

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 802**

51 Int. Cl.:

C07C 29/149	(2006.01)	C07C 231/12	(2006.01)
C07C 31/20	(2006.01)	C07C 233/73	(2006.01)
C07C 31/22	(2006.01)	C07C 269/06	(2006.01)
C07C 33/20	(2006.01)	C07C 271/16	(2006.01)
C07C 33/22	(2006.01)	C07B 53/00	(2006.01)
C07C 33/26	(2006.01)	C07B 61/00	(2006.01)
C07C 67/31	(2006.01)		
C07C 69/675	(2006.01)		
C07C 213/00	(2006.01)		
C07C 215/28	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2008** **E 08738462 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015** **EP 2141142**

54 Título: **Procedimiento de producción de un alcohol mediante hidrogenación de una lactona o un éster de ácido carboxílico en fase líquida**

30 Prioridad:

03.04.2007 JP 2007097618

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.06.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MAEDA, HIROFUMI;
INOUE, KENJI;
MATSUMOTO, TAKAJI;
NAGASAKI, IZURU;
NOYORI, RYOJI y
SAITO, SUSUMU**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 537 802 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

Procedimiento de producción de un alcohol mediante hidrogenación de una lactona o un éster de ácido carboxílico en fase líquida

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para producir un alcohol mediante hidrogenación de una lactona o un éster de ácido carboxílico.

Estado de la técnica

- 10 Ha habido muchos trabajos sobre el procedimiento para producir un alcohol mediante hidrogenación de una lactona o un éster de ácido carboxílico, con diversos catalizadores y modos de reacción. Los documentos de patente 1 a 3 y el documento no de patente 1 describen reacciones de hidrogenación de lactonas y ésteres de ácido carboxílico en sistemas de suspensión en fase líquida o de lecho fijo. Los documentos de patente 4 a 6 y los documentos no de patente 2 y 3 describen reacciones de hidrogenación de ésteres en fase líquida, usando complejos de rutenio que se forman a partir de un compuesto de rutenio y un compuesto de fosfina orgánica. Además, se describen procedimientos para producir alcoholes ópticamente activos mediante hidrogenación de ácidos carboxílicos ópticamente activos, en los documentos de patente 7 y 8, y el documento no de patente 4.

Documento de patente 1: JP-A Nº 51-8203

Documento de patente 2: DE 3217429A1

Documento de patente 3: JP-A Nº 58-216131

Documento de patente 4: JP-A Nº 2001-247499

- 20 Documento de patente 5: JP-A Nº 2004-300131

Documento de patente 6: JP-W Nº 2005-524704

Documento de patente 7: JP-W Nº 2002-501817

Documento de patente 8: JP-W Nº 2002-501935

Documento de patente 9: WO 2006/106483

- 25 Documento de patente 10: WO 2006/106484

Documento no de patente 1: *Org. React.*, 1954, 8, 1

Documento no de patente 2: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1980, 783

Documento no de patente 3: *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 45, 1113

- 30 El documento no de patente 4: *Adv. Synth. Cat.*, 2001, 343, 802 Teunssen, H.T., y col.: "Homogeneous ruthenium catalyzed hydrogenation of esters to alcohols", *Chem. Commun.*, 1998, pp. 1367-1368 divulga un procedimiento para producir un alcohol mediante hidrogenación de una lactona en presencia de un catalizador que contiene acetilacetato de rutenio y un compuesto de fosfina.

- 35 El documento de patente 4 (JP 2001 247499 A) divulga un procedimiento para producir un alcohol mediante hidrogenación de un éster de ácido carboxílico en presencia de un catalizador que contiene acetilacetato de rutenio (III) o bis[diodo(para-cimeno) rutenio], y un compuesto de fosfina (Ejemplos).

El documento de patente 5 (JP 2004 300131 A) divulga un procedimiento para producir un alcohol mediante hidrogenación de un éster de ácido carboxílico en presencia de un catalizador que contiene un complejo de rutenio, acetilacetato y 1,1,1-tris(difenilfosfinometil)etano (es decir TriPhos) (véase el Ejemplo de Referencia y los Ejemplos).

- 40 El documento de patente 6 (JP 2005 524704 A) divulga un procedimiento para producir un alcohol mediante hidrogenación de un éster de ácido carboxílico en presencia de un catalizador que contiene acetilacetato de rutenio (III) y TriPhos (véanse los Ejemplos 2 y 3). El documento WO 2007/017453 A1 divulga un procedimiento para producir un alcohol mediante hidrogenación de un éster de ácido carboxílico aromático en presencia de un catalizador que contiene un complejo preparado a partir de acetilacetato de rutenio y TriPhos (véase el Ejemplo).

- 45 El documento WO 2008/035123 A2, por último, describe la hidrogenación de un ácido carboxílico en presencia de un sistema catalizador que comprende rutenio y un compuesto de fosfina; sin embargo, el documento WO 2008/035123 A2 no divulga ninguno de los catalizadores (i) a (iv) tal y como se definen en la reivindicación 1 modificada.

El documento JP 63 185937 A divulga un procedimiento para producir un alcohol ópticamente activo mediante hidrogenación de un éster de ácido carboxílico.

El documento de patente 9 (documento WO 2006/106483 A1) enumera el NaBH_4 como un ejemplo de una base adecuada para usar en la hidrogenación de ésteres (véase la página 15, líneas 2 a 4 de esta referencia).

5 Divulgación de la invención

Problemas a resolver por la invención

Los procedimientos descritos en los documentos de patente 1 a 3 y el documento no de patente 1 requieren todas las condiciones de reacción severas tal como alta temperatura o alta presión y, por tanto, los procedimientos están muy limitados en cuanto a manipulación, aparatos de producción y similares. Las reacciones de hidrogenación en fase líquida tal y como se describen en los documentos de patente 4 a 6 y los documentos no de patente 2 y 3 no satisfacen ni el rendimiento ni la eficacia catalítica, y no puede decirse que sean procedimientos económicamente ventajosos. Además, las reacciones de hidrogenación para ésteres, tal y como se describen en el documento de patente 5 y el documento no de patente 2, suponen el uso de alcoholes que contienen flúor como disolventes, y por tanto plantean un problema que hay que abordar desde el punto de vista de la eficacia económica y la carga medioambiental. El procedimiento descrito en el documento no de patente 3 emplea 1,4-dioxano como disolvente de reacción, que es económicamente desventajoso y plantea preocupaciones en cuanto a su influencia sobre el cuerpo humano. Los documentos de patente 7 y 8 y el documento no de patente 4 proponen procedimientos para producir alcoholes mediante una reacción de hidrogenación que no van acompañada de una disminución de la pureza óptica. Los documentos de patente 7 y 8 describen reacciones de hidrogenación de ácido málico ópticamente activo en presencia de catalizadores basados en óxido de rutenio-renio, mientras que el documento no de patente 4 describe una reacción de hidrogenación que implica α -hidroxi ésteres y α -amino ésteres ópticamente activos usando catalizadores de rodio-óxido de platino. Sin embargo, todas estas reacciones requieren grandes cantidades de catalizador para las materias primas y, por tanto, plantean un problema en términos de producción industrial. Asimismo, es difícil obtener 1,3-dioles y 1,3-aminoalcoholes con un buen rendimiento a partir de β -hidroxi ésteres ópticamente activos o β -amino ésteres ópticamente activos. Los procedimientos descritos en los documentos de patente 9 y 10 hacen uso de un gran exceso de base y, por tanto, es difícil hidrogenar ésteres ópticamente activos sin disminuir la pureza óptica.

De acuerdo con esto, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir un alcohol a partir de una lactona o un éster de ácido carboxílico, que es capaz de producir un alcohol a partir de una lactona o un éster de ácido carboxílico en condiciones relativamente suaves con alto rendimiento y alta eficacia catalítica, y es capaz de producir un alcohol ópticamente activo a partir de una lactona ópticamente activa o un éster de ácido carboxílico ópticamente activo.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir un alcohol a partir de una lactona o un éster de ácido carboxílico, que incluye las ventajosas características descritas anteriormente y tiene una carga medioambiental reducida al mínimo.

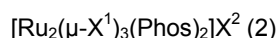
Medios para Resolver los Problemas

En tales circunstancias, los inventores de la presente invención han efectuado investigaciones fervientemente y, como resultado, han descubierto que cuando se usa un catalizador específico de rutenio formado a partir de un compuesto de rutenio y un compuesto de fosfina, y se emplea un disolvente basado en alcohol como disolvente de reacción, se produce un alcohol a partir de una lactona o un éster de ácido carboxílico con alto rendimiento y alta eficacia catalítica en condiciones relativamente suaves, y se produce un alcohol ópticamente activo con alto rendimiento a partir de una lactona ópticamente activa o un éster de ácido carboxílico ópticamente activo completando, por tanto la presente invención.

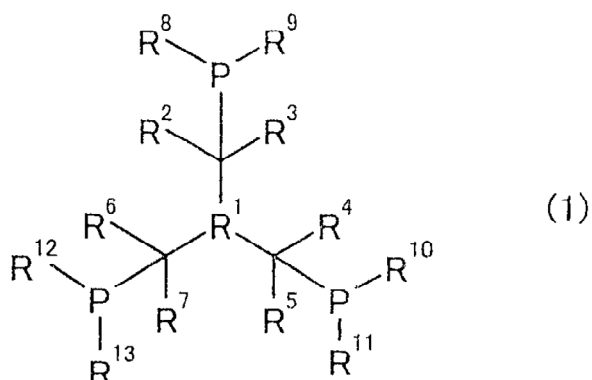
Específicamente, la presente invención se refiere a los siguientes [1] a [6].

[1] Un procedimiento para producir un alcohol, que comprende someter una lactona o un éster de ácido carboxílico a reducción con hidrógeno en un disolvente o sin disolvente, en presencia de un catalizador seleccionado de entre el grupo de catalizadores que consiste en:

(i) un catalizador representado por la siguiente fórmula (2):

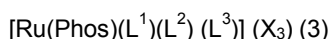


en la que X^1 representa un átomo de halógeno; X^2 representa un contraanión; y Phos representa un compuesto de fosfina representado por la siguiente fórmula (1):



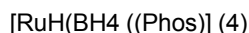
en la que R¹ representa un espaciador; R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representa cada uno de modo independiente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo o un grupo heterocíclico; y R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ representa cada uno de modo independiente un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo o un grupo heterocíclico;

(ii) un catalizador representado por la siguiente fórmula (3):



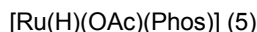
en la que L¹, L² y L³, que pueden estar presentes por separado o unidos entre sí, representan cada uno un ligando neutro o un disolvente de coordinación; X³ representa un contraanión; y Phos representa el compuesto fosfina representado por la fórmula (1)

(iii) un catalizador representado por la siguiente fórmula (4):



en la que Phos representa el compuesto fosfina representado por la fórmula (1); y

(iv) un catalizador representado por la siguiente fórmula (5):



en la que Ac representa un grupo acetilo; y Phos representa el compuesto fosfina representado por la fórmula (1).

[2] El procedimiento de producción de acuerdo con [1], en el que el disolvente usado en la reacción de hidrogenación es un disolvente alcohólico.

[3] El procedimiento de producción de acuerdo con [1] o [2], en el que se añade un aditivo al sistema de reacción.

[4] El procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [3], en el que se añade un agente reductor al sistema de reacción como co-catalizador.

[5] El procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4], en el que la lactona o el éster de ácido carboxílico que es sometido a reducción es una forma ópticamente activa, y la pureza óptica del alcohol producido mediante la reducción conserva un valor de pureza óptica del 90 % o más del valor del sustrato que es sometido a reducción.

[6] El procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [5], en el que el catalizador que contiene un compuesto de rutenio y un compuesto de fosfina se produce para uso inmediato.

Efectos de la invención

De acuerdo con el procedimiento de producción de la presente invención, se puede producir un alcohol con alto rendimiento y alta eficacia catalítica mediante hidrogenación de una lactona o un éster de ácido carboxílico en fase líquida. El procedimiento de la presente invención se lleva a cabo en condiciones de relativamente baja presión y baja temperatura, y por tanto es un procedimiento de producción industrialmente útil. Además, se puede producir un alcohol ópticamente activo a partir de una lactona ópticamente activa o un éster de ácido carboxílico ópticamente activo con alto rendimiento.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

De aquí en adelante, se describirá con detalle la presente invención.

Como éster de ácido carboxílico que se usa como materia prima en la presente invención, se puede mencionar un éster de ácido carboxílico alifático, un éster de ácido carboxílico aromático. Este éster puede ser un éster derivado de un ácido monocarboxílico o puede ser un éster derivado de un ácido policarboxílico.

Como éster que se usa en la presente invención, se puede mencionar un éster alquílico tal como éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster butílico, éster hexílico, o éster octílico; un éster arílico tal como éster fenílico, éster bifenílico o éster naftílico; un éster aralquílico tal como éster bencílico o éster 1-fenetílico; de un ácido carboxílico que se describirá a continuación.

El ácido carboxílico alifático puede ser un ácido mono- o policarboxílico que tiene de 2 a 30 átomos de carbono, y ejemplos específicos del mismo incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido nonanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido laúrico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oléico, ácido oxálico, ácido propanodicarboxílico, ácido butanodicarboxílico, ácido hexanodicarboxílico, ácido sebácico, ácido acrílico.

Estos ácidos carboxílicos alifáticos pueden estar sustituidos con un sustituyente. Ejemplos del sustituyente incluyen un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo aralquilo, un grupo sililoxi, un grupo hidroxilo.

El grupo alquilo puede ser lineal, ramificado o cíclico. Ejemplos del mismo 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, un grupo n-octilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo.

El grupo alcoxi puede ser lineal, ramificado o cíclico. Ejemplos del mismo 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, un grupo ciclohexiloxi.

Como átomo de halógeno, se puede mencionar un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, y un átomo de yodo.

Ejemplos del grupo amino incluyen un grupo amino; un grupo mono- o dialquilamino tal como un grupo N-metilamino, un grupo N,N-dimetilamino, un grupo N,N-dietilamino, un grupo N,N-diisopropilamino, o un grupo N-ciclohexilamino; un grupo mono- o diarilamino tal como un grupo N-fenilamino, un grupo N,N-difenilamino, un grupo N-naftilamino, o un grupo N-naftil-N-fenilamino; un grupo mono- o diaralquilamino tal como un grupo N-bencilamino o un grupo N,N-dibencilamino; un grupo acilamino tal como un grupo formilamino, un grupo acetilamino, un grupo propionilamino, un grupo pivaloilamino, un grupo pentanoilamino, un grupo hexanoilamino, o un grupo benzoilamino; un grupo alcóxicarbonilamino tal como un grupo metoxycarbonilamino, un grupo etoxycarbonilamino, un grupo n-propoxycarbonilamino, un grupo n-butoxycarbonilamino, un grupo terc-butoxycarbonilamino, un grupo pentiloxycarbonilamino, o un grupo hexiloxycarbonilamino; un grupo ariloxycarbonilamino tal como un grupo feniloxycarbonilamino; un grupo aralquiloxycarbonilamino tal como un grupo benciloxycarbonilamino; un grupo sulfonilamino tal como un grupo bencenosulfonilamino, un grupo 4-nitrobencenosulfonilamino, un grupo 2-nitrobencenosulfonilamino, o un grupo p-toluensulfonilamino.

El grupo arilo puede ser un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo bifenilo o similares, y estos grupos arilo pueden estar sustituidos con tales grupo alquilo, grupo alcoxi, átomo de halógeno, grupo amino, tal y como se ha mencionado anteriormente.

El grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo monocíclico o un grupo heteroarilo de tipo anillo fusionado o policíclico con de 5 a 8 miembros, preferiblemente 5 o 6 miembros, que contiene cada uno, por ejemplo, de 2 a 15 átomos de carbono y al menos uno, preferiblemente de 1 a 3, heteroátomos tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, 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 quinoxalinilo, un grupo ftalazinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo naftiridinilo, un grupo cinolinilo, un grupo benzimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotiazolilo.

El grupo aralquilo puede ser un grupo bencilo, un grupo 1-fenetilo.

El grupo sililoxi puede ser, por ejemplo, un grupo trimetilsililoxi, un grupo t-butildimetilsililoxi, un grupo t-butildifenilsililoxi.

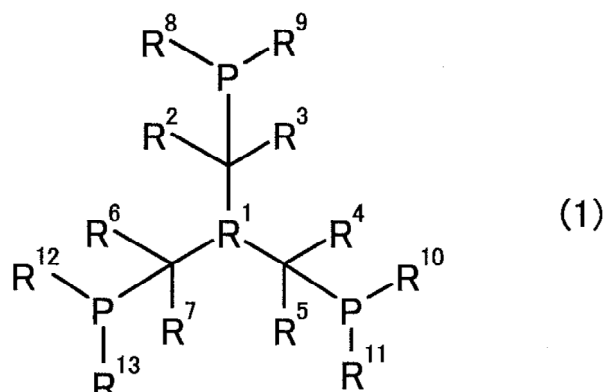
Ejemplos de ácido carboxílico aromático incluyen ácido benzoico, ácido naftalencarboxílico, ácido piridincarboxílico, ácido quinolincarboxílico, ácido furanocarboxílico, ácido tiofencarboxílico.

Estos ácidos carboxílicos aromáticos pueden estar sustituidos con tales grupo alquilo, grupo alcoxi, átomo de halógeno, grupo amino, grupo arilo, grupo heteroarilo, grupo aralquilo, grupo hidroxilo, tal y como se ha mencionado anteriormente.

5 Como lactona que se usa en la presente invención, se puede mencionar la β -lactona, γ -lactona, δ -lactona y similares, y estas lactonas pueden estar sustituidas con tales grupo alquilo, grupo alcoxi, átomo de halógeno, grupo amino, grupo arilo, grupo heteroarilo, grupo aralquilo, grupo hidroxilo, tal y como se ha mencionado anteriormente.

A continuación, se describirán el catalizador y el compuesto fosfina que se usan en la presente invención.

El compuesto fosfina que se usa en la presente invención es un compuesto de fosfina representado por la siguiente fórmula (1), y es un compuesto de fosfina que tienen una capacidad de coordinación tridentada (fosfina tridentada).



10 en la que R1 representa un espaciador; R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representa cada uno de modo independiente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo o un grupo heterocíclico; y R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ representa cada uno de modo independiente un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo o un grupo heterocíclico.

15 Como grupo alquilo representado por R² a R¹³ en el compuesto fosfina representado por la fórmula (1), se puede mencionar un grupo alquilo que tiene, por ejemplo, de 1 a 15 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, e incluso más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, que puede ser lineal, ramificado o cíclico.

20 Ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo 2-butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo 2-pentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 3-metilbutilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, un grupo n-hexilo, un grupo 2-hexilo, un grupo 3-hexilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 2-metilpentan-3-ilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo metilciclopentilo, un grupo metilciclohexilo.

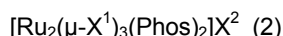
25 El grupo arilo representado por R² a R¹³ en el compuesto fosfina representado por la fórmula (1) puede ser, por ejemplo, un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo antrilo, un grupo fenantrilo, un grupo bifenilo. Estos grupos arilo pueden estar sustituidos con un sustituyente, y el sustituyente puede ser un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo arilo, un grupo heterocíclico o similares. Ejemplos específicos del sustituyente pueden incluir tal como aquellos mencionados anteriormente.

30 Como grupo heterocíclico en el compuesto fosfina representado por la fórmula (1), se puede mencionar un grupo heterocíclico alifático o aromático, y el grupo heterocíclico puede ser un grupo heterocíclico de tipo anillo fusionado, policíclico o monocíclico con de 5 a 8 miembros, preferiblemente 5 o 6 miembros, que contiene de 2 a 14 átomos de carbono, y al menos uno heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre como heteroátomo. Ejemplos específicos del grupo heterocíclico alifático incluyen, por ejemplo, un grupo 2-oxopirrolidilo, un grupo piperidino, un grupo piperazinilo, un grupo morfolino, un grupo tetrahidrofurilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo tetrahidrotienilo, y similares. Ejemplos específicos del grupo heterocíclico aromático incluyen, por ejemplo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, 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 quinoxalinilo, un grupo ftalazinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo naftiridinilo, un grupo cinolinilo, un grupo benzimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotiazolilo.

Como espaciador representado por R^1 en el compuesto fosfina representado por la fórmula (1), se puede mencionar un grupo alcanotriilo, un grupo cicloalcanotriilo, un grupo arenotriilo, un grupo que contiene un heteroátomo. El grupo alcanotriilo puede ser, por ejemplo, un grupo tal que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y ejemplos específicos incluyen un grupo metanotriilo, un grupo 1,1,1-etanotriilo, un grupo 1,1,2-etanotriilo, un grupo 1,1,1-propanotriilo, un grupo 1,1,2-propanotriilo, un grupo 1,2,3-propanotriilo. El grupo cicloalcanotriilo puede ser, por ejemplo, un grupo tal que tiene de 5 a 7 átomos de carbono, y ejemplos específicos incluyen un grupo 1,1,2-ciclopentanotriilo, un grupo 1,2,3-ciclopentanotriilo, un grupo 1,1,2-ciclohexanotriilo, un grupo 1,3,5-ciclohexanotriilo, un grupo 1,3,5-cicloheptanotriilo. El grupo arenotriilo puede ser, por ejemplo, un grupo tal que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, y ejemplos específicos incluyen un grupo 1,3,5-bencenotriilo, un grupo 1,3,4-bencenotriilo, un grupo 1,2,3-bencenotriilo, y similares. El grupo que contiene un heteroátomo puede ser boro (B), silicio (RSi), estaño (RSn), o fósforo (P). El grupo R en RSi y RSn puede ser, por ejemplo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono.

Ejemplos específicos del compuesto fosfina representado por la fórmula (1) incluyen 1,1,1-tris(dimetilfosfinometil)etano, 1,1,1-tris{bis(4-metoxifenil)fosfinometil}etano, 1,1,1-tris{bis(4-metilfenil)fosfinometil}etano, 1,1,1-tris(dietilfosfinometil)etano, 1,1,1-tris(diciclohexilfosfinometil)etano, 1,1,1-tris(difenilfosfinometil)etano, 1,1,1-tris(difenilfosfinometil)metano, 1,1,1-tris(difenilfosfinometil)propano, 1,1,1-tris(difenilfosfinometil)-2-metilpropano, 1,1,1-tris(difenilfosfinometil)butano, 1,1,1-tris(difenilfosfinometil)-2,2-dimetilpropano, 1,3,5-tris(difenilfosfinometil)ciclohexano, y similares, y los ejemplos preferidos incluyen 1,1,1-tris(difenilfosfinometil)etano, 1,1,1-tris{bis(4-metoxifenil)fosfinometil}etano, 1,1,1-tris{bis(4-metilfenil)fosfinometil}etano, 1,1,1-tris(difenilfosfinometil)-2,2-dimetilpropano, 1,1,1-tris(difenilfosfinometil)metano. Estos compuestos fosfina pueden ser usados directamente en la reacción, o se pueden transformar primero en compuestos fosfina-borano estables y ser usados después.

Como catalizador que contiene rutenio y el compuesto fosfina representado por la fórmula (1) que se puede usar en la presente invención, se puede mencionar un complejo representado por la siguiente fórmula (2).



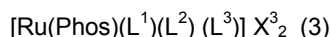
en la que X^1 representa un átomo de halógeno; X^2 representa un contraanión; y Phos representa el compuesto fosfina representado por la fórmula (1).

Ejemplos específicos del contraanión (X^2 en la fórmula) del complejo representado por la fórmula (2) incluyen Cl, Br, I, I_3 , ClO_4 , PF_6 , BPh_4 , $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$, BF_4 , CF_3SO_3 , y los ejemplos preferidos son Cl y BPh_4 .

El complejo (2) se puede usar después de preparar por separado el complejo y aislarlo después, o puede prepararse *in situ* en el sistema para su uso inmediato y después usarlo directamente. El complejo se puede obtener mediante, por ejemplo, un procedimiento descrito en la literatura (Venanzi, y col., *Inorg. Chem.*, 1988, 27, 604-610). Esto es, se hace reaccionar $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$ con, por ejemplo, tris-1,1,1-(difenilfosfinometil)etano (de aquí en adelante, denominado triphos) como compuesto fosfina, y de este modo se obtiene $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$. Además, el complejo se puede obtener también sometiendo $[\text{Ru}(\text{benceno})\text{Cl}_2]_2$, en lugar de $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$, a la acción del triphos.

El resto contraanión (X^2 en la fórmula (2)) del complejo (2) obtenido tal y como se ha descrito anteriormente, se puede intercambiar con un contraanión correspondiente haciendo reaccionar el complejo con una sal inorgánica tal como NaClO_4 , NaPF_6 , NaBPh_4 , $\text{NaB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$, NaBF_4 o NaOTf .

Como catalizador que contiene rutenio y el compuesto fosfina representado por la fórmula (1) que se puede usar en la presente invención, se puede mencionar un complejo representado por la siguiente fórmula (3).



en la que L^1 , L^2 y L^3 , que pueden estar presentes por separado o unidos entre sí, representan cada uno un ligando o un disolvente de coordinación; X^3 representa un contraanión; y Phos representa el compuesto fosfina representado por la fórmula (1) anterior.

El ligando (L^1 , L^2 y L^3 en la fórmula (3)) del complejo representado por la fórmula (3) puede ser un compuesto de fosfina, un compuesto de amina o similares, y los ejemplos preferidos incluyen trifenilfosfina, 2-mercaptopiridina, 2-piridinona, 2-aminometilpiridina y similares.

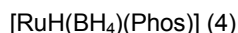
Ejemplos del disolvente de coordinación (L^1 , L^2 y L^3 en la fórmula (3)) del complejo representado por la fórmula (3) incluyen alcoholes, éteres, agua, sulfóxidos y amidas y, preferiblemente, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida.

Ejemplos específicos del contraanión (X^3 en la fórmula (3)) del complejo representado por la fórmula (3) incluyen C_{10}I_4 , PF_6 , BPh_4 , $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$, BF_4 , CF_3SO_3 y, preferiblemente, BF_4 y CF_3SO_3 .

El complejo (3) se puede usar después de preparar por separado el complejo y aislarlo después, o se puede preparar *in situ* en el sistema para su uso inmediato y después usarlo directamente. El complejo se puede obtener

mediante, por ejemplo, un procedimiento descrito en la literatura (Venanzi, y col., *Inorg. Chem.*, 1988, 27, 604-610). Esto es, por ejemplo, el $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$ mencionado anteriormente y 4 equivalentes de trifluorometanosulfonato de plata se calientan con agitación en un disolvente acetonitrilo, y de este modo se obtiene $[\text{Ru}(\text{triphos})(\text{MeCN})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$.

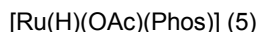
- 5 Como catalizador que contiene rutenio y el compuesto fosfina representado por la fórmula (1) que se puede usar en la presente invención, se puede mencionar un complejo representado por la siguiente fórmula (4).



en la que Phos representa el compuesto fosfina representado por la fórmula (1).

- 10 El complejo representado por la fórmula (4) se puede usar después de preparar por separado el complejo y aislarlo después, o se puede preparar *in situ* en el sistema para su uso inmediato y después usarlo directamente. El complejo se puede obtener mediante, por ejemplo, un procedimiento descrito en la literatura (Venanzi, y col., *Inorg. Chem.*, 1987, 26, 2692-2695). Esto es, se obtiene $[\text{RuH}(\text{BH}_4)(\text{triphos})]$ mediante, por ejemplo, agitación del $[\text{Ru}(\text{triphos})(\text{NCMe})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ mencionado anteriormente y una cantidad en exceso de borohidruro sódico en un disolvente metanol.

- 15 Como otro catalizador que contiene rutenio y el compuesto fosfina representado por la fórmula (1) que se puede usar en la presente invención, se puede mencionar un complejo representado por la siguiente fórmula (5).



en la que Ac representa un grupo acetilo; y Phos representa el compuesto fosfina representado por la fórmula (1).

- 20 El complejo representado por la fórmula (5) se puede usar después de preparar por separado el complejo y aislarlo después, o se puede preparar *in situ* en el sistema para su uso inmediato y después usarlo directamente. El complejo se puede obtener mediante, por ejemplo, un procedimiento descrito en la literatura (Dyson, y col., *Inorg. Chem.*, 2008, 47, 381-390). Esto es, por ejemplo, se obtiene $[\text{Ru}(\text{H})(\text{OAc})(\text{triphos})]$ mediante agitación del $[\text{Ru}(\text{H})(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_3]$ y un compuesto trifosfina tridentado (triphos) en un disolvente tolueno.

- 25 La cantidad que se usa del complejo puede variar dependiendo del sustrato de hidrogenación, las condiciones de reacción, el tipo de catalizador, si bien la cantidad que se usa típicamente, en términos de la relación molar de rutenio metal con respecto al sustrato de hidrogenación, está en el intervalo del 0,001 % molar al 1,0 % molar, y preferiblemente del 0,01 % molar al 0,25 % molar.

- 30 El procedimiento de producción de la presente invención se puede llevar a cabo adecuadamente sin disolvente o en un disolvente, si bien es preferible el uso de un disolvente. Como disolvente que se puede usar, se prefiere un disolvente capaz de redissolver el sustrato y el complejo, y se usa un único disolvente o una mezcla de disolventes. Ejemplos específicos incluyen hidrocarburos aromáticos tal como tolueno y xileno; hidrocarburos alifáticos tal como hexano y heptano; hidrocarburos halogenados tal como cloruro de metileno y clorobenceno; éteres tal como éter dietílico, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; alcoholes tal como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol y 2-butanol; polioles tal como etilén glicol, propilén glicol, 1,2-propanodiol y glicerina; ésteres tal como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de butilo; nitrilos tal como acetonitrilo; amidas tal como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; aminas tal como piridina y trietilamina. Entre estos, son preferibles disolventes únicos o mezclados que contienen al menos uno o más alcoholes, en otras palabras, disolventes de alcohol. Particularmente preferidos son el metanol, el n-butanol y el isopropanol. La cantidad que se usa del disolvente se puede seleccionar apropiadamente de acuerdo con las condiciones de reacción, si bien la cantidad que se usa puede ser de 0,01 mol/l a 1000 mol/l, y preferiblemente de 1,0 mol/l a 10,0 mol/l, basado en las materias primas.

- 40 De acuerdo con una realización ilustrativa adecuada del procedimiento de producción de la presente invención, el procedimiento se puede llevar a cabo añadiendo un aditivo al sistema de reacción, y de este modo la reducción con hidrógeno procede en condiciones suaves. Ejemplos del aditivo pueden incluir una base, un ácido y/o un agente reductor y, preferiblemente, una base y/o un agente reductor.

- 45 De acuerdo con la realización ilustrativa adecuada del procedimiento de producción de la presente invención, la base que se puede usar para ser añadida al sistema de reacción, puede ser un compuesto básico orgánico o un compuesto básico inorgánico.

- 50 Ejemplos específicos del compuesto básico orgánico que se usa en la presente invención incluyen aminas tal como trietilamina, diisopropilamina, N,N-dimetilanilina, piperidina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, tri-n-butilamina y N-metilmorfolina. Compuestos particularmente preferidos entre estos son trietilamina, etilidiisopropilamina.

Ejemplos del compuesto básico inorgánico incluyen compuestos de metales alcalinos tal como carbonatos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, alcóxidos de metales alcalinos, y boratos de metales alcalinos.

5 Ejemplos específicos del compuesto básico inorgánico que se usa en la presente invención incluyen carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de litio y carbonato de cesio; hidróxidos de metales alcalinos tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio; alcóxidos de metales alcalinos tal como metóxido de sodio, t-butoxido de sodio, metóxido de potasio, t-butoxido de potasio, metóxido de litio, y t-butoxido de litio; boratos de metales alcalinos tal como tetrafenilborato de sodio y tetrafenilborato de litio. Compuestos particularmente preferidos entre estos son el metóxido de sodio, el t-butoxido de sodio, el metóxido de litio, el t-butoxido de litio.

10 La cantidad de uso del compuesto básico que se usa en la presente invención se puede seleccionar apropiadamente de acuerdo con el complejo de rutenio usado, las condiciones de reacción o similares, si bien la cantidad que se usa es típicamente de 0,1 equivalentes a 1000 equivalentes, y preferiblemente de 1 equivalente a 100 equivalentes, basado en el complejo de rutenio.

El compuesto básico se puede añadir directamente al sistema de reacción, o se puede añadir también al sistema de reacción en forma de una solución preparada de antemano mediante disolución del compuesto básico en un disolvente de reacción.

15 De acuerdo con la realización ilustrativa adecuada del procedimiento de producción de la presente invención, el ácido que se puede usar para ser añadido al sistema de reacción, puede ser un ácido inorgánico o un ácido orgánico.

20 Ejemplos específicos del ácido inorgánico incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico. Ejemplos específicos del ácido orgánico incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico.

La cantidad de uso del compuesto ácido que se usa en la presente invención se puede seleccionar apropiadamente de acuerdo con el complejo de rutenio usado, las condiciones de reacción o similares, si bien la cantidad que se usa es típicamente de 0,1 equivalentes a 1000 equivalentes, y preferiblemente de 1 equivalente a 100 equivalentes.

25 El compuesto ácido se puede añadir directamente al sistema de reacción, o se puede añadir también al sistema de reacción en forma de una solución preparada de antemano mediante disolución del compuesto ácido en un disolvente de reacción.

Como agente reductor que se puede usar en la presente invención, se puede mencionar Zn, $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, LiAlH_4 , $\text{LiAlH}(\text{O}i\text{Bu}-t)_3$, NaAlH_4 , LiAlHET_3 , $\text{LiHB}(\text{Et})_3$.

30 De acuerdo con la presente invención, la temperatura de reacción empleada en el momento de efectuar la reducción con hidrógeno es de 30 °C a 150 °C y, preferiblemente, de 40 °C a 120 °C. Si la temperatura de reacción es demasiado baja, pueden quedar grandes cantidades de materias primas sin reaccionar, y si la temperatura de reacción es demasiado alta, puede ocurrir la descomposición de las materias primas o el catalizador, lo cual no es preferible.

35 De acuerdo con la presente invención, la presión de hidrógeno empleada en el momento de efectuar la reacción de hidrogenación es de 0,1 MPa a 5,0 MPa, preferiblemente de 1,0 MPa a 5,0 MPa, y más preferiblemente de 1,0 MPa a 4,0 MPa.

Con respecto al tiempo de reacción, se puede obtener una velocidad de conversión de las materias primas suficientemente alta con aproximadamente de 3 horas a 20 horas.

40 Una vez completada la reacción, los alcoholes deseados se pueden obtener adoptando procedimientos de purificación convencionalmente usados tal como extracción, filtración, cristalización, destilación y diversos procedimientos cromatográficos, bien por separado o bien en combinaciones apropiadas.

[Ejemplos] (* no de acuerdo con la invención)

45 De aquí en adelante, la presente invención se describirá con detalle por medio de Ejemplos, pero la presente invención no se pretende en absoluto limitarla mediante estos Ejemplos. Los aparatos usados en la medición de las propiedades en los diversos Ejemplos son los siguientes.

RMN: NMR A-400 fabricado por JEOL, Ltd.

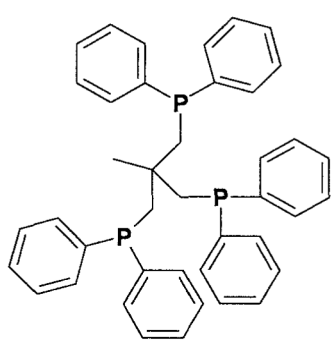
Cromatografía de gases: 5890-II fabricado por Shimadzu Corp.

ZB-WAX (Phenomenex) 30 m (longitud) x 0,25 mm (D.I.), 0,25 µm (espesor)

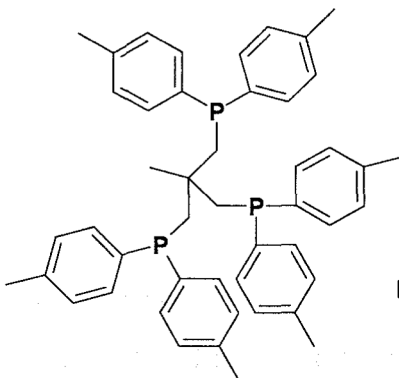
50 Cromatografía líquida de alta resolución: JASCO GULLIVER SERIES fabricado por JASCO Corp.

Inertsil ODS-3V (GL Science) 25 µm x 4,6 x 250 mm

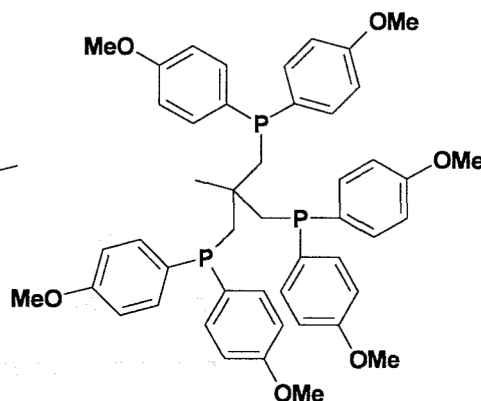
Además, el triphos [1,1,1-tris(difenilfosfinometil)etano], el triphos-Tol [1,1,1-tris{bis(4-metilfenil)fosfinometil}etano], el triphos-An [1,1,1-tris{bis(4-metoxifenil)fosfinometil}etano], el tBu-triphos [1,1,1-tris(difenilfosfinometil)-2,2-dimetilpropano], y el H-triphos [1,1,1-tris(difenilfosfinometil)metano] en los Ejemplos son los que siguen a continuación. El triphos-Tol (*Journal of Organometallic Chemistry*, 1994, 468(1-2), 149-163), el tButriphos (*Tetrahedron*, 2007, 63, 4450-4458), y el H-triphos (*Chem. Ber.*, 1994, 127, 501-506) se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en la literatura.



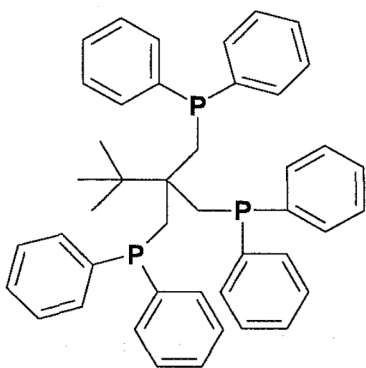
triphos



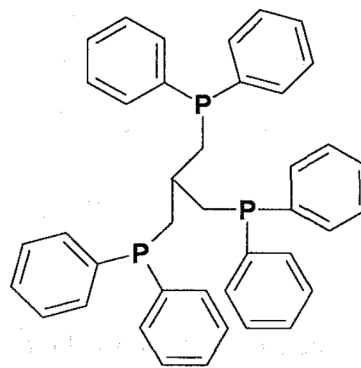
triphos-Tol



triphos-An



tBu-triphos



H-triphos

Síntesis de triphos-An-3BH₃ [1,1,1-tris{bis(4-metoxifenil)fosfinometil}etano·3BH₃]

En atmósfera de nitrógeno se añadieron terc-butóxido de potasio (1,98 g) y dimetilsulfóxido (22 ml) a un matraz de tres bocas de 200 ml, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota (4-MeO-C₆H₄)₂ HP (4,34 g) disuelto en dimetilsulfóxido (7 ml) a la misma, y la mezcla resultante se agitó durante una hora. Posteriormente, se añadió gota a gota 1,3-dicloro-2-(clorometil)-2-metilpropano (fabricado por Sigma Aldrich Company) (773 mg) a la misma, y la mezcla resultante se agitó a una temperatura del baño de 130 °C durante 2 horas. Tras añadir éter dietílico (55 ml), la mezcla se enfrió con hielo, y se añadió agua destilada desgasificada (55 ml) a la mezcla. La mezcla se repartió en una fase acuosa y una fase orgánica, y después la fase acuosa se extrajo tres veces con 44 ml de éter dietílico. La fase orgánica y los extractos de éter dietílico se combinaron, y el líquido combinado se lavó con agua destilada desgasificada y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto secado se filtró a través de un filtro de vidrio en atmósfera de nitrógeno, y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. Se añadió tetrahidrofurano (17,6 ml) al residuo, y se añadió gota a gota una disolución de BH₃-tetrahidrofurano (19,7 ml) al mismo con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante una hora. El líquido de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico, posteriormente se añadió acetato de etilo (20 ml) al mismo, y la mezcla resultante se agitó. La mezcla se repartió en una fase acuosa y una fase orgánica, y después la fase acuosa se extrajo dos veces con 20 ml de acetato de etilo. La fase orgánica y los extractos de acetato de etilo se combinaron, y el líquido combinado se lavó con agua y con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto secado se filtró, el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, y después el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice.

1,1,1-tris[bis(4-metoxifenil)fosfinometil]etano 3BH_3 1,70 g (rendimiento 45,5 %)

^1H RMN (CDCl_3): 7,55 dd (12H), 6,91 d (12H), 3,81 (18H), 2,77 d (6H), 1,55 ancho (9H), 0,77 s (3H)

^{31}P [1H] RMN (CD_2Cl_2) referencia externa H_3PO_4 : 5,74 s

- 5 Se sintetizaron $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$, $[\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3(\text{triphos})](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (*Inorganic Chemistry*, 1988, 27, 604-610), $[\text{Ru}(\text{H})(\text{BH}_4)(\text{triphos})]$ (*Inorganic Chemistry*, 1987, 26, 2692-2695), y $[\text{Ru}(\text{H})(\text{OAc})(\text{triphos})]$ (*Inorganic Chemistry*, 2008, 47, 381-390) de acuerdo con los documentos previamente citados.

Síntesis de $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$

- 10 En atmósfera de argón se disolvió triphos (1,22 g) mediante calentamiento en 10 ml de tolueno, se añadió gota a gota a una suspensión de $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ (960 mg) en 40 ml de tolueno a temperatura ambiente. La mezcla se calentó y se agitó a 80 °C durante una hora, y a 90 °C durante 14 horas. El líquido de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y después los cristales precipitados se recogieron mediante filtración con succión en atmósfera de argón, y se lavaron con 10 ml de tolueno y 10 ml de éter dietílico.

$[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$: 1,24 g (rendimiento 80 %)

^1H RMN (CDCl_3): 7,40 t ancho (24H), 7,18 t (12H), 6,85 (24H), 2,24 s ancho (12H), 1,58 q ancho (6H)

- 15 ^{31}P [1H] RMN (CDCl_3) referencia externa H_3PO_4 : 36,00 s

Síntesis de $[\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3(\text{triphos})](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$

- 20 En atmósfera de argón, se añadió $\text{Ag}(\text{CF}_3\text{SO}_3)$ (280 mg) a una solución de $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$ (420 mg) en 20 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente, y la suspensión de reacción resultante se calentó y se agitó a reflujo durante 6 horas. El líquido de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, posteriormente se filtró una sal precipitada en el mismo a través de Celite en atmósfera de argón, y el filtrado se concentró hasta sequedad del sólido. Se añadieron 5 ml de acetonitrilo y 30 ml de tolueno al mismo, y la mezcla se filtró a través de Celite en atmósfera de argón para retirar cualquier materia insoluble. Mientras se agitaba el filtrado a temperatura ambiente, se añadieron gota a gota 10 ml de éter dietílico al filtrado, y la mezcla se agitó después durante 14 horas. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración con succión en atmósfera de argón, y se lavaron con 5 ml de tolueno y 10 ml de éter dietílico.

$[\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3(\text{triphos})](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ 280 mg (rendimiento 92 %)

^1H RMN (CD_2Cl_2): 7,30 m (30H), 2,52 s ancho (3H), 2,34 s (9H), 1,71 q ancho (3H)

^{31}P [1H] RMN (CD_2Cl_2) referencia externa H_3PO_4 : 26,60 s

Síntesis de $[\text{Ru}(\text{H})(\text{BH}_4)(\text{triphos})]$

- 30 En atmósfera de argón, se añadió NaBH_4 (220 mg) lentamente a una solución de $[\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3(\text{triphos})](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (840 mg) en 10 ml de metanol a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración con succión en atmósfera de argón, y se lavaron con 20 ml de metanol frío y 20 ml de éter dietílico.

$[\text{Ru}(\text{H})(\text{BH}_4)(\text{triphos})]$ 360 mg (rendimiento 65 %)

- 35 ^1H RMN (CD_2Cl_2 , -70grad.): 7,50 t ancho (4H), 7,23 t ancho (4H), 7,10 m (6H), 6,23 m (16H), 5,15 s ancho (2H), 2,20 m (6H), 1,60 s ancho (3H)

^{31}P [1H] RMN (CD_2Cl_2) referencia externa H_3PO_4 : 58,1 d ($J_{\text{PP}} = 19\text{Hz}$, 2P), 14, 83 t ($J_{\text{PP}} = 19\text{Hz}$, 1P)

Síntesis de $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos-Tol})_2]\text{Cl}$

- 40 En atmósfera de argón, se disolvió triphos-Tol (28,4 mg) mediante calentamiento en 2 ml de tolueno, se añadió gota a gota a una suspensión de $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ (19,4 mg) en 1 ml de tolueno a 80 °C. La mezcla se calentó y se agitó a la misma temperatura durante una hora, y a 90 °C durante 14 horas. El líquido de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y después los cristales precipitados se recogieron mediante filtración con succión en atmósfera de argón, y se lavaron con 1 ml de tolueno y 1 ml de éter dietílico.

$[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos-Tol})_2]\text{Cl}$ 22,2 mg (rendimiento 63 %)

- 45 ^1H RMN (CD_2Cl_2): 7,30 d ancho (24H), 6,70 d (24H), 2,53 s ancho (12H), 2,27 s (24H), 1,54 q ancho (6H)

^{31}P [1H] RMN (CDCl_3) referencia externa H_3PO_4 : 32,65 s

Síntesis de $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{tBu-triphos})_2]\text{Cl}$

En atmósfera de argón, se disolvió tBu-triphos (66,6 mg) mediante calentamiento en 4 ml de tolueno, se añadió gota a gota a una suspensión de $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ (48,4 mg) en 2 ml de tolueno a 80 °C. La mezcla se calentó y se agitó a la misma temperatura durante una hora, y a 90 °C durante 14 horas. El líquido de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y después los cristales precipitados se recogieron mediante filtración con succión en atmósfera de argón, y se lavaron con 1 ml de tolueno y 1 ml de éter dietílico.

$[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{tBu-triphos})_2]\text{Cl}$: 42,3 mg (rendimiento 50 %)

^1H RMN (CD_2Cl_2): 7,44 t ancho (24H), 7,21 t (12H), 6,93 t (24H), 2,39 s ancho (12H), 1,08 s (18H)

^{31}P RMN (CD_2Cl_2) referencia externa H_3PO_4 : 32,60 s

Ejemplo 1Hidrogenación de DL-mandelato de metilo

Se añadieron DL-mandelato de metilo (1,04 g), $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$ (3,0 mg), terc-butoxido de potasio (4,0 mg) y 2,5 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 15 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1-fenil-1,2-etanodiol con un rendimiento del 97,4 %.

Ejemplo 2Hidrogenación de DL-lactato de metilo

Se añadieron $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$ (4,0 mg), terc-butoxido de potasio (5,5 mg), y 1,6 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esta solución y DL-lactato de metilo (0,85 g) disuelto en 2,0 ml de metanol se añadieron a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 15 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1,2-propanodiol con un rendimiento del 99,9 % o más.

Ejemplo 3Hidrogenación de DL-lactato de metilo

Se añadieron DL-lactato de metilo (3,21 g), $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$ (3,0 mg), terc-butoxido de potasio (5,5 mg) y 9,6 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 120 °C durante 16 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1,2-propanodiol con un rendimiento del 88,5 %.

Ejemplo 4Hidrogenación de DL-lactato de metilo

Se añadieron $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$ (5,0 mg), terc-butoxido de litio (1,6 mg) y 1,0 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a una temperatura externa de 80 °C durante 1 hora. Tras enfriar, el autoclave se purgó con hidrógeno, y se añadió DL-lactato de metilo (1,06 g) disuelto en 2,2 ml de metanol al mismo en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 15 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1,2-propanodiol con un rendimiento del 99,9 % o más.

Ejemplo 5Hidrogenación de DL-lactato de metilo

Se añadieron $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$ (5,0 mg), tetrafenilborato de sodio (14,0 mg), DL-lactato de metilo (1,04 g), y 3,0 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 13 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó

mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1,2-propanodiol con un rendimiento del 73,5 %.

Ejemplo 6

1

5 Hidrogenación de DL-lactato de metilo

Se añadieron DL-lactato de metilo (0,64 g), $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$ (3,0 mg), terc-butóxido de potasio (5,5 mg), y 1,9 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 2,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 120 °C durante 16 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1,2-propanodiol con un rendimiento del 67,1 %.

Ejemplo 7

Hidrogenación de DL-lactato de metilo

15 Se añadieron $[\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3(\text{triphos})](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (11, 5 mg), DL-lactato de metilo (2,10 g), y 6,2 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 14 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1,2-propanodiol con un rendimiento del 99,9 % o más.

Ejemplo 8

20 Hidrogenación de DL-lactato de metilo

Se añadieron $[\text{Ru}(\text{H})(\text{BH}_4)(\text{triphos})]$ (7,4 mg), trietilamina (72,6 mg), DL-lactato de metilo (2,10 g), y 6,2 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esta solución se transfirió a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de nitrógeno. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 80 °C durante 13 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1, 2-propanodiol con un rendimiento del 98,2 %.

Ejemplo 9

Hidrogenación de hidroxiisobutirato de metilo

30 Se añadieron $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$ (8,2 mg), terc-butóxido de potasio (18,4 mg), hidroxiisobutirato de metilo (0,48 g), y 1, 9 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esta solución se transfirió a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 13 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 2-metil-1,2-propanodiol con un rendimiento del 90,4 %.

Ejemplo 10

Hidrogenación de γ -butirolactona

40 Se añadieron $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$ (3,0 mg), terc-butóxido de potasio (5,5 mg), y 1,5 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Esta solución y γ -butirolactona (0,11 g) se añadieron a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de nitrógeno. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 13 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1, 4-butanodiol con un rendimiento del 69,0 %.

Ejemplo 11

Hidrogenación de α -metil- γ -butirolactona

50 Se añadieron $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$ (3,0 mg), terc-butóxido de potasio (5,5 mg), y 1, 5 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Esta solución y α -metil- γ -butirolactona (0,12 g) se añadieron a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en

su interior, en atmósfera de nitrógeno. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 13 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1,4-pentanodiol con un rendimiento del 39,7 %.

5 Ejemplo 12

Hidrogenación de benzoato de metilo

Se añadieron $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$ (10,0 mg), terc-butóxido de potasio (13,1 mg), y 2, 6 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Esta solución y benzoato de metilo (0,54 g) se añadieron a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de nitrógeno. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 15 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido alcohol bencílico con un rendimiento del 54,1 %.

Ejemplo 13

15 Hidrogenación de 3-fenilpropionato de metilo

Se añadieron $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$ (10,0 mg), terc-butóxido de litio (13,1 mg), y 1, 6 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Esta solución, y 3-fenilpropionato de metilo (0,65 g) disuelto en 1,0 ml de metanol se añadieron a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 14 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 3-fenil-1-propanol con un rendimiento del 68,2 %.

Ejemplo 14

Hidrogenación de 3-fenilpropionato de metilo

Se añadieron $[\text{Ru}_2(\mu\text{Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$ (10,0 mg), metóxido de litio al 10% (60,8 mg), y 1, 0 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Esta solución, y 3-fenilpropionato de metilo (0,66 g) disuelto en 1,6 ml de metanol se añadieron a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 15 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 3-fenil-1-propanol con un rendimiento del 62,1 %.

Ejemplo 15

Hidrogenación de 3-fenilpropionato de metilo

Se añadieron $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$ (10,0 mg), metóxido de potasio al 30% (37,4 mg), y 1,0 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Esta solución, y 3-fenilpropionato de metilo (0,66 g) disuelto en 1,6 ml de metanol se añadieron a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 15 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 3-fenil-1-propanol con un rendimiento del 59,4 %.

Ejemplo 16

Hidrogenación de 3-fenilpropionato de metilo

Se añadieron $[\text{Ru}(\text{H})(\text{BH}_4)(\text{triphos})]\text{Cl}$ (7,4 g), terc-butóxido de litio (24,0 mg), y 1, 6 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Esta solución y 3-fenilpropionato de metilo (0,66 g) disuelto en 1,6 ml de metanol se añadieron a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 15 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 3-fenil-1-propanol con un rendimiento del 34,4 %.

50 Ejemplo 17

Hidrogenación de 3-fenilpropionato de metilo

Se añadieron $[\text{Ru}(\text{H})(\text{BH}_4)(\text{triphos})]$ (14,8 mg), trietilamina (36,3 mg), y 2,0 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Esta solución, y 3-fenilpropionato de metilo (1,31 g) disuelto en 3,2 ml de metanol se añadieron a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 15 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó, y se encontró que se había obtenido 3-fenil-1-propanol con un rendimiento del 17,4 %.

Ejemplo 18

Hidrogenación de 3-fenilpropionato de etilo

Se añadieron $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$ (10,0 mg), una solución en metanol de metóxido de litio al 10% (60,8 mg), y 1,6 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Esta solución, y 3-fenilpropionato de etilo (0,71 g) disuelto en 1,0 ml de metanol se añadieron a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 15 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 3-fenil-1-propanol con un rendimiento del 20,5 %.

Ejemplo 19

Hidrogenación de cinamato de metilo

Se añadieron $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$ (10,0 mg), una solución en metanol de metóxido de litio al 10% (60,8 mg), y 1,6 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Esta solución, y cinamato de metilo (0,65 g) disuelto en 1,0 ml de metanol se añadieron a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 15 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 3-fenil-1-propanol con un rendimiento del 27,5 %.

Ejemplo 20

Hidrogenación de éster metílico de fenilalanina

Se añadieron $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$ (3,0 mg), terc-butóxido de potasio (5,5 mg), y 2,0 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Esta solución, y éster metílico de fenilalanina (0,22 g) suspendido en 2,0 ml de metanol se añadieron a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 16 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución, y se encontró que se había obtenido fenilalaninol con un rendimiento del 7,4 %.

Ejemplo 21

Hidrogenación de éster metílico de N-Boc-fenilalanina

Se añadieron $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$ (3,0 mg), terc-butóxido de potasio (5,5 mg), y 2,0 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Esta solución, y éster metílico de N-Boc-fenilalanina (0,34 g) suspendido en 1,0 ml de metanol se añadieron a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 16 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución, y se encontró que se había obtenido N-Boc-fenilalaninol con un rendimiento del 19,3 %.

Ejemplo 22

Hidrogenación de éster metílico de N-benzoil-fenilalanina

Se añadieron $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$ (3,0 mg), terc-butóxido de potasio (5,5 mg), y 2,0 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Esta solución, y éster metílico de N-benzoil-fenilalanina (0,35 g) suspendido en 1,0 ml de metanol se añadieron a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 16 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución, y se encontró que se había obtenido N-benzoilfenilalaninol con un rendimiento del 37,7 %.

Ejemplo 23Hidrogenación de 3-hidroxibutanoato de metilo

Se añadieron $[\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3(\text{triphos})](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (11, 5 mg), 3-hidroxibutanoato de metilo (0, 47 g), y 1,5 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esta solución se transfirió a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 120 °C durante 13 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1, 3-butanodiol con un rendimiento del 44,5 %.

Ejemplo 24Hidrogenación de DL-malato de dimetilo

Se añadieron $[\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3(\text{triphos})](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (11,5 mg), DL-malato de dimetilo (0,16 g), y 1,0 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esta solución se transfirió a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 14 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1,2,4-butanotriol con un rendimiento del 99,9 % o más.

Ejemplo 25Hidrogenación de DL-malato de dimetilo

Se añadieron $[\text{Ru}(\text{H})(\text{BH}_4)(\text{triphos})]$ (7,4 mg), DL-malato de dimetilo (0,16 g), y 1,0 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Este líquido se transfirió a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 14 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1,2,4-butanotriol con un rendimiento del 99,9 % o más.

Ejemplo 26Hidrogenación de DL-malato de dimetilo

Se añadieron $[\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3(\text{triphos})](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (11, 5 mg), DL-malato de dimetilo (0,65 g), y 1,0 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Este líquido se transfirió a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 14 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1,2,4-butanotriol con un rendimiento del 30,6 %, β -hidroxi- γ -butirolactona con un rendimiento del 42,3 %, y 3,4-dihidroxibutanoato de metilo con un rendimiento del 21,4 %.

Ejemplo 27Hidrogenación de D-(+)-lactato de metilo

Se añadieron $[\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_3(\text{triphos})_2]\text{Cl}$ (8,4 mg), terc-butóxido de potasio (18,6 mg), y D-(+)-lactato de metilo (pureza óptica: 99,2 % ee) (0,85 g) a un autoclave de 100 ml equipado con un tubo interior de vidrio, y el autoclave se purgó con hidrógeno. Se añadieron 3,0 ml de metanol al mismo en atmósfera de argón, el autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 12 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido (2R) -1, 2-propanodiol con un rendimiento del 99, 9 % o más. El producto se indujo después a una forma bis-benzoato y se analizó y, como resultado, se encontró que la pureza óptica era del 93,6 % ee.

Ejemplo 28Hidrogenación de D-(+)-lactato de metilo

Se añadieron $[\text{Ru}(\text{H})(\text{BH}_4)(\text{triphos})]$ (7,4 mg), terc-butóxido de litio (2,4 mg), y 3,1 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Este líquido y D-(+)-lactato de metilo (pureza óptica: 99,2 % ee) (1,04 g) se añadieron a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador

dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 70 °C durante 14 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido (2R)-1,2-propanodiol con un rendimiento del 97,1 %. El producto se indujo después a una forma bis-benzoato y se analizó y, como resultado, se encontró que la pureza óptica era del 91,5 % ee.

Ejemplo 29

Hidrogenación de D-(+)-lactato de metilo

Se añadieron [Ru(H)(BH₃)(triphos)] (7,4 mg), terc-butóxido de litio (8,0 mg), y 3,1 ml de metanol a un tubo Schlenk de 20 ml en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Este líquido y D-(+)-lactato de metilo (pureza óptica: 99,2 % ee) (1,04 g) se añadieron a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 4,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 70 °C durante 14 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido (2R)-1,2-propanodiol con un rendimiento del 73,8 %. El producto se indujo después a una forma bis-benzoato y se analizó y, como resultado, se encontró que la pureza óptica era del 93,5 % ee.

Ejemplo 30

Hidrogenación de DL-mandelato de metilo (*)

Se añadieron DL-mandelato de metilo (332,3 mg), [RuCl₂(p-cimeno)]₂ (3,1 mg), 1,1,1-tris(difenilfosfinometil)etano (6,2 mg), terc-butóxido de potasio (10,6 mg) y 3 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 3,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 110 °C durante 14 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1-fenil-1,2-etanodiol con un rendimiento del 99,9 % o más.

Ejemplo 31

Hidrogenación de DL-mandelato de metilo (*)

Se añadieron DL-mandelato de metilo (332,3 mg), [Ru(cod)Cl₂]_n (2,8 mg), 1,1,1-tris(difenilfosfinometil)etano (6,2 mg), terc-butóxido de potasio (10,6 mg) y 3 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 3,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 110 °C durante 14 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1-fenil-1,2-etanodiol con un rendimiento del 99,9 % o más.

Ejemplo 32

Hidrogenación de DL-mandelato de metilo (*)

Se añadieron DL-mandelato de metilo (332,3 mg), [RuCl₂(benceno)]₂ (2,5 mg), 1,1,1-tris(difenilfosfinometil)etano (6,2 mg), terc-butóxido de potasio (10,6 mg) y 3 ml de metanol (* no de acuerdo con la invención) en un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de argón. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 3,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 110 °C durante 14 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1-fenil-1,2-etanodiol con un rendimiento del 26,5 %.

Ejemplo 33

Hidrogenación de DL-lactato de metilo

Se añadieron DL-lactato de metilo (1,04 g), [Ru₂(μ-Cl)₃(triphos-Tol)₂]Cl (8,8 mg), terc-butóxido de potasio (17,9 mg), y 3,0 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de nitrógeno. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 5,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 15 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1, 2-propanodiol con un rendimiento del 98,4 %.

Ejemplo 34

Hidrogenación de DL-lactato de metilo

Se añadieron DL-lactato de metilo (1,04 g), [Ru₂(μ-Cl)₃(tBu-triphos)₂]Cl (8,4 mg), terc-butóxido de potasio (17,9 mg), y 3,0 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de

nitrógeno. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 5,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 15 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1, 2-propanodiol con un rendimiento del 90,6 %.

5 Ejemplo 35

Hidrogenación de DL-lactato de metilo

Se añadieron DL-lactato de metilo (1,04 g), [Ru(H)(OAc)(triphos)] (7,9 mg), y 3, 0 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de nitrógeno. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 5,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 15 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1,2-propanodiol con un rendimiento del 99,9 % o más.

Ejemplo 36

Hidrogenación de DL-lactato de metilo

Se añadieron DL-lactato de metilo (1,04 g), [Ru(H)(OAc)(triphos)] (7,9 mg), terc-butóxido de potasio (9,8 mg), y 3,0 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de nitrógeno. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 5,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 15 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1, 2-propanodiol con un rendimiento del 99,9 % o más.

20 Ejemplo 37

Hidrogenación de DL-lactato de metilo

Se añadieron DL-lactato de metilo (1,04 g), [Ru(H)(OAc)(triphos)] (7,9 mg), ácido acético (10,0 mg), y 3,0 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de nitrógeno. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 5,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 15 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1, 2-propanodiol con un rendimiento del 63,5 %.

Ejemplo 38

Hidrogenación de DL-lactato de metilo (*)

Se añadieron DL-lactato de metilo (1,04 g), [RuCl₂(benceno)]₂ (5,0 mg), triphos (6,2 mg), y 3 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de nitrógeno. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 5,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 16 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1, 2-propanodiol con un rendimiento del 95,0 %.

35 Ejemplo 39

Hidrogenación de DL-lactato de metilo (*)

Se añadieron DL-lactato de metilo (1,04 g), RuCl₂(PPh₃)₃ (9,6 mg), triphos (6,2 mg), y 3 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de nitrógeno. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 5,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 16 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1, 2-propanodiol con un rendimiento del 44,8 %.

Ejemplo 40

Hidrogenación de DL-lactato de metilo (*)

Se añadieron DL-lactato de metilo (1,04 g), RuH₂(PPh₃)₄ (11,5 mg), triphos (6,2 mg), y 3 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de nitrógeno. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 5,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 16 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1, 2-propanodiol con un rendimiento del 99,9 % o más.

Ejemplo 41Hidrogenación de DL-lactato de metilo (*)

- Se añadieron DL-lactato de metilo (1,04 g), $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ (11,5 mg), tBu-triphos (6,7 mg), y 3 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de nitrógeno. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 5,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 15 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1, 2-propanodiol con un rendimiento del 99,9 % o más.

Ejemplo 42Hidrogenación de DL-lactato de metilo (*)

- Se añadieron DL-lactato de metilo (1,04 g), $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ (11,5 mg), H-triphos (6,7 mg), y 3 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de nitrógeno. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 5,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 15 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1, 2-propanodiol con un rendimiento del 32,8 %.

Ejemplo 43

- 15 Hidrogenación de D-(+)-lactato de metilo (*)

- Se añadieron D-(+)-lactato de metilo (pureza óptica: 99,2 % ee) (0,52 g), $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ (11,5 mg), triphos (6,2 mg), y 3 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de nitrógeno. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 5,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 80 °C durante 13 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido (2R)-1,2-propanodiol con un rendimiento del 82,5%. El producto se indujo después a una forma carbonato y se analizó y, como resultado, se encontró que la pureza óptica era del 88,9 % ee.

Ejemplo 44Hidrogenación de D-(+)-lactato de metilo (*)

- 25 Se añadieron D-(+)-lactato de metilo (pureza óptica: 99,2 % ee) (1,04 g), $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ (11,5 mg), triphos (6,2 mg), metóxido de sodio (2,7 mg), y 3 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de nitrógeno. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 5,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 80 °C durante 13 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido (2R)-1,2-propanodiol con un rendimiento del 91,8 %. El producto se indujo después a una forma carbonato y se analizó y, como resultado, se encontró que la pureza óptica era del 94,0 % ee.

Ejemplo 45Hidrogenación de D-(+)-lactato de metilo (*)

- 35 Se añadieron D-(+)-lactato de metilo (pureza óptica: 99,2 % ee) (0,64 g), $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4]$ (2,8 mg), triphos-An·3BH₃ (8,5 mg), metóxido de sodio (5,4 mg), y 3 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de nitrógeno. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 5,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 80 °C durante 13 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido (2R)-1,2-propanodiol con un rendimiento del 63,9 %. El producto se indujo después a una forma carbonato y se analizó y, como resultado, se encontró que la pureza óptica era del 92,8 % ee.

[Experimento de Referencia 1]

Los resultados de efectuar la hidrogenación de DL-lactato de metilo sin usar el ligando tridentado usado en la presente invención, se presentan a continuación.

- 45 Se añadieron DL-lactato de metilo (1,04 g), $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ (11,5 mg), y 3 ml de metanol a un autoclave de 100 ml que tenía un agitador dispuesto en su interior, en atmósfera de nitrógeno. El autoclave se purgó con hidrógeno, y después se incluyó más hidrógeno en el autoclave hasta 5,0 MPa. El contenido del autoclave se calentó y se agitó a 100 °C durante 16 horas. Tras enfriar, el líquido de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, y se encontró que se había obtenido 1, 2-propanodiol en una cantidad traza.

Tal y como muestran los resultados anteriores, cuando no se usó el ligando tridentado, la reacción no procedió.

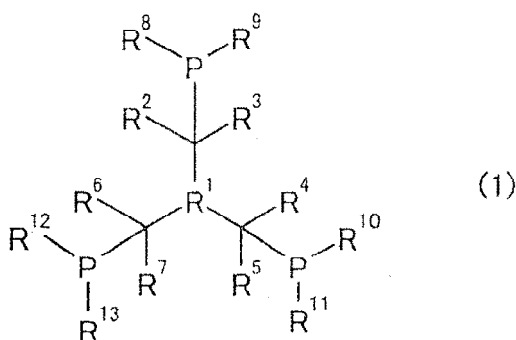
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de un alcohol, que comprende someter una lactona o un éster de ácido carboxílico a reducción con hidrógeno en un disolvente o sin disolvente, en presencia de un catalizador seleccionado de entre el grupo de catalizadores que consiste en:

- 5 (i) un catalizador representado por la siguiente fórmula (2):



en la que X^1 representa un átomo de halógeno; X^2 representa un contraanión; y Phos representa un compuesto de fosfina representado por la siguiente fórmula (1):



- 10 en la que R^1 representa un espaciador; R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representa cada uno de modo independiente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo o un grupo heterocíclico; y R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} representa cada uno de modo independiente un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo o un grupo heterocíclico;

- (ii) un catalizador representado por la siguiente fórmula (3):

- 15 $[\text{Ru}(\text{Phos})(\text{L}^1)(\text{L}^2)(\text{L}^3)](\text{X}^3)_2 \quad (3)$

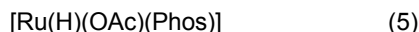
en la que L^1 , L^2 y L^3 , que pueden estar presentes por separado o unidos entre sí, representan cada uno un ligando neutro o un disolvente de coordinación; X^3 representa un contraanión; y Phos representa el compuesto fosfina representado por la fórmula (1);

- (iii) un catalizador representado por la siguiente fórmula (4):

- 20 $[\text{RuH}(\text{BH}_4)(\text{Phos})] \quad (4)$

en la que Phos representa el compuesto fosfina representado por la fórmula (1); y

- (iv) un catalizador representado por la siguiente fórmula (5):



- 25 en la que Ac representa un grupo acetilo; y Phos representa el compuesto fosfina representado por la fórmula (1).

2. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente usado en la reacción de hidrogenación es un disolvente alcohólico.

3. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que se añade un aditivo al sistema de reacción.

- 30 4. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se añade un agente reductor al sistema de reacción como co-catalizador.

5. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la lactona o el éster de ácido carboxílico que es sometido a reducción es una forma ópticamente activa, y la pureza óptica del alcohol producido mediante la reducción conserva un valor de pureza óptica del 90 % o más del valor del sustrato que es sometido a reducción.

35

6. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el catalizador que contiene un compuesto de rutenio y un compuesto de fosfina es producido para su uso inmediato.