (d, J = 22 Hz)

El complejo de rutenio **2** (0,2 mmol) se suspendió en tolueno (20 ml) bajo una corriente de nitrógeno. Se añadió una disolución de borohidruro de sodio (5,4 mmol) en etanol (20 ml) y la mezcla se calentó durante 1 h a reflujo, después se enfrió al aire y se concentró a presión reducida. Después de esto, se añadió tolueno (20 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min y se filtró con Celite. La Celite se lavó con tolueno (20 ml). Se recogió la mayor parte del tolueno a presión reducida, y se añadió hexano (20 ml). Se filtraron los cristales depositados. Los cristales se lavaron con hexano y así se obtuvo un complejo de rutenio **1** (80 mg). La relación de isómeros era 4:3 basándose en la relación de áreas del hidruro en el rutenio según la RMN 1H .

Las señales del hidruro en el rutenio eran las siguientes.

RMN 1H (300 MHz, C_6D_6):

Isómero mayoritario; δ -15,13 (dd, J = 21,9 Hz, 25,8 Hz)

Isómero minoritario; δ -14,30 (t, J = 26,1 Hz)

Por otro lado, las señales de RMN ^{31}P eran las siguientes.

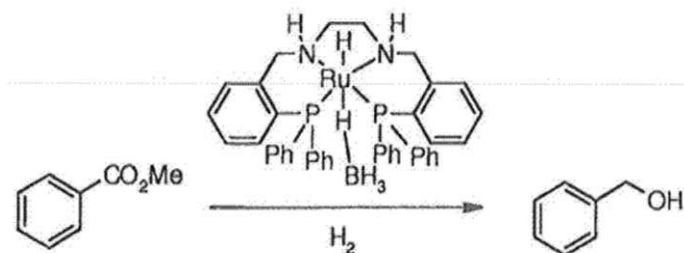
RMN ^{31}P (121,5 MHz, C_6D_6):

Isómero mayoritario; δ 66,4 (d, J = 32 Hz), 64,7 (d, J = 32 Hz)

Isómero minoritario; δ 65,4 (s)

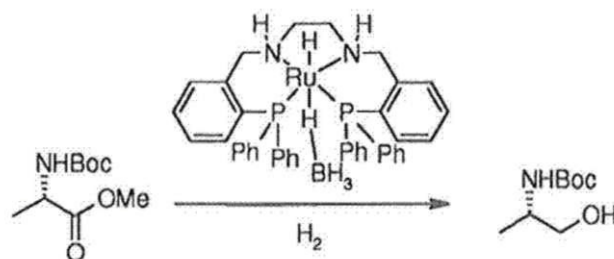
El complejo de rutenio **1** (0,0181 mmol) así preparado se cargó en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador, y el aire en el interior del autoclave se sustituyó por nitrógeno. Después, se añadió al mismo una disolución del éster de metilo de L-Boc-alanina (3,16 mmol) en tetrahydrofurano (1,4 ml). Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 80°C durante 16,0 h. El líquido de la reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el 2-Boc-aminopropanol se sintetizó con una tasa de conversión de 68,0% y una selectividad de 97,4%.

Ejemplo 2. Hidrogenación de benzoato de metilo



Se cargaron benzoato de metilo (7,99 mmol), un complejo de rutenio 1 (0,004 mmol) y tetrahidrofurano (6 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 80°C durante 15,5 h. El líquido de la reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el alcohol bencílico se sintetizó con una tasa de conversión de 96,2% y una selectividad de 86,7%.

Ejemplo 3. Hidrogenación del éster de metilo de L-Boc-alanina



Se cargó el éster de metilo de L-Boc-alanina (2,46 mmol), un complejo de rutenio 1 (0,005 mmol) y tetrahidrofurano (1 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 80°C durante 15,5 h. El líquido de la reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el 2-Boc-aminopropanol se sintetizó con una tasa de conversión de 38,0% y una selectividad de 95,3%. El alcohol obtenido tenía una pureza óptica de 98,8% de ee.

Ejemplo 4. Hidrogenación del éster de metilo de L-Boc-alanina

Se cargó el éster de metilo de L-Boc-alanina (2,46 mmol), un complejo de rutenio 1 (0,005 mmol) y tetrahidrofurano (1 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 100°C durante 16 h. El líquido de la reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el 2-Boc-aminopropanol se sintetizó con una tasa de conversión de 51,9% y una selectividad de 89,7%.

Ejemplo 5. Hidrogenación del éster de metilo de L-Boc-alanina

Se cargó el éster de metilo de L-Boc-alanina (2,46 mmol), un complejo de rutenio 1 (0,005 mmol) y tetrahidrofurano (1 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 120°C durante 8,0 h. El líquido de la reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el 2-Boc-aminopropanol se sintetizó con una tasa de conversión de 77,7% y una selectividad de 93,4%. El alcohol obtenido tenía una pureza óptica de 98,2% de ee.

Ejemplo 6. Hidrogenación del éster de metilo de L-Boc-alanina

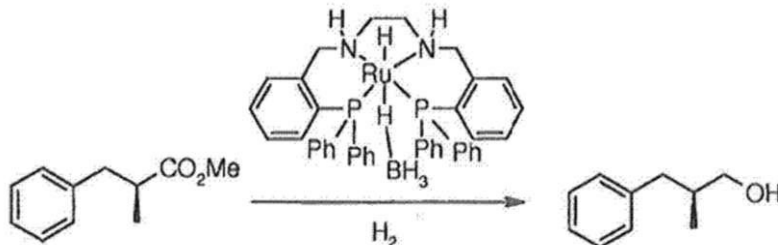
Se cargó el éster de metilo de L-Boc-alanina (5 mmol), un complejo de rutenio 1 (0,025 mmol) y tetrahidrofurano (2 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 80°C durante 16 h. La disolución de la reacción se diluyó con 20 ml de éter dietílico, y se pasó por 10 g de gel de sílice. El gel de sílice se lavó con éter dietílico. La disolución así obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice 15 g, hexano/acetato de etilo = de 2/1 a 1/1). Así se obtuvo el 2-Boc-aminopropanol (739 mg, 98,4% de ee).

Ejemplo 7. Hidrogenación del éster de metilo de L-Boc-alanina

Se cargó el éster de metilo de L-Boc-alanina (5 mmol), un complejo de rutenio 1 (0,025 mmol) y tetrahidrofurano (2 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 100°C durante 16 h. La disolución de la reacción se diluyó con 20 ml de éter dietílico, y se pasó por 10 g de gel de sílice. El gel de sílice se lavó con éter dietílico. La disolución así obtenida se

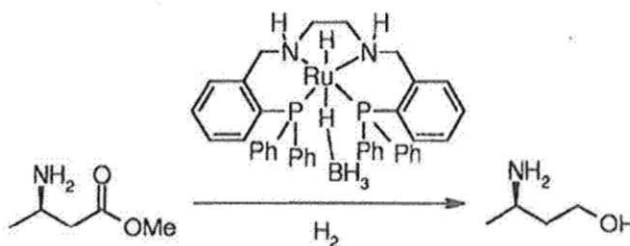
concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice 15 g, hexano/acetato de etilo = de 2/1 a 1/1). Así se obtuvo el 2-Boc-aminopropanol (719 mg, 98,0% de ee).

Ejemplo 8. Hidrogenación del (S)-2-metil-3-fenilpropionato de metilo



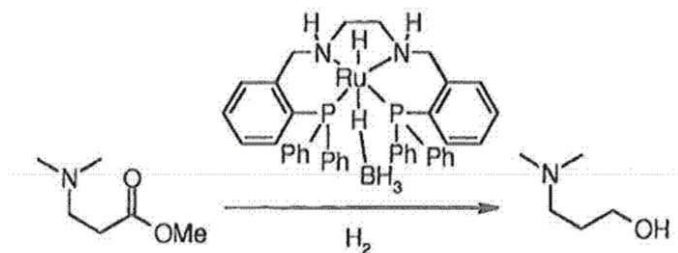
- 5 Se cargó el (S)-2-metil-3-fenilpropionato de metilo (5 mmol, 78,4% de ee), un complejo de rutenio 1 (0,01 mmol) y tetrahidrofurano (2 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 80°C durante 16 h. El líquido de la reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el (S)-2-metil-3-fenilpropanol se obtuvo con una tasa de conversión de 99,0% y una selectividad de 98,6%. El alcohol obtenido tenía una pureza óptica de 77,9% de ee.

10 Ejemplo 9. Hidrogenación de (R)-3-aminobutanoato de metilo



- 15 Se cargó un complejo de rutenio 1 (0,333 mol) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador, y el aire en el interior del autoclave se sustituyó por nitrógeno. Se cargaron en el mismo tetrahidrofurano (40 ml) y (R)-3-aminobutanoato de metilo (100 mmol, 99% de ee o más). Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 3,5 MPa a 5 MPa, a 80°C durante 14 h. El líquido de reacción se concentró y el residuo obtenido se destiló. Así se obtuvo el (R)-3-aminobutanol (7,39 g; punto de ebullición de 84 a 86°C/14 Torr). El alcohol obtenido tiene una pureza óptica de 99% de ee o más.

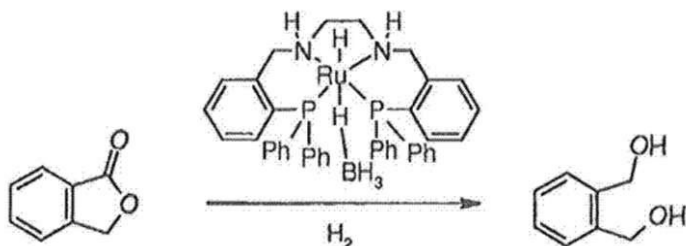
Ejemplo 10. Hidrogenación de 3-dimetilaminopropionato de metilo



- 20 Se cargó 3-dimetilaminopropionato de metilo (5 mmol), un complejo de rutenio 1 (0,05 mmol) y tetrahidrofurano (2 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 80°C durante 16 h. El líquido de la reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el 3-dimetilaminopropanol se obtuvo con una tasa de conversión de 100% y una selectividad de 97,5%.

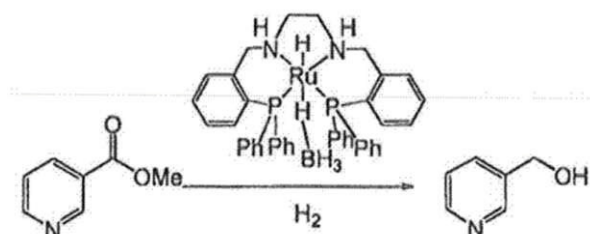
25

Ejemplo 11. Hidrogenación de ftalida



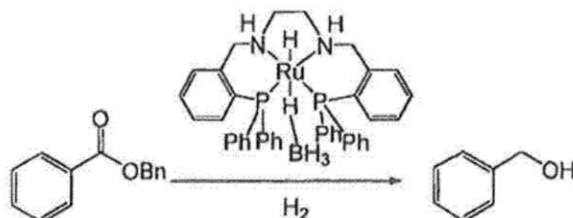
- 5 Se cargó ftalida (5 mmol), un complejo de rutenio 1 (0,025 mmol) y tetrahidrofurano (2 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 100°C durante 16 h. El líquido de la reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el 1,2-bencenodimetanol se obtuvo con una tasa de conversión de 66% y una selectividad de 99% o más.

Ejemplo 12. Hidrogenación de nicotinato de metilo



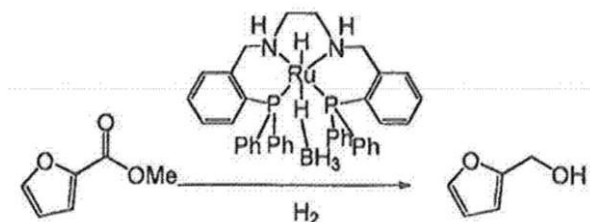
- 10 Se cargó nicotinato de metilo (8 mmol), un complejo de rutenio 1 (0,008 mmol) y tetrahidrofurano (3,2 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 80°C durante 16 h. El líquido de la reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el 3-piridinametanol se obtuvo con una tasa de conversión de 42% y una selectividad de 99% o más.

Ejemplo 13. Hidrogenación de benzoato de bencilo



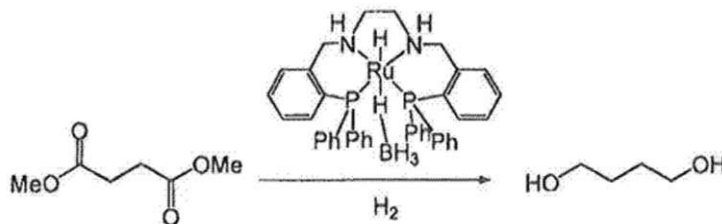
- 15 Se cargó benzoato de bencilo (8 mmol), un complejo de rutenio 1 (0,008 mmol) y tetrahidrofurano (3,2 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 80°C durante 16 h. El líquido de la reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el alcohol bencílico se obtuvo con una tasa de conversión de 23% y una selectividad de 98%.

Ejemplo 14. Hidrogenación de 2-furoato de metilo



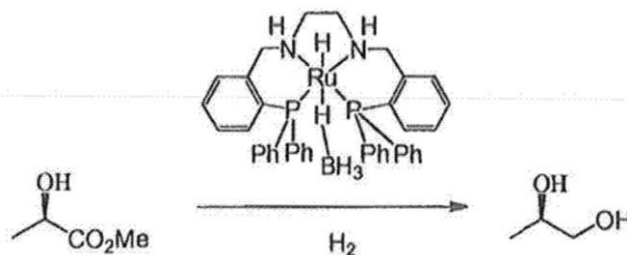
- 20 Se cargó 2-furoato de metilo (8 mmol), un complejo de rutenio 1 (0,016 mmol) y tetrahidrofurano (3,2 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 80°C durante 16 h. El líquido de la reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el alcohol furfúrico se obtuvo con una tasa de conversión de 33% y una selectividad de 99% o más.

Ejemplo 15. Hidrogenación de succinato de dimetilo



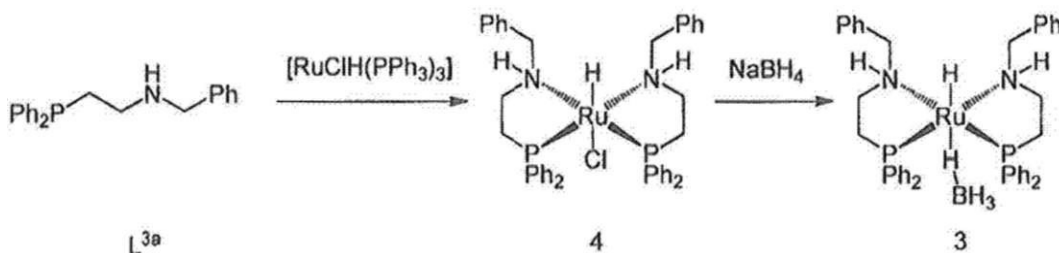
Se cargó succinato de dimetilo (8 mmol), un complejo de rutenio 1 (0,016 mmol) y tetrahidrofurano (3,2 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 80°C durante 16 h. El líquido de la reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el 1,4-butanodiol se obtuvo con una tasa de conversión de 50% y una selectividad de 71%.

Ejemplo 16. Hidrogenación de (R)-2-hidroxipropionato de metilo



Se cargó un complejo de rutenio 1 (0,125 mol) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador, y el aire en el interior del autoclave se sustituyó por nitrógeno. Se cargaron en el mismo tetrahidrofurano (40 ml) y (R)-2-hidroxipropionato de metilo (25 mmol, 99,3% de ee). Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 4,6 MPa a 5 MPa, a 80°C durante 5 h. El líquido de reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, se obtuvo el (R)-1,2-propanodiol con una tasa de conversión de 98,6% y una selectividad de 98,4%. El alcohol obtenido tenía una pureza óptica de 96,6% de ee.

Ejemplo 17. Síntesis del complejo de rutenio 3



Se cargaron $[\text{RuClH}(\text{PPh}_3)_3]$ (1,22 mmol) y L^{3a} (2,44 mmol) en un matraz de 100 ml, y el aire del interior del matraz se sustituyó por nitrógeno. Después, se añadió tolueno (15 ml) para disolver el $[\text{RuClH}(\text{PPh}_3)_3]$ y L^{3a} . Después de 1 h y 30 min de calentamiento a 70°C y después 30 min de enfriamiento en un baño de hielo, se filtraron los cristales depositados en atmósfera de nitrógeno y se lavaron con éter dietílico. Los cristales resultantes se secaron a presión reducida, y se obtuvo un complejo de rutenio 4 (790 mg). La relación de isómeros era 2:1 basándose en la relación de áreas del hidruro en el rutenio según la RMN ^1H .

Las señales del hidruro en el rutenio eran las siguientes.

RMN ^1H (300 MHz, CD_2Cl_2):

Isómero mayoritario; δ -19,79 (t, J = 28,2 Hz)

Isómero minoritario; δ -19,58 (dd, J = 24,9 Hz, 30,0 Hz)

RMN ^{31}P (121,5 MHz, CD_2Cl_2):

Isómero mayoritario; δ 75,48 (d, J = 24,7 Hz)

Isómero minoritario; δ 77,1 (d, J = 36,2 Hz), 73,2 (d, J = 36,2 Hz)

El complejo de rutenio 4 (0,7 mmol) se suspendió en tolueno (15 ml) bajo una corriente de nitrógeno. Se añadió una disolución de borohidruro de sodio (11,1 mmol) en etanol (15 ml) y la mezcla se calentó a 70°C durante 15 min y

después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se enfrió al aire y se concentró a presión reducida. Después de esto, se añadió tolueno (30 ml), y la mezcla se agitó durante 20 min y se filtró con Celite. La Celite se lavó con tolueno (10 ml). Se recogió la mayor parte del tolueno a presión reducida, y se añadió hexano (10 ml). Se filtraron los cristales depositados. Los cristales se lavaron con éter dietílico y así se obtuvo un complejo de rutenio 3 (390 mg).

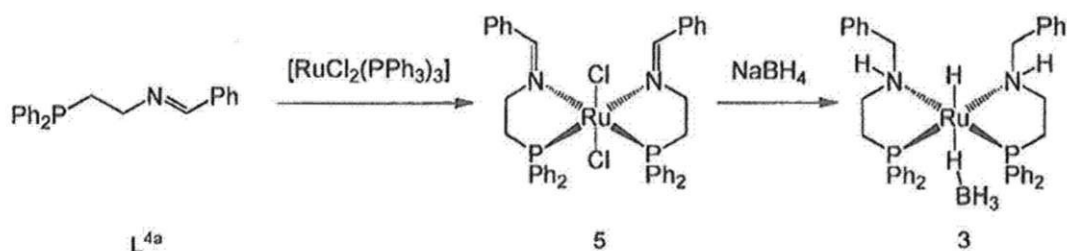
5 RMN ^1H (300 MHz, CD_2Cl_2):

δ -15,70 (t, $J = 26,7$ Hz, 1H), -1,8 (ancho, 4H), 2,25 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,86 (t, $J = 12,3$ Hz, 2H), 4,16-4,52 (m, 4H), 6,87-7,50 (m, 30H)

RMN ^{31}P (121,5 MHz, CD_2Cl_2):

$\delta = 77,4$

10 Ejemplo 18. Síntesis del complejo de rutenio 3



Se cargaron $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ (0,75 mmol) y L^{4a} (1,58 mmol) en un matraz de 100 ml, y el aire del interior del matraz se sustituyó por nitrógeno. Después, se añadió tolueno (5 ml) para disolver el $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ y L^{4a} . Después de 40 min de calentamiento a 80°C y después enfriamiento a temperatura ambiente, se filtraron los cristales depositados en atmósfera de nitrógeno y se lavaron con tolueno y éter dietílico. Los cristales resultantes se secaron a presión reducida, y se obtuvo un complejo de rutenio 5 (450 mg).

RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6):

$\delta = 2,50$ (m, 4H), 4,72 (m, 4H), 6,90-7,10 (m, 22H), 7,48-7,54 (m, 8H), 9,22 (s, 2H)

RMN ^{31}P (121,5 MHz, C_6D_6):

$\delta = 59,9$

El complejo de rutenio 5 (0,12 mmol) se disolvió en tolueno (4 ml) bajo una corriente de nitrógeno. Se añadió una disolución de borohidruro de sodio (1,3 mmol) en etanol (4 ml) y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 h. Después, se añadió borohidruro de sodio (1,3 mmol), y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 h. Se añadió más borohidruro de sodio (1,3 mmol) y se agitó a 80°C durante 10 min y posteriormente a temperatura ambiente durante 30 min, se enfrió al aire y se concentró a presión reducida. Después de esto, se añadió tolueno (10 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min y se filtró con Celite. Se recogió la mayor parte del tolueno a presión reducida, y se añadió heptano (3 ml). Se filtraron los cristales depositados en atmósfera de nitrógeno. Los cristales se lavaron con heptano y así se obtuvo un complejo de rutenio 3 (20 mg).

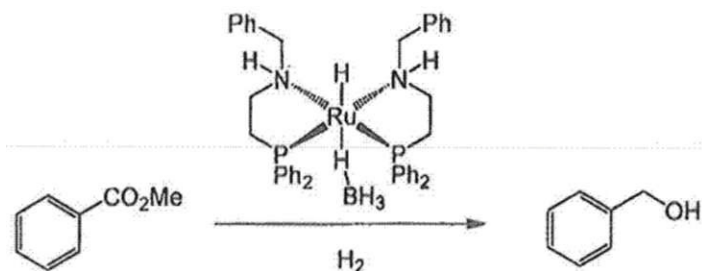
RMN (300 MHz, CD_2Cl_2):

$\delta = -15,70$ (t, $J = 26,7$ Hz, 1H), -1,8 (ancho, 4H), 2,25 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,86 (t, $J = 12,3$ Hz, 2H), 4,16-4,52 (m, 4H), 6,87-7,50 (m, 30H)

RMN ^{31}P (121,5 MHz, CD_2Cl_2):

$\delta = 77,4$

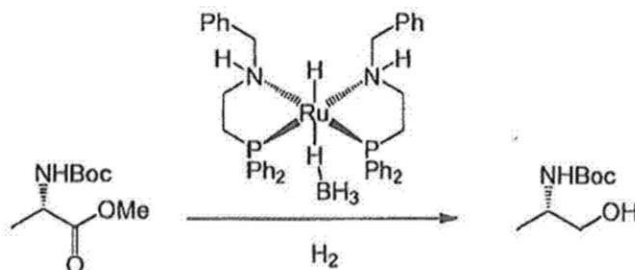
Ejemplo 19. Hidrogenación de benzoato de metilo



Se cargó benzoato de metilo (8 mmol), un complejo de rutenio 3 (0,008 mmol) y tetrahidrofurano (4 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de

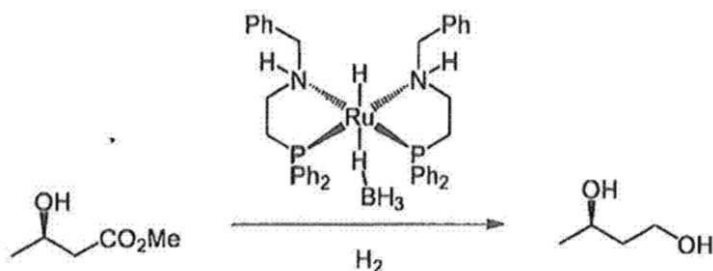
hidrógeno de 5 MPa a 80°C durante 16 h. El líquido de la reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el alcohol bencílico se obtuvo con una tasa de conversión de 100% y una selectividad de 99,1%.

Ejemplo 20. Hidrogenación del éster de metilo de L-Boc-alanina



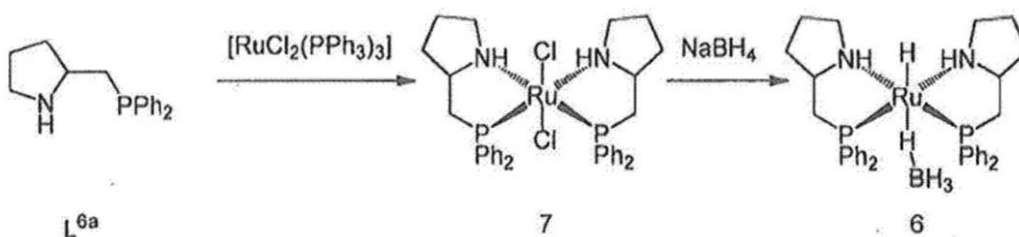
- 5 Se cargó el éster de metilo de L-Boc-alanina (5 mmol), un complejo de rutenio 3 (0,01 mmol) y tetrahidrofurano (2 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 80°C durante 16 h. El líquido de la reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el 2-Boc-aminopropanol se sintetizó con una tasa de conversión de 77,9% y una selectividad de 80,3%. El alcohol obtenido tenía una pureza óptica de 99,3% de ee.

10 Ejemplo 21. Hidrogenación (R)-3-hidroxibutanoato de metilo



- 15 Se cargó el (R)-3-hidroxibutanoato de metilo (5 mmol, 98,9% de ee), un complejo de rutenio 3 (0,05 mmol) y tetrahidrofurano (2 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 80°C durante 16 h. El líquido de la reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el (R)-1,3-butanodiol se obtuvo con una tasa de conversión de 57,8% y una selectividad de 95,0%. El alcohol obtenido tenía una pureza óptica de 98,9% de ee.

Ejemplo 22. Síntesis del complejo de rutenio 6



- 20 Se cargaron $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ (0,93 mmol) y L^{6a} (1,86 mmol) en un matraz de 100 ml, y el aire del interior del matraz se sustituyó por nitrógeno. Después, se añadió tolueno (10 ml) para disolver el $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ y L^{6a} . Después de 1 h y 30 min de calentamiento a 100°C se recogió la mayor parte del tolueno a presión reducida y se añadió hexano (6 ml). Los cristales depositados se filtraron en atmósfera de nitrógeno. Los cristales resultantes se secaron a presión reducida, y se obtuvo un complejo de rutenio 7 (578 mg).

- 25 RMN ^{31}P (121,5 MHz, C_6D_6):
 δ 53,5

- 30 El complejo de rutenio 7 (0,81 mmol) se disolvió en tolueno (9 ml) bajo una corriente de nitrógeno. Se añadió una disolución de borohidruro de sodio (12,2 mmol) en etanol (9 ml) y la mezcla se calentó a 70°C durante 30 min, después se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se enfrió al aire y se concentró a presión reducida. Después de esto, se añadió tolueno (18 ml), y la mezcla se agitó durante 20 min y se filtró con Celite. La Celite se lavó con tolueno (2 ml). Se recogió la mayor parte del tolueno a presión reducida, y se añadió hexano (4 ml). Se

filtraron los cristales depositados en atmósfera de nitrógeno. Los cristales se lavaron con éter dietílico y así se obtuvo un complejo de rutenio 6 (348 mg).

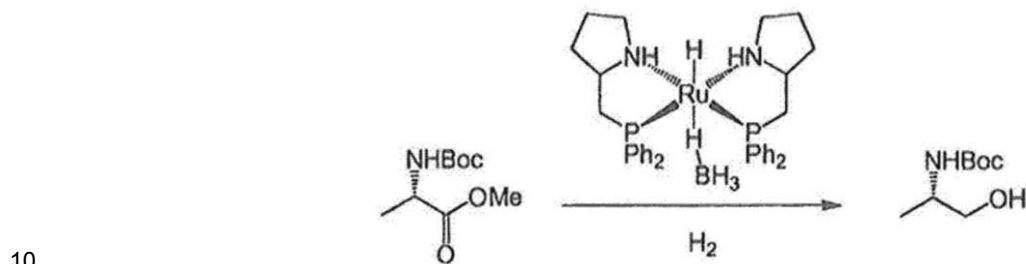
RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6):

5 $\delta = -15,26$ (dd, $J = 23,4$ Hz, $J = 26,7$ Hz, 1H), $-1,1$ (ancho, 4H), $1,02-1,11$ (m, 1H), $1,28-1,63$ (m, 7H), $2,12-2,55$ (m, 6H), $2,98-3,14$ (m, 3H), $3,43-3,51$ (m, 1H), $4,41$ (ancho, 1H), $4,88-4,99$ (m, 1H), $6,88-7,17$ (m, 12H), $7,32-7,39$ (m, 2H), $7,46-7,52$ (m, 2H), $7,60-7,70$ (m, 4H)

RMN ^{31}P (121,5 MHz, C_6D_6):

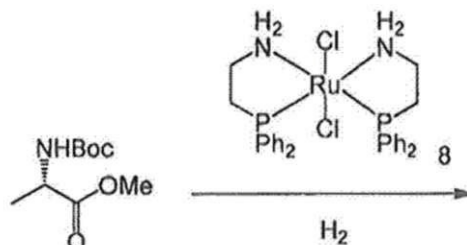
$\delta = 74,5$ (d, $J = 34,5$ Hz), $79,7$ (d, $J = 34,5$ Hz)

Ejemplo 23. Hidrogenación del éster de metilo de L-Boc-alanina



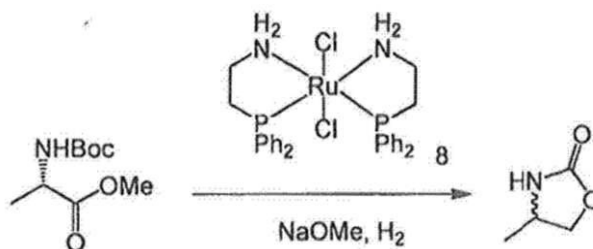
Se cargó el éster de metilo de L-Boc-alanina (5 mmol), un complejo de rutenio 6 (0,05 mmol) y tetrahydrofurano (2 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 80°C durante 16 h. El líquido de la reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, el 2-Boc-aminopropanol se sintetizó con una tasa de conversión de 99,8% y una selectividad de 98,3%. El alcohol obtenido tenía una pureza óptica de 98,6% de ee.

Ejemplo comparativo 1. Hidrogenación del éster de metilo de L-Boc-alanina en condiciones en las que el complejo de diclororutenio 8 se usó sin adición de base



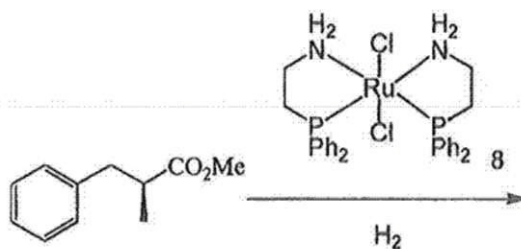
Se cargó el éster de metilo de L-Boc-alanina (5,0 mmol), un complejo de diclororutenio 8 (0,05 mmol) y tetrahydrofurano (2 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 80°C durante 18,0 h. El líquido de la reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, no se observó alcohol y permanecía el material de partida, es decir, el éster.

Ejemplo comparativo 2. Hidrogenación del éster de metilo de L-Boc-alanina en condiciones en las que el complejo de diclororutenio 8 se usó con adición de base



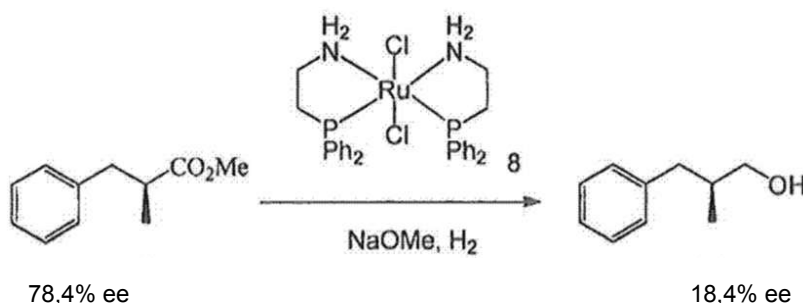
Se cargó el éster de metilo de L-Boc-alanina (5,0 mmol), metóxido de sodio (5 mmol), un complejo de diclororutenio 8 (0,05 mmol) y tetrahydrofurano (2 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 80°C durante 18,0 h. La disolución de la reacción se diluyó con 5 ml de metanol y 20 ml de éter dietílico, y se purificó con 10,0 g de gel de sílice (éter dietílico/metanol = 10/1). Se obtuvo un producto racémico de 4-metil-2-oxazolidinona (356 mg).

Ejemplo comparativo 3. Hidrogenación de (S)-2-metil-3-fenilpropionato de metilo en condiciones en las que el complejo de diclororutenio 8 se usó sin adición de base



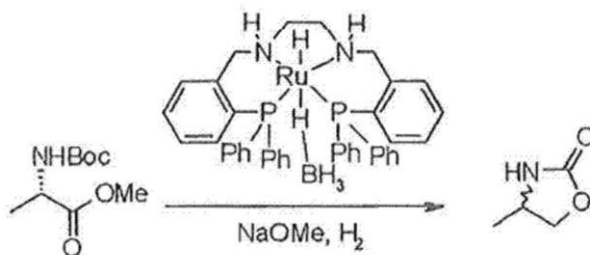
- 5 Se cargó el (S)-2-metil-3-fenilpropionato de metilo (5 mmol, 78,4% de ee), un complejo de diclororutenio 8 (0,05 mmol) y tetrahidrofurano (2 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 80°C durante 16 h. El líquido de la reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, no se observó alcohol y permanecía el material de partida, es decir, el éster.

- 10 Ejemplo comparativo 4. Hidrogenación de (S)-2-metil-3-fenilpropionato de metilo en condiciones en las que el complejo de diclororutenio 8 se usó con adición de base



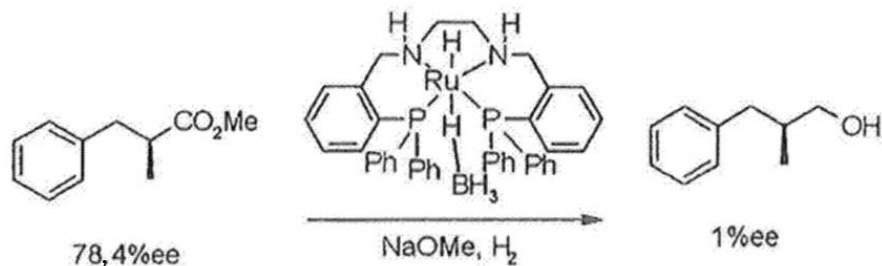
- 15 Se cargó el (S)-2-metil-3-fenilpropionato de metilo (5 mmol, 78,4% de ee), un complejo de diclororutenio 8 (0,05 mmol), metóxido de sodio (5 mmol) y tetrahidrofurano (2 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 80°C durante 16 h. La disolución de la reacción se diluyó con 20 ml de éter dietílico, y se pasó por 8,9 g de gel de sílice. El gel de sílice se lavó con éter dietílico. La disolución así obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice 13,4 g, hexano/acetato de etilo = 8/1). Así se obtuvo el (S)-2-metil-3-fenilpropanol (645 mg, 18,4% de ee).

- 20 Ejemplo comparativo 5. Hidrogenación del éster de metilo de L-Boc-alanina con adición de base



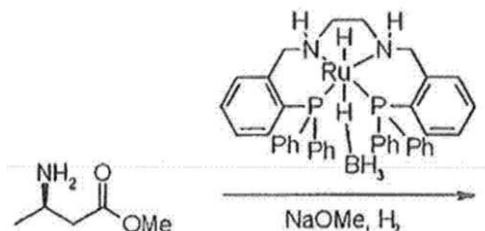
- 25 Se cargó el éster de metilo de L-Boc-alanina (5 mmol), metóxido de sodio (5 mmol), un complejo de rutenio 1 (0,025 mmol) y tetrahidrofurano (2 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 100°C durante 16 h. La disolución de la reacción se diluyó con 5 ml de metanol y 20 ml de éter dietílico, y se pasó por 10,0 g de gel de sílice. El gel de sílice se lavó con éter dietílico. La disolución así obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice 15,0 g, hexano/acetato de etilo = 1/2). Se obtuvo un producto racémico de 4-metil-2-oxazolidinona (322 mg).

Ejemplo comparativo 6. Hidrogenación de (S)-2-metil-3-fenilpropionato de metilo con adición de base



Se cargó el (S)-2-metil-3-fenilpropionato de metilo (5 mmol, 78,4% de ee), metóxido de sodio (1 mmol), un complejo de rutenio 1 (0,01 mmol) y tetrahidrofurano (2 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 80°C durante 16 h. La disolución de la reacción se diluyó con 20 ml de éter dietílico, y se pasó por 8,9 g de gel de sílice. El gel de sílice se lavó con éter dietílico. La disolución así obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice 13,4 g, hexano/acetato de etilo = 8/1). Se obtuvo el (S)-2-metil-3-fenilpropanol (657 mg, 1% de ee).

Ejemplo comparativo 7. Hidrogenación de (R)-3-aminobutanoato de metilo con adición de base



Se cargó el (R)-3-aminobutanoato de metilo (5 mmol), metóxido de sodio (1 mmol), un complejo de rutenio 1 (0,05 mmol) y tetrahidrofurano (2 ml) en un autoclave de 100 ml equipado con un agitador. Después, la mezcla se sometió a hidrogenación con una presión de hidrógeno de 5 MPa a 80°C durante 16 h. El líquido de reacción se analizó por cromatografía de gases. Como resultado, la reacción dio una mezcla complicada y el material de partida desapareció; sin embargo, no se sintetizó el alcohol objetivo.

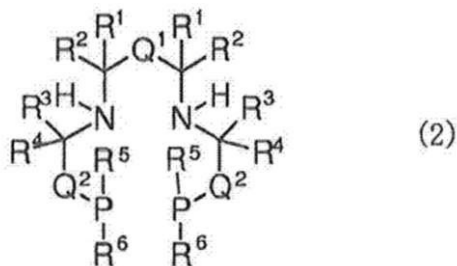
REIVINDICACIONES

1.- Un método de producción de alcohol que comprende la etapa de reducir un éster o una lactona con hidrógeno para producir un alcohol correspondiente sin adición de un compuesto básico, usando como catalizador un complejo de rutenio representado por la siguiente fórmula general (1):



en la que

X representa BH_4 ,
cuando n es 0, L^1 representa un ligando tetradentado que tiene la siguiente fórmula general (2):

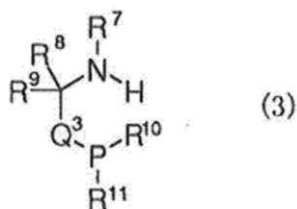


10 en la que

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ y R^4 representan un átomo de hidrógeno,
 R^5 y R^6 representan un grupo fenilo,
 Q^1 representa un enlace, y
 Q^2 representa un grupo fenileno,

15 y

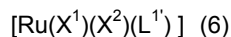
cuando n es 1, L^1 y L^2 representan un ligando bidentado que tiene la siguiente fórmula general (3):



en la que,

20 R^{10} y R^{11} representan un grupo fenilo,
 Q^3 representa un grupo metileno, y
 R^8 y R^9 representan un átomo de hidrógeno, y R^7 representa un grupo bencilo, o R^7 y R^8 junto con el nitrógeno forman una pirrolidina y R^9 representa un átomo de hidrógeno.

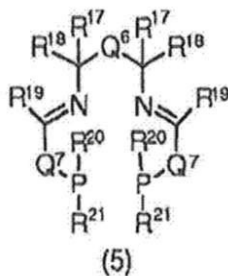
25 2.- El método de producción según la reivindicación 1, que además comprende la etapa de obtener el complejo por reducción de un complejo de rutenio representado por la siguiente fórmula general (6):



en la que

X^1 y X^2 representan cada uno cloruro, y

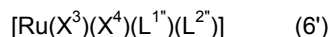
L^{1'} representa un ligado tetradentado representado por la siguiente fórmula general (5):



en la que

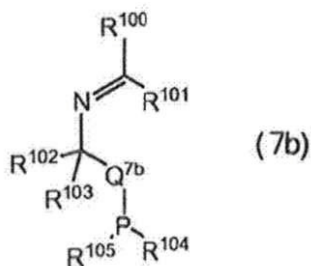
- 5 R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ representan un átomo de hidrógeno,
 R²⁰ y R²¹ representan un grupo fenilo,
 Q⁶ representa un enlace, y
 Q⁷ representa un grupo fenileno.

- 10 3.- El método de producción según la reivindicación 1, que además comprende la etapa de obtener el complejo por reducción de un complejo de rutenio representado por la siguiente fórmula general (6'):



en la que

X³ y X⁴ representan cloruro, y
 L^{1''} y L^{2''} representan un ligando aminofosfina bidentado representado por la siguiente fórmula general (7b):



15

en la que

- 20 R¹⁰⁰ representa un grupo fenilo,
 R¹⁰¹, R¹⁰² y R¹⁰³ representan un átomo de hidrógeno,
 R¹⁰⁴ y R¹⁰⁵ representan un grupo fenilo, y
 Q^{7b} representa un grupo metileno.

- 4.- El método de producción según la reivindicación 2 ó 3, en el que el complejo preparado se usa como catalizador sin aislarlo de una disolución de reacción.