

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 723**

51 Int. Cl.:

C07F 9/50	(2006.01)	C07C 35/18	(2006.01)
C07C 29/141	(2006.01)	C07F 9/58	(2006.01)
C07C 29/145	(2006.01)	C07F 15/02	(2006.01)
C07C 29/149	(2006.01)		
C07C 33/025	(2006.01)		
C07C 33/14	(2006.01)		
C07C 33/20	(2006.01)		
C07C 33/22	(2006.01)		
C07C 33/32	(2006.01)		
C07C 35/08	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2014 PCT/EP2014/077217**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15091158**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2014 E 14814805 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 3083647**

54 Título: **Hidrogenación de ésteres con complejos de Fe/ligandos tridentados**

30 Prioridad:

18.12.2013 EP 13198076

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

19.10.2018

73 Titular/es:

**FIRMENICH SA (100.0%)
1, route des Jeunes, P.O. Box 239
1211 Geneva 8, CH**

72 Inventor/es:

**QUINTAINE, JULIE y
SAUDAN, LIONEL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 686 723 T3

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

DESCRIPCIÓN

Hidrogenación de ésteres con complejos de Fe/ligandos tridentados

Campo técnico

5 La presente invención se refiere al campo de la hidrogenación catalítica y, más particularmente, al uso de complejos de Fe con ligandos tridentados, en procedimientos de hidrogenación para la reducción de ésteres, lactonas, cetonas o aldehídos en el alcohol o diol correspondiente, respectivamente.

Técnica anterior

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

- a) procedimientos de hidruro, en los que se utiliza un sililo o una sal de hidruro de metal, tal como LiAlH_4 ;
- b) procedimientos de hidrogenación, en los que se utiliza hidrógeno molecular.

15 Desde un punto de vista práctico, los procedimientos de hidrogenación son más atractivos puesto que pueden llevarse a cabo con pequeñas cantidades de catalizador (típicamente de 10 a 1000 ppm en relación con el sustrato) y en la presencia de pequeñas cantidades o incluso en ausencia de disolvente. Por otra parte, los procedimientos de hidrogenación no requieren el uso de hidruros altamente reactivos y caros, y no producen cantidades importantes de desechos acuosos.

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

25 Entre los pocos catalizadores o sistemas catalíticos conocidos para realizar dichas reducciones se pueden citar los complejos de rutenio/amino-fosfina, informados ampliamente en la bibliografía (por ejemplo Noyori, R *Angew. Chem. Int. Ed* 2001, 40, 40-73; Saudan, L.A. in Dunn, P.J.; Hii, K.K.; Krische, M.J.; Williams M.T. Editors. *Sustainable Catalysis*, J. Wiley & Sons, Nueva Jersey; 2013, pp 37-61). Sin embargo, dichos sistemas, a pesar de ser altamente trabajados sufren de requerir metal rutenio altamente caro y tóxico.

30 Muy recientemente, Morris (véase el documento WO2013/173930) informó de un primer catalizador de hierro para la hidrogenación de transferencia de cetona, aldehídos o imina. El documento no dice nada sobre los ésteres, y tampoco dice nada de hidrogenaciones que utilizan H_2 como agente reductor, que es un agente reductor muy diferente de, y mucho más difícil de, un donante de hidrógeno.

Morris (véase *Inorg. Chem.* 2010, 49, 1094) informó dos compuestos de imina con acetonitrilo como ligando, y en el que ninguna actividad o uso se informa o sugiere.

35 Milstein (véase *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 2120) informó una hidrogenación de aldehído, cetona utilizando un complejo de hierro con un derivado de piridina tridentada. El documento no dice nada sobre la reducción de ésteres y muestra selectividad débil en enonas/enaes así como la actividad moderada hacia aldehído, cetona convencionales.

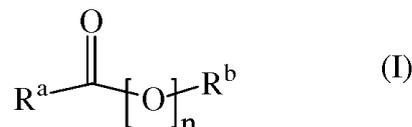
40 Por lo tanto, hay una necesidad de procedimientos de hidrogenación utilizando catalizadores o pre-catalizadores alternativos, que tienen preferentemente una mayor diversidad en las estructuras de ligandos y esferas de coordinación alrededor del centro metálico y que presenta un espectro más amplio de sustratos y si es posible con una selectividad mejorada.

Descripción de la invención

45 Con el fin de superar los problemas mencionados anteriormente, la presente invención se refiere a procedimientos para la reducción por hidrogenación, utilizando H_2 molecular, de un sustrato C_3 - C_{70} que contiene uno o dos grupos carbonilo o carboxílico funcional (por ejemplo, seleccionado entre éster, lactona, cetona o aldehído) en el alcohol correspondiente, o diol, caracterizado porque el procedimiento se lleva a cabo en presencia de una base y al menos un catalizador o pre-catalizador en forma de un complejo de hierro de un ligando tridentado en el que los grupos de coordinación consisten en un grupo amino o imino y dos grupos fosfino. Esta clase de catalizadores se ha informado en la reacción de deshidrogenación de metanol (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 14162).

50 De acuerdo con una realización de la invención, el grupo amino es un grupo amino primario (es decir NH_2) o uno secundario (es decir, NH).

De acuerdo con una realización particular de la invención, el sustrato puede ser un compuesto de fórmula (I)



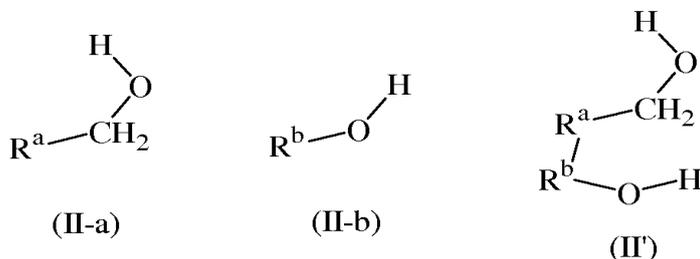
en el que n representa 0 o 1;

5 R^a y R^b , tomados juntos, representan un grupo hidrocarburo $\text{C}_3\text{-C}_{20}$, preferentemente $\text{C}_4\text{-C}_{20}$, opcionalmente sustituido y que comprende opcionalmente uno, dos o tres átomos de oxígeno o nitrógeno; o, cuando R^a y R^b se toman por separado,

R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo R^b ; y

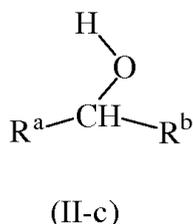
R^b representa un grupo hidrocarburo $\text{C}_1\text{-C}_{30}$, opcionalmente sustituido y que comprende opcionalmente uno, dos o tres átomos de oxígeno o nitrógeno.

10 Cuando n es 1, los alcoholes correspondientes (es decir, (II-a) y (II-b)), o el diol correspondiente (II'), del sustrato (I), son de fórmula



15 en la que R^a y R^b se definen como en la fórmula (I). En tal caso, un compuesto de fórmula (II-a) o (II-b) se obtendrá en el caso donde R^a y R^b no se unen entre sí, mientras que se obtendrá un compuesto de fórmula (II') en el caso en el que R^a y R^b se unen entre sí.

Cuando n es 0, el alcohol correspondiente (es decir, (II-c) y (II-b)), es de fórmula



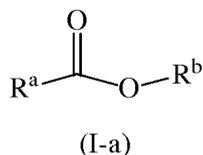
en la que R^a y R^b se definen como en la fórmula (I).

20 Se entiende que por "...grupo hidrocarburo..." se quiere decir que el grupo puede estar en forma de un grupo alquilo, alqueniilo, alcandienilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico aromático, por ejemplo un grupo alquilo cíclico, o también puede estar en la forma de una mezcla de tipo de grupos, por ejemplo, un grupo específico puede comprender un alquilo lineal, un alcandienilo ramificado (por ejemplo, que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono), un alquil (poli)cíclico y un resto arilo, a menos que se mencione una limitación específica a un solo tipo.

25 Del mismo modo, en todas las realizaciones siguientes de la invención, cuando un grupo se menciona como que está en la forma de más de un tipo de topología (por ejemplo, lineal, cíclico o ramificado) y/o insaturación (por ejemplo, alquilo, aromático o alqueniilo), se entiende también un grupo que puede comprender restos que tienen cualquiera de las topologías o insaturaciones, como se explicó anteriormente. Del mismo modo, en todas las realizaciones siguientes de la invención, cuando un grupo se menciona como que está en forma de un tipo de insaturación (por ejemplo, alquilo), se entiende que el grupo puede estar en cualquier tipo de topología (por ejemplo, lineal, cíclico o ramificado) o tener varios restos con varias topologías.

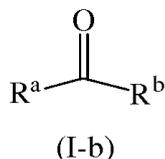
30

En una realización particular de procedimiento de la invención, el sustrato es un éster o una lactona de fórmula



en la que R^a y R^b se definen como en la fórmula (I).

En una realización particular del procedimiento de la invención, el sustrato es un aldehído o cetona de fórmula



en la que R^a y R^b se definen como en la fórmula (I).

5 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de la invención, el aldehído, éster de cetona o lactona, es uno que proporcionará un alcohol, o un diol, que es útil en la industria farmacéutica, agroquímica o de perfumería como producto final o como un intermedio. Particularmente el sustrato preferido es un aldehído, cetona, éster o lactona, que proporcionará un alcohol, o diol, que es útil en la industria de la perfumería como producto final o como un intermedio.

10 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de la invención, el sustrato es un compuesto C₅-C₃₀ de fórmula (I), o incluso un compuesto C₅-C₂₀ de fórmula (I).

De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de la invención, puede citarse como sustrato el uno en el que R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo R^b, y cada R^b, cuando se toman por separado, representa simultánea o independientemente un grupo alquilo, alquenilo o alcanodienilo lineal, ramificado o cíclico aromático C₁-C₃₀, opcionalmente sustituido y que comprende opcionalmente uno o dos átomos de oxígeno o de nitrógeno; o R^a y R^b se unen entre sí y forman un grupo lineal saturado C₄-C₂₀ o insaturado, ramificado, mono-, di- o tri-cíclico, opcionalmente sustituido y que comprende opcionalmente uno o dos átomos de oxígeno o nitrógeno.

De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de la invención, pueden citarse como sustrato aquellos en los que R^a representan un átomo de hidrógeno o un grupo R^b, y cada R^b, cuando se toman por separado, representan simultánea o independientemente un grupo alquilo, alquenilo o alcanodienilo lineal, ramificado o aromático C₃-C₁₈ cíclico opcionalmente sustituido; o R^a y R^b se unen entre sí y forman un grupo saturado o insaturado C₅-C₂₀ lineal, ramificado, mono-, di- o tri-cíclico, opcionalmente sustituido.

De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de la invención, cuando n es 1 y R^a es un grupo alquenilo o alcadienilo, que dicho grupo no es un grupo alca-1,3-enilo o un alca-1,3-dienilo (es decir, dobles enlaces carbono-carbono no están conjugados con el grupo éster).

De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores de la invención, cuando n es 0 y R^a es un grupo alquenilo o alcadienilo, que dicho grupo es un grupo alc-1-enilo o un alca-1,3-dienilo (es decir, los dobles enlaces carbono-carbono están conjugados con el grupo éster).

De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores de la invención, cuando n es 0 y R^a es un átomo de hidrógeno, R^b puede representar en particular un grupo hidrocarburo ramificado o cíclico, en el que la ramificación se encuentra en la posición alfa con respecto al grupo CHO del sustrato.

Los posibles sustituyentes de R^a y R^b son uno, dos o tres grupos halógeno, OR^c, NR^c₂ o R^c, en los que R^c es un átomo de hidrógeno, un grupo C₁-C₂ halogenado o un grupo alquilo, lineal, ramificado, o cíclico C₁ a C₁₀, o grupo alquenilo preferentemente un grupo alquilo o alquenilo lineal o ramificado C₁ a C₄. Como otros sustituyentes posibles también se puede citar un grupo COOR^c, que también puede ser reducido al correspondiente alcohol durante el procedimiento de la invención, de acuerdo con la cantidad molar de H₂ utilizada, como es bien conocido por una persona experta en la materia.

De acuerdo con un aspecto particular de la invención, los posibles sustituyentes de R^a y R^b son uno o dos grupos halógeno, OR^c, NR^c₂ o R^c, en los que R^c es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo cíclico C₁ a C₆, lineal o ramificado, o grupo alquenilo, preferentemente un grupo alquilo o alquenilo C₁ a C₄ lineal o ramificado.

Los ejemplos no limitantes de sustratos de fórmula (I) son los siguientes:

- aldehídos C₃₋₁₄ tales como:

un alcanal C₃₋₁₀, un 2-alquenal C₃₋₁₀, un 2-metil-2-alquenal C₃₋₁₀, un 2,4-dienal C₅₋₁₀, un 3-alquil-3-benceno-prop-2-enal, un 3-alquil-2-metil-3-benceno-prop-2-enal, un benceno-C₇₋₁₀-carbaldehído, un 2-metilen-aldehído C₄₋₁₂;

en los que los compuestos subrayados son conocidos por ser sustratos particularmente sensibles a la base;

- cetonas C₃₋₁₇ tales como:

una di (alquil C₁₋₁₂)cetona, una cetona cíclica C₄-C₁₂, una alfa ciclopentenona sustituida por un grupo

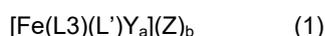
hidrocarburo C₅₋₁₂, una alfa ciclohexenona sustituida por un grupo hidrocarburo C₆₋₁₂, una aril alquil C₁₋₁₂ cetona sustituida, una C₂₋₁₂-1-alqueno metil cetona, una alqueno C₂₋₁₅-2-1,1-dimetil metil cetona, una C₂₋₁₅-2-alquil-1,1-dimetil metil cetona; y

- ésteres C₆₋₁₄ tales como:

- 5 cinamatos de alquilo, alquilo o ésteres glicólicos de ácidos naturales (grasos o no), esclareólido, espirolactonas, éster alílico, diésteres de di alquilo, ésteres benzoicos (no) sustituidos, ésteres β-γ y/o ω-insaturados. En particular, el sustrato se puede seleccionar del grupo que consiste en esclareólido, espirolactonas C₉-C₁₅ y ésteres de alquilo C₁-C₄ de ácido 4-metil-6-(ciclohexen-2,6,6-trimetil-1-il)-3-hexenoico y ésteres de alquilo de ácido 10-undecenoico y ésteres de alquilo de ácido 9-decenoico. También pueden citarse los ésteres de di
- 10 alquilo de 1,4-dicarboxilato-ciclohexano, los ésteres de di alquilo C₁₋₅ de los alcanodiiil-dicarboxilatos C₂₋₁₀, ciclopropanocarboxilatos de alquilo C₁₋₅, ésteres mono-, di- o tri-metoxibenzoicos.

El procedimiento de la invención se caracteriza por el uso, como catalizador o pre-catalizador (en lo sucesivo en el presente documento denominado complejos a menos que se especifique lo contrario), de un complejo de hierro como se describió anteriormente. El complejo puede estar en forma de una especie iónica o neutra.

- 15 De acuerdo con una realización de la invención, el complejo de hierro puede ser de fórmula general



en la que L3 representa un ligando tridentado en el que los grupos de coordinación consisten en un grupo amino o imino y dos grupos fosfino;

L' representa un CO o compuesto isonitrilo C₁₋₁₁;

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

cada Z representa, simultánea o independientemente, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, o un alcoxi C₁-C₆ o radical carboxílico o un grupo BH₄ o AlH₄; y

(a + b) = 2 siendo a 1 o 2.

- 25 En una realización particular de la invención, dicho ligando L3 puede ser un compuesto C₆-C₄₀, o incluso C₆-C₃₀.

De acuerdo con cualquier realización de la invención, en la fórmula (1), cada Y representa, simultánea o independientemente, un átomo de hidrógeno o cloro o bromo, un radical hidroxilo, un radical alcoxi C₁ a C₆, tal como un radical metoxi, etoxi o isopropoxi, o un radical aciloxi C₁ a C₆ tal como un radical CH₃COO o CH₃CH₂COO o un grupo BH₄. Más preferentemente, cada Y representa, simultánea o independientemente, un átomo de hidrógeno o

30 de cloro o bromo, un grupo metoxi, etoxi o isopropoxi, o un grupo BH₄.

De acuerdo con cualquier realización de la invención, en la fórmula (1), cada Z representa, simultánea o independientemente, un átomo de cloro o bromo, un radical hidroxilo, un radical alcoxi C₁ a C₆, tal como un radical metoxi, etoxi o isopropoxi, o un aciloxi C₁ a C₆ tal como un radical CH₃COO o CH₃CH₂COO un grupo BH₄. Más preferentemente, cada Z representa, simultánea o independientemente, un átomo de cloro o bromo, un radical

35 metoxi, etoxi o isopropoxi o un grupo BH₄.

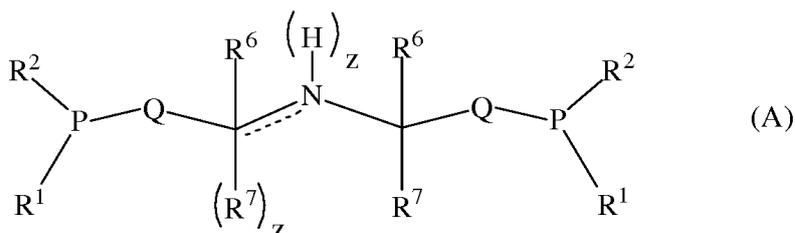
De acuerdo con cualquier realización de la invención, L' representa un CO.

De acuerdo con cualquier realización de la invención, puede utilizarse como complejo un compuesto de una de las fórmulas



- 40 en la que L3 L' e Y tienen el significado indicado anteriormente.

De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, el ligando tridentado L3 puede ser un compuesto de una de las fórmulas



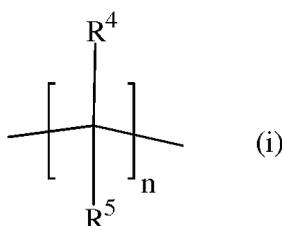
en la que la línea de puntos indica un enlace sencillo o doble;

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

R¹ y R², cuando se toman por separado, representan, simultánea o independientemente, un grupo alquilo o alqueno lineal, ramificado o cíclico C₁ a C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo aromático C₆ a C₁₀ opcionalmente sustituido; dichos grupos R¹ y R², cuando se toman juntos, pueden formar un anillo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, que tiene 5 a 10 átomos y que incluye el átomo de fósforo al que los grupos R¹ y R² están unidos;

R⁶ y R⁷ representan, simultánea o independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alqueno lineal, ramificado o cíclico C₁ a C₆ opcionalmente sustituido, un grupo aromático C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido; cuando la línea de puntos representa un enlace sencillo, dos R⁶ tomados juntos, pueden formar un heterociclo saturado, opcionalmente sustituido y que contiene opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno u oxígeno adicionales, que contiene 5 a 10 átomos y que incluye el átomo N y los átomos de carbono a los que los grupos R⁶ están unidos respectivamente; y Q representa:

- un grupo de fórmula



en la que n es un número entero de 1 a 3, y

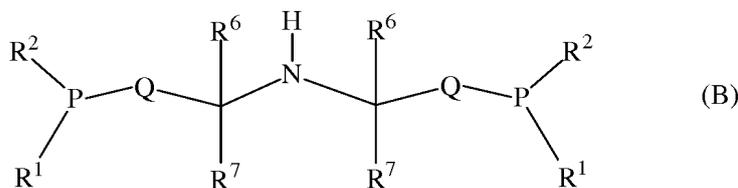
R⁴ y R⁵ representan, simultánea o independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alqueno lineal, ramificado o cíclico C₁ a C₆ opcionalmente sustituido, un grupo aromático C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido; dos grupos distintos R⁴ y/o R⁵, tomados juntos, pueden formar un anillo saturado C₅ a C₈, opcionalmente sustituido, que incluye los átomos de carbono a los que cada uno del grupo R⁴ o R⁵ está unido; o

- un grupo difenilo, dinaftilo, metalocediilo C₅-C₁₂, fenileno o naftileno opcionalmente sustituidos.

De acuerdo con cualquier realización de la invención, por "grupo o anillo aromático" se entiende un derivado fenilo o naftilo.

Para fines de claridad, por la expresión "en el/la que una línea de puntos representa un enlace sencillo o doble", o similar, se entiende que el significado normal entendido por una persona experimentada en la técnica, es decir, que toda la unión (sólida y línea de puntos) entre los átomos de carbono y de nitrógeno conectados por la línea de puntos, es un enlace sencillo o doble de carbono-nitrógeno.

De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, el ligando tridentado L3 puede ser un compuesto de una de las fórmulas



en la que R¹, R², R⁶ y R⁷ tienen el significado que se indica en la fórmula (A).

De acuerdo con cualquier realización de la invención, R¹ y R², cuando se toman por separado, representan, simultánea o independientemente, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico C₁ a C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo fenilo o naftilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido; los grupos R¹ y R², cuando se toman juntos, pueden formar un anillo saturado opcionalmente sustituido, que tiene 5 a 10 átomos y que incluye el átomo de fósforo al que los grupos R¹ y R² están unidos.

De acuerdo con cualquier realización de la invención, R¹ y R² se toman separadamente y cada uno representa, simultánea o independientemente, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico C₁, o incluso C₃, a C₆ opcionalmente sustituido, un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

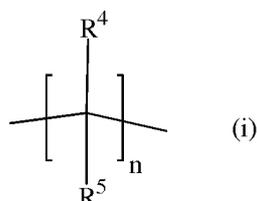
De acuerdo con cualquier realización de la invención, R⁶ y R⁷ representan, simultánea o independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico C₁ a C₆ opcionalmente sustituido, un grupo fenilo opcionalmente sustituido; cuando la línea de puntos representa un enlace sencillo, dos R⁶ tomados juntos, pueden formar un heterociclo saturado, opcionalmente sustituido y que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno u

oxígeno adicional, que contiene 5 o 6 átomos y que incluye el átomo N y los átomos de carbono a los que los grupos R⁶ están unidos respectivamente.

De acuerdo con cualquier realización de la invención, uno o dos R⁷ son átomos de hidrógeno. Del mismo modo uno o dos R⁶ son átomos de hidrógeno.

5 De acuerdo con cualquier realización de la invención, Q representa:

- un grupo de fórmula



en la que n es 1 o 2, y

10 R⁴ y R⁵ representan, simultánea o independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico C₁ a C₆ opcionalmente sustituido, un grupo fenilo o naftilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido; o

- un grupo ferrocenodiilo C₅-C₁₂, 1,2-fenileno o 1,2- o 2,3-naftileno opcionalmente sustituido.

15 De acuerdo con cualquier realización de la invención, Q representa un grupo de fórmula (i) en la que n es 1 o 2, y R⁴ y R⁵ representan, simultánea o independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico C₁ a C₆ opcionalmente sustituido, un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

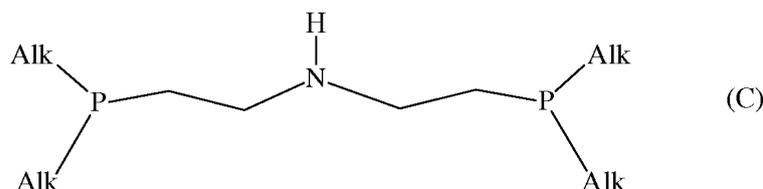
De acuerdo con cualquier realización de la invención, Q representa un grupo metileno o etileno lineal opcionalmente sustituido.

20 De acuerdo con cualquier realización de la invención, los posibles sustituyentes de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son uno o dos grupos halógeno, alcoxi C₁ a C₁₀, halo- o perhalo-hidrocarburo, COOR, NR₂, amina cuaternaria o grupos R, en los que R es un alquilo C₁ a C₆, o un grupo cicloalquilo C₅ a C₁₂, aralquilo (tal como bencilo, fenetilo, etc.) o aromático, este último también es opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos halógeno, sulfonatos o grupos alquilo C₁-C₈, alcoxi, amino, nitro, sulfonatos, halo- o perhalo-hidrocarburo o éster. Por "halo-o perhalo-hidrocarburo" se entiende grupos tales como CF₃ o CClH₂ por ejemplo.

25 De acuerdo con cualquier realización de la invención, los posibles sustituyentes de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son uno o dos halógeno, grupos alcoxi C₁ a C₆, COOR, NR₂, grupos amina cuaternaria o R, en donde R es un alquilo C₁ a C₆, o un cicloalquilo C₅ a C₁₂, aralquilo (tal como bencilo, fenetilo, etc.) o un grupo aromático, este último también está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos halógeno, sulfonatos o grupos alquilo C₁-C₈, alcoxi, amino, nitro, sulfonatos, halo- o perhalo-hidrocarburo o éster.

30 Los posibles sustituyentes de R¹ y R³ y Q, en particular cuando los grupos son o contienen grupos o restos fenilo o aromáticos, uno a tres grupos alcoxi C₁ a C₅, grupos alquilo C₁ a C₄, o grupos NR, en donde R es un alquilo C₁ a C₆ cicloalquilo C₅ a C₆.

Los procedimientos de la invención son particularmente atractivos cuando se utilizan complejos de (2) [Fe(L3)(CO)Y₂] en la que Y tiene el significado indicado arriba y L3 representa un ligando de la fórmula (C):



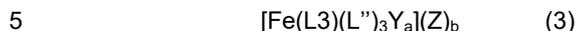
35 en la que Alk es un grupo alquilo ramificado o cíclico C₃-₁₀, o incluso C₃-₆.

Los ligandos descritos anteriormente pueden obtenerse mediante la aplicación de procedimientos generales convencionales que son bien conocidos en el estado de la técnica y por la persona experta en la materia. Por lo tanto, su preparación no requiere una descripción específica. Por ejemplo se puede volver a Edwards, P.G. Polyhedron 1990, 9, 2413-2418.

40 De una manera general, los complejos de fórmula (1) o (2) pueden prepararse y aislarse antes de su uso en el procedimiento de acuerdo con los procedimientos generales descritos en la bibliografía. Un procedimiento se

describe en el Ejemplo.

Por otra parte, los complejos pueden prepararse *in situ*, por varios procedimientos, sin aislamiento o purificación, justo antes de su uso tal como se describe en el Ejemplo o también se puede utilizar como complejos de partida de los de fórmula



en la que L3, Y, Z, a y b son como se definió anteriormente; y
L'' representa un compuesto de nitrilo C₁₋₁₁;

que luego reaccionan con un isonitrilo o en contacto con una atmósfera que contiene CO, tal como una mezcla de H₂ y CO.

10 Para llevar a cabo los procedimientos de la invención, se requiere también usar una base. Dicha base puede ser el propio sustrato, si éste es básico, un alcoholato correspondiente o cualquier base que tiene preferentemente un pK_a por encima de 10, o incluso por encima de 11. De acuerdo con una realización particular de la invención dicha base puede tener un pK_a por encima de 14. Se entiende también que preferentemente la base no reduce por sí mismo un sustrato de fórmula (I). Como ejemplos no limitantes se pueden citar los siguientes tipos de base: alcoholatos, hidróxidos, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos, fosfazenos, amidas, alox básico, siliconatos (es decir, derivados de silicio que tienen grupos SiO⁻ o SiRO⁻), hidruros tales como NaBH₄, NaH o KH.

15 Pueden citarse, como ejemplos no limitantes, carbonatos metálicos alcalinos o alcalinotérreos, tales como carbonato de cesio, hidróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo, amiduros C₁₋₁₀, fosfaceno C₁₀₋₂₆ o un alcoholato de fórmula (R¹³O)₂M o R¹³OM', en donde M es un metal alcalinotérreo, M' es un metal alcalino o un amonio NR¹⁴₄⁺, R¹³ representa hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado C₁ a C₆ y R¹⁴ representa un alquilo lineal o ramificado C₁ a C₁₀, tales como alcoholatos de sodio o potasio. Por supuesto, se pueden utilizar otras bases apropiadas.

20 De acuerdo con una realización de la invención, dicha base es un alcoholato alcalino de fórmula R¹³OM'.

25 Como se mencionó anteriormente los procedimientos de la invención consisten en la hidrogenación de un sustrato usando un complejo de hierro y una base. Un procedimiento típico implica la mezcla del sustrato con el complejo de hierro, una base y opcionalmente un disolvente, y tratando después tal mezcla con hidrógeno molecular a una presión y temperatura seleccionadas.

30 Los complejos de la invención, un parámetro esencial del procedimiento, pueden añadirse al medio de reacción en un gran intervalo de concentraciones. Como ejemplos no limitantes, pueden citarse como valores de concentración complejos aquellos que se encuentran en el intervalo desde 50 ppm a 50000 ppm, con relación a la cantidad de sustrato. Preferentemente, la concentración compleja estará comprendida entre 100 y 20000 ppm, o incluso entre 500 y 10000 ppm. Por supuesto que la concentración óptima de complejo dependerá, como la persona experta en la técnica sabe, de la naturaleza de este último, de la naturaleza del sustrato y de la presión de H₂ utilizada durante el procedimiento, así como el tiempo de reacción deseado.

35 Las cantidades útiles de la base, añadidas a la mezcla de reacción, pueden estar comprendidas en un intervalo relativamente grande. Se pueden citar, como ejemplos no limitantes, intervalos entre 0,0005 a 0,2 equivalentes molares, con relación al sustrato, preferentemente 0,001 a 0,10, e incluso más preferentemente entre 0,01 a 0,05 equivalentes molares.

40 La reacción de hidrogenación se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de un disolvente. Cuando se requiere o se utiliza un disolvente por razones prácticas, entonces, cualquier corriente de disolvente en las reacciones de hidrogenación se puede utilizar para los fines de la invención. Ejemplos no limitantes incluyen disolventes aromáticos tales como tolueno o xileno, disolventes de hidrocarburo tales como hexano o ciclohexano, éteres tales como tetrahidrofurano o MTBE, disolventes polares tales como alcoholes primarios o secundarios tales como isopropanol o etanol, o mezclas de los mismos. La elección del disolvente es una función de la naturaleza del complejo y la persona experimentada en la técnica es muy capaz de seleccionar el disolvente más conveniente en cada caso para optimizar la reacción de hidrogenación.

45 En el procedimiento de hidrogenación de la invención, la reacción se puede llevar a cabo a una presión de H₂ comprendida entre 10⁵ Pa y 80x10⁵ Pa (1 a 80 bar) o incluso más si se desea. Una vez más, una persona experta en la materia es muy capaz de ajustar la presión como una función de la carga de catalizador y de la dilución del sustrato en el disolvente. Como ejemplos, pueden citarse presiones típicas de 1 a 50 x 10⁵ Pa (1 a 50 bar).

50 De acuerdo con una realización particular de la invención, la atmósfera del medio de reacción también puede contener aproximadamente un 0,001 y un 0,10 %, o incluso un 0,01 y un 0,05 %, de CO con relación a la cantidad molar de H₂.

La temperatura a la que la hidrogenación puede llevarse a cabo está comprendida entre 0 °C y 120 °C, más preferentemente en el intervalo de entre 20 °C y 100 °C, o incluso entre 30 °C y 80 °C. Por supuesto, una persona

experta en la materia también es capaz de seleccionar la temperatura preferida como una función del punto de fusión y de ebullición de los productos de partida y finales, así como el tiempo deseado de reacción o conversión.

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

- 5 Todos los procedimientos descritos de aquí en adelante se han llevado a cabo bajo una atmósfera inerte a menos que se indique lo contrario. Las hidrogenaciones se llevaron a cabo o bien en tubos de vidrio abiertos colocados dentro de una autoclave de acero inoxidable o directamente en la autoclave. Se utilizó gas H₂ (99,99990 %) como se recibió. Todos los sustratos y disolventes se destilaron de agentes de secado apropiados bajo Ar. Los espectros de RMN se registraron en un Bruker AM-400 (¹H a 400,1 MHz, ¹³C a 100,6 MHz, y ³¹P a 161,9 MHz) y normalmente medidos a 300 K, en CD₂Cl₂ menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos se enumeran en ppm más abajo de tetrametilsilano. Los desplazamientos químicos de ³¹P RMN se informan en ppm más abajo de H₃PO₄ y se hace referencia a una solución externa del 85 % de ácido fosfórico en D₂O como patrón.

Ejemplos

Ejemplo 1

- 15 Preparación de carbonil dibromo bis[2-(di-isopropilfosfino)etil] amina hierro (II) (Fe(L-1)(CO)Br₂)

Bajo argón a una solución agitada de FeBr₂ (394,6 mg, 1,83 mmol) en THF (15 ml) en un tubo de vidrio de pared gruesa, se añadió una solución de ligando L-1 (561,8 mg, 1,84 mmol) en THF (2 ml). Se añadió más THF (3 x 1 ml) para enjuagar. Un sólido blanco se precipitó inmediatamente y se añadió más THF (5 ml) para facilitar la agitación que se continuó durante otra 1 hora. El recipiente se presurizó en una atmósfera de CO (0,2 MPa) que conduce después de unos minutos a una solución azul profundo claro. Después de 2 h, la atmósfera de CO se despresurizó para dar una solución de color azul que se agitó en atmósfera de argón durante la noche (17 h) antes de la concentración al vacío para dar un sólido azul. El sólido se disolvió en CH₂Cl₂ (4 ml), la solución se filtró y se añadió a hexano (30 ml) para dar el complejo deseado como un sólido de color azul que se recuperó por filtración y se secó al vacío (823,2 mg, 1,44 mmol, 79 %).

- 20 ¹H-RMN: 1,36-1,48 (m, 24H), 2,09 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,77 (m, 4H), 3,45 (q a, 2H, J = 12,7 Hz), 3,71 (m, 2H), 5,4 (t a, 1H).
¹³C-RMN: 19,31 (d, 2C, JCP = 30,4 Hz, PCH(CH₃)₂), 20,1 (d, 2C, JCP = 45,7 Hz, PCH(CH₃)₂), 23,8 (t, 1C, JCP = 9,55 Hz), 25,5 (t, 1C, JCP = 11,0 Hz), 26,9 (t, 1C, JCP = 7,1 Hz), 50,9 (t, 1C, JCP = 4,55 Hz, NHCH₂), 227,8 (t, 1C, JCP = 22,9 Hz, Fe-CO).
 25 ³¹P{¹H}-RMN: 67,9 (s).

Ejemplo 2

Preparación de carbonil hidrobromo bis[2-(di-isopropilfosfino)etil] amina de hierro (II) (Fe(L-1)(CO)HBr)

Bajo argón a una solución fría y agitada (-20 °C) de Fe(L-1)(CO)(II)Br₂ (55,3 mg, 0,1 mmol) en THF (2 ml) se añadió una solución de NAEt₃BH (0,1 ml en 1M en THF, 0,1 mmol). La suspensión de color amarillo pardo resultante se agitó a TA durante 1 h y después se dejó a TA durante 19 h. Después se añadió THF (2 ml) y la suspensión se filtró (Acrodisc PTFE 1 micra) y el filtrado se concentró al vacío para dar un sólido naranja marrón. El sólido se lavó con hexano frío (-20 °C) (2 ml) y se secó al vacío (10 Pa) para dar un sólido de color naranja amarillo (35,1 mg, 0,075 mmol, 74 %).

- 35 ¹H-RMN: -22,7 (t, 1H, 7HP = 52,9 Hz, Fe-H), 0,87 (s a, 6H), 1,17 (m a, 12H), 1,66 (m a, 12H), 2,04 (s a, 2H), 2,48 (s a, 2H), 3,1 (s a, 2H), 3,4 (s a, 1H).
 40 ³¹P{¹H}-RMN: Presencia de dos isómeros junto con algo de dihidruro: 93,3 (d, JPH = Hz, 90 %), 94,9 (d, JPH = Hz, 8 %), 109,4 (s, 2 %).

Ejemplo 3

Hidrogenación catalítica de aldehídos y cetonas utilizando complejos de Fe(L-1)(CO)HBr

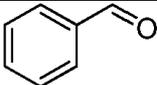
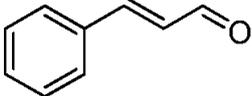
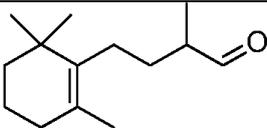
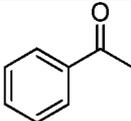
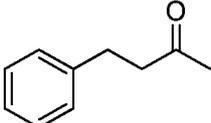
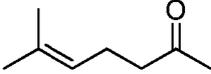
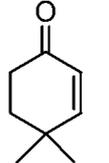
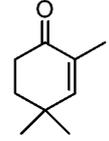
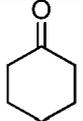
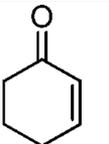
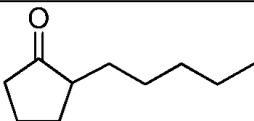
- 45 Un procedimiento experimental típico es el siguiente:

Una autoclave *Keim* se cargó sucesivamente con Fe(L-1)(CO)HBr (4,8 mg, 0,01 mmol, 0,1 mol %), una solución de acetofenona (1,2053 g, 10 mmol) en EtOH (1 ml), se añadió más EtOH (3 x 1 ml) para enjuagar seguido de una solución de KO^tBu (2,4 mg, 0,021 mmol, 0,2 mol %) en EtOH (2 ml) y más EtOH (2 x 1 ml) se añadió para enjuagar. La autoclave se presurizó con gas hidrógeno a 2 MPa y la solución se agitó a TA. Después de 18 horas, la autoclave se despresurizó, el análisis de GC (DB-Wax) mostró una conversión completa. El disolvente se eliminó al vacío para dar un líquido amarillo que se purificó por destilación *Kugelrohr* (punto de ebullición 60-110 °C/1300-500 Pa) dando 1-feniletanol puro (1,158 g, 9,48 mmol, 95 %) como un líquido incoloro.

- 50 ¹H RMN (CDCl₃): 1,46 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,16 (s, 1H), 4,84 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 7,23- 7,27 (m, 1H), 7,30- 7,35 (m, 4H).
 55 ¹³C RMN (CDCl₃): 25,12 (CH₃), 70,33 (CH), 125,39 (CH), 127,42 (CH), 128,46 (CH), 145,84 (C).

Bajo estas condiciones, se ensayaron varios aldehídos y cetonas como se informa en la Tabla 1. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 1: Estructura y nombres de aldehídos y cetonas utilizados

Sustrato	Estructura	Nombre
1		Benzaldehído
2		Cinnamaldehído
3		2-Metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butanal
4		Acetofenona
5		4-Fenilbutan-2-ona
6		6-Metilhept-5-en-2-ona
7		4,4-Dimetilciclohex-2-enona
8		2,4,4-Trimetilciclohex-2-enona
9		Ciclohexanona
19		Ciclohex-2-enona
20		2-Pentilciclopentanona

(continuación)

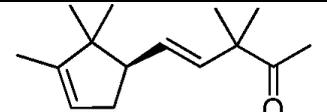
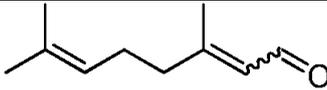
Sustrato	Estructura	Nombre
21		(R,E)-3,3-Dimetil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)pent-4-en-2-ona
22		3,7-Dimetilocta-2,6-dienal

Tabla 2: Hidrogenación de cetonas utilizando el complejo Fe(L-1)(CO)HBr

Ensayo	Sub.	C/B	Conv.	Campo aislado
1	4	1000/2000	>99	94
2	5	1000/2000	80	-
3	5 ^[1]	1000/2000	>99	96
4	19 ^[2]	1000/10000	>99	90 ^[3]
5	20 ^[4]	1000/10000	>99	100 ^[5]
6	21 ^[6]	5000/50000	>99	96 ^[7]
7	22 ^[4]	1000/10000	97	90 ^[8]

Proporción C/B: catalizador/base en ppm con respecto al sustrato.
 Conv.: Conversión (en %, analizado por GC) de cetonas al alcohol correspondiente después de 18 horas.
 Condiciones de reacción: gas H₂ (2 MPa), 25 °C, EtOH (1,7 M).
^[1] ensayo realizado a 50 °C durante 9 h 30 min.
^[2] ensayo realizado en THF (1,7 M) a 50 C bajo gas H₂ (2,5 MPa) durante 16 h.
^[3] Cantidad observada por GC (DB-Wax), así como algo de ciclohexanol (10 %).
^[4] ensayo realizado en EtOH (1,7 M) a 50 °C bajo gas H₂ (2,5 MPa) durante 16 h.
^[5] cantidad observada por GC (DB-Wax) como una mezcla de isómeros cis (99 %) y (1 %) trans.
^[6] ensayo realizado en THF (1,7 M) a 100 °C bajo gas H₂ (5 MPa) durante 16 h con NaOMe (5 % mol).
^[7] Mezcla de dos isómeros (66/34).
^[8] Cantidad observada por GC (DB-Wax).

5 Ejemplo 4

Hidrogenación catalítica de aldehídos y cetonas utilizando complejos de Fe(L-1)(CO)Br₂

Un procedimiento experimental típico es el siguiente:

En una autoclave *Keim*, cargada con una solución de benzaldehído (1,0764 g, 10 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió con una jeringa una solución de Fe(L-1)(CO)HBr (0,5 ml en THF 0,02 M, 0,01 mmol, 0,1 % mol), preparado por la adición a -20 °C de una solución de NAET₃BH (0,035 ml a 1 M, 0,035 mmol) a una solución de Fe(L-1)(CO)Br₂ (16 mg, 0,03 mmol) en THF (1,5 ml) y agitando durante 30 min a TA, seguido de KO^tBu sólido (11,0 mg, 0,1 mmol, 1 mol). La autoclave se presurizó con gas hidrógeno a 2 MPa y se coloca en un bloque de calentamiento fijado a 50 °C. Después de 16 horas, la autoclave se retiró y se enfrió a TA. El disolvente se eliminó a vacío para dar un líquido amarillo que se purificó por destilación *Kugelrohr* (80 °C/40 Pa) para dar el alcohol bencílico (0,962 g, 8,54 mmol, 84 %) como un líquido incoloro (pureza GC 96 %).

¹H RMN (CDCl₃): 7,38-7,25 (m, 5H), 4,65 (s, 2H), 2,02 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃): 140,9 (s), 128,6 (d), 127,6 (d), 126,9 (d), 62,3 (t).

En estas condiciones, se ensayaron varios aldehídos y cetonas como se informa en la Tabla 1. Los resultados se presentan en la Tabla 3.

20 Tabla 3: Hidrogenación de aldehídos y cetonas utilizando el complejo de Fe(L-1)(CO)Br₂

Ensayo	Sub.	C/B	Conv.	ROH	Sel.	Campo aislado
1	1	1000/10000	>99	96	-	84
2	2	1000/10000	>99	95	>99	74

(continuación)

Ensayo	Sub.	C/B	Conv.	ROH	Sel.	Campo aislado
3	3	1000/10000	>99	94	>99	93
4	6	1000/10000	>99	>99	>99	85
5	7	1000/10000	>99	93	>99	76
6	8	1000/10000	>99	>99	>99	76
7	9[a]	1000/10000	>99	>99	-	-

Proporción C/B: catalizador/base en ppm con respecto al sustrato.

Conv.: Conversión (en %, analizado por GC) de aldehídos o cetonas al alcohol correspondiente después de 16 horas. Condiciones de reacción: gas H₂ (2 MPa), 50 °C, EtOH (2 M).

ROH: cantidad de alcohol en porcentaje en la mezcla de reacción tal como se analizó por GC

Sel.: Selectividad dada como proporción entre el alcohol insaturado y saturado como se analiza por GC.

[a]: el ensayo se realizó a temperatura ambiente durante 6 horas.

Ejemplo 5

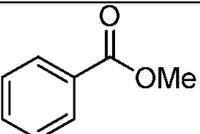
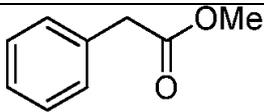
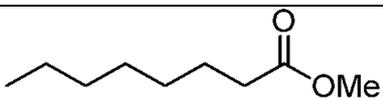
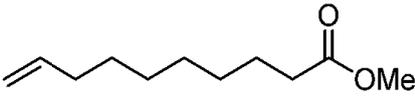
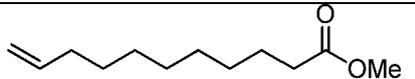
Hydrogenación catalítica de ésteres utilizando complejos de Fe(L-1)(CO)Br₂

5 Un procedimiento experimental típico es el siguiente:

En una autoclave *Keim*, cargada con una solución de benzoato de metilo (1,3599 g, 10 mmol) en THF (5 ml) se añadió con una jeringa una solución de Fe(L-1)(CO)HBr (1 ml en THF, 0,02 M, 0,02 mmol, 0,2 % mol), preparado añadiendo a -20 °C una solución de NAET₃BH (0,1 ml en 1 M, 0,1 mmol) a una solución de Fe(L-1)(CO)Br₂ (45 mg, 0,08 mmol) en THF (4 ml) y agitación durante 30 min a TA, seguido de NaOMe sólido (0,027 g, 0,5 mmol, 5 ml). La autoclave se presurizó con gas hidrógeno a 5 MPa y se coloca en un bloque de calentamiento fijado a 100 °C. Después de 16 horas, la autoclave se retiró y se enfrió a TA. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (5 ml) y se lavó con una solución de NH₄Cl sat. ac. (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se filtró. Después, el disolvente se eliminó a vacío para dar un líquido amarillo que se purificó por destilación *Kugelrohr* (80 °C/40 Pa) para dar el alcohol bencílico puro (0,968 g, 8,86 mmol, 89 %) como un líquido incoloro.

15 En estas condiciones, se probaron varios ésteres como se informa en la Tabla 4. Los resultados se presentan en la Tabla 5.

Tabla 4: Estructura y nombres de los ésteres utilizados

Sustrato	Estructura	Nombre
10		Benzoato de metilo
11		2-Fenilacetato de metilo
12		Octanoato de metilo
16		Dec-9-enoato de metilo
17		Undec-10-enoato de metilo

(continuación)

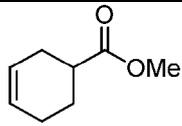
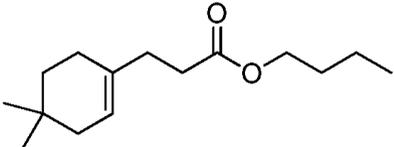
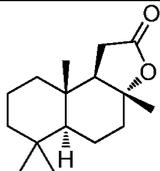
Sustrato	Estructura	Nombre
18		Ciclohex-3-enocarboxilato de Metilo
23		Propanoato de 3-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il) de butilo
24		(3aR,5aS,9aS,9Br)-3a,6,6,9a-tetrametildecahidronafto[2,1-b]furan-2(3aH)-ona

Tabla 5: Hidrogenación de ésteres utilizando complejo de Fe(L-1)(CO)Br₂

Ensayo	Sub.	C/B	Conv.	ROH	Sel.	Campo aislado
1	10 ^[1]	1000/5000	96.5	94	-	-
2	10	2000/5000	>99	>99	-	89
3	10 ^[1]	5000/50000	>99	>99	-	-
4	10 ^[2]	2000/50000	>99	>99	-	-
5	11	2000/50000	>99	99	-	87
6	12	2000/50000	85	85	-	-
7	17	2000/50000	75	70	>99:1	66
8	18	2000/50000	87	86	>99:1	-
9	23 ^[1]	5000/50000	>99	92	>99:1	-
10	24 ^[1]	2000/50000	>99	>99	-	98

Proporción de C/B: catalizador/base en ppm con respecto al sustrato.
 Conv.: Conversión (en %, analizado por GC) de los ésteres en el alcohol correspondiente después de 16 horas.
 Condiciones de reacción: gas H₂ (5 MPa), 100 °C, THF (1,7 M).
 ROH: cantidad de alcohol en porcentaje en la mezcla de reacción tal como se analizó por GC
 Sel.: Selectividad dada como proporción entre el alcohol insaturado y saturado tal como se analizó por GC.
^[1] prueba realizada con el complejo de Fe(L-1)(CO)(H) (Br) preformado y aislado.
^[2] prueba realizada con el complejo de Fe(L-1)(CO)(H) (Cl) preformado y aislado.

5 Ejemplo 6

Hidrogenación catalítica comparativa de dec-9-enoato de metilo usando los complejos de Fe(L-1)(CO)(H)(Br) y Fe(L-1)(CO)(H)(BH₄)

Un procedimiento experimental típico es el siguiente:

Una autoclave *Keim* se cargó con éxito con una solución de dec-9-enoato de metilo (1,84 g, 10 mmol; pureza GC de 93,4 % que contiene también 1,4 % de decanoato de metilo y 2 % de dec-8-enoato de metilo) en THF (6 ml), seguido del complejo deseado (0,05 mmol, 0,5 % mol) y la cantidad deseada de base (0,5 a 1,0 mmol, 5 a 10 % mol). La autoclave se purgó con gas hidrógeno y se presurizó con gas hidrógeno a 5 MPa y se colocó en un bloque de calentamiento fijado a 100 °C. Después de 16 horas, la autoclave se retiró y se enfrió a TA. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (5 ml) y se lavó con una solución de NH₄Cl sat. ac. (5 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anh. y se filtró. El disolvente se eliminó al vacío para dar un aceite que se analizó por GC (DB-Wax).

Bajo estas condiciones, se ensayaron una serie de condiciones como se informa en la Tabla 6.

Tabla 6: Hidrogenación de dec-9-enoato de metilo usando complejo de Fe(L-1)(CO)(H)(Br) y Fe(L-1)(CO)(H)(BH₄)

Ensayo	Base	C/B	Conv.	ROH-9-eno	ROH-8-eno	ROH-sat.
1	NaOMe ^[1]	2000/5000	95	88	3	3
2	NaOMe ^[1]	5000/50000	98	91	2	3
3	NaOMe ^[1,2]	5000/50000	56	51	2	2
4	Et ₃ N ^[3]	5000/100000	>99	94	2	3
5	NaOMe ^[3]	5000/50000	>99	90	2	6

Proporción C/B: catalizador base en ppm con respecto al sustrato.
 Conv.: conversión (en %, analizada por GC) de los ésteres en el alcohol correspondiente después de 16 horas.
 Condiciones de reacción: gas H₂ (5 MPa), 100 °C, THF (1,7 M).
 ROH-9-eno: cantidad de alcohol deseada (doble enlace en la posición 9) en porcentaje en la mezcla de reacción como se analizó por GC.
 ROH-8-eno: cantidad de alcohol con doble enlace en la posición 8 en porcentaje en la mezcla de reacción como se analizó por GC.
 ROH-sat: cantidad de decanol en porcentaje en la mezcla de reacción tal como se analizó por GC.
^[1] Ensayo realizado con Fe (L-1)(CO)(H)(Br).
^[2] Ensayo realizado con la adición de estireno (250000 ppm con respecto al sustrato) de acuerdo con el documento WO 2013/171302 A1.
^[3] Ensayo realizado con Fe(L-1)(CO)(H)(BH₄).

Ejemplo 7

Hidrogenación catalítica comparativa de benzaldehído usando complejos de Fe(L-1)(CO)Br₂ y Fe(L-6)(CO)Br₂

5 Un procedimiento experimental típico es el siguiente:

En una autoclave *Keim*, cargada con una solución de benzaldehído (1,065 g, 10 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió con una jeringa una solución de Fe (L1/L-6)(CO)HBr (0,5 ml, 0,02 M en THF, 0,01 mmol, 0,1 mol), preparada por la adición a -20 °C una solución de NAET₃BH (0,025 ml a 1 M, 0,025 mmol) a una solución de Fe(L1/L-6)(CO)Br₂ (11 mg, 0,02 mmol) en THF (1 ml), seguido de KOTBu sólido (0,011 g, 0,1 mmol, 1 mol). La autoclave se presurizó con gas hidrógeno a 2 MPa y la solución se agitó a TA. Después de 6 horas, la autoclave se despresurizó y una alícuota de la mezcla de reacción se recogió y se analizó por GC.

10

Bajo estas condiciones, la hidrogenación de benzaldehído se comparó con los complejos de Fe(L-1)(CO)Br₂ y Fe(L-6)(CO)Br₂. Los resultados se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7: Hidrogenación comparativa con Fe(L-1)(CO)Br₂/Fe(L-6)(CO)Br₂

Ensayo	Sub.	Cpx. de hierro	C/B	Conv.	ROH
Invencción	1	Fe(L-1)(CO)Br ₂	1000/10000	83	77
Técnica anterior	1	Fe(L-6)(CO)Br ₂	1000/10000	14	14

L-6: ver la tabla del ejemplo 7.
 Proporción C/B: catalizador/base en ppm con respecto al sustrato.
 Conv.: Conversión (en %, analizado por GC) de benzaldehído en el alcohol correspondiente después de 6 horas.
 Condiciones de reacción: gas H₂ (2 MPa), RT, EtOH (2M).
 ROH: cantidad de alcohol en porcentaje en la mezcla de reacción tal como se analizó por GC

15

Ejemplo 8

Hidrogenación catalítica de acetofenona con diferentes complejos de hierro, ligandos L-2 a L-5

Un procedimiento experimental típico es el siguiente:

En una caja con guantes en atmósfera de argón, un vial de centelleo de 10 ml equipado con una barra de agitación se cargó sucesivamente con FeBr₂ (5,5 mg, 0,025 mmol, 0,5 mol), bis[2-(diciclohexilfosfino)etil]amina (12,6 mg, 0,027 mmol, 0,54 mol) y THF (1 ml). El vial se tapó con una tapa de teflón y la solución se agitó a TA durante 15 min dando como resultado una suspensión blanca. Una aguja se fijó a través de la tapa y el vial se colocó en una autoclave y se presurizó bajo CO (0,5 MPa) durante 1 hora. Después, en atmósfera de argón en una caja con guantes, el vial se retiró de la autoclave, se había formado una solución azul profundo, después se añadió una solución de NaBHET₃ (40 µl a 1 M, 0,04 mmol, 0,8 mol) en THF. Después de agitar a TA durante 15 min, se había formado una solución de color pardo amarillo. A continuación, una solución de acetofenona (2 ml a 2,5 M, 5 mmol) en EtOH y una solución de KOTBu (1 ml a 0,05 M, 0,05 mmol, 1 mol) en EtOH se añadieron sucesivamente al vial. El vial se colocó de nuevo en la autoclave que se presurizó con hidrógeno (2 MPa) y la solución se agitó a TA durante

20

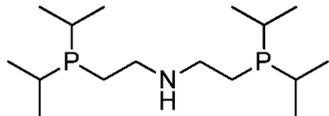
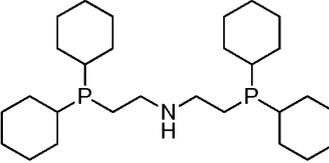
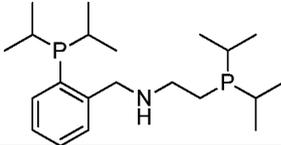
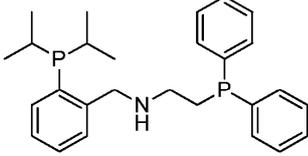
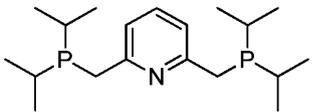
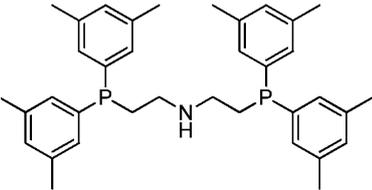
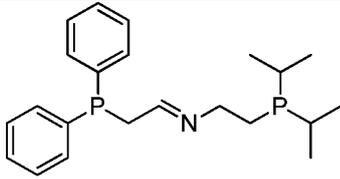
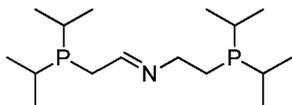
25

14 horas. La autoclave se despresurizó y una alícuota de la mezcla de reacción se recogió y se analizó por GC (DB-Wax).

En estas condiciones, se ensayaron varios ligandos (L1-L9) como se informa en la Tabla 8. Los resultados se presentan en la Tabla 9.

5

Tabla 8: Estructura de los ligandos ensayados

Estructura	Nombre
	L-1
	L-2
	L-4
	L-5
	L-6 (no es parte de la invención)
	L-7
	L-8
	L-9

Los ligandos L-1 o L-2 se adquirieron de *Strem Chemicals* o pueden prepararse de acuerdo con Edwards, P.G. *Polyhedron* 1990, 9, 2413-2418. Los ligandos L-4 y L-5 se prepararon como se describe a continuación. El ligando L-6 se preparó de acuerdo con Milstein *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 2120. Los ligandos L-8 y L-9 se prepararon de acuerdo con Morris, R.H. *J Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 1367-1380.

Tabla 9: Hidrogenación de acetofenona con el complejo Fe(L-2 a L-5)(CO)HBr

Ensayo	Ligando	C/B	Conv.	ROH
1	L-1	1000/2000	>99	>99
2	L-2	5000/10000	83	83
4	L-4	5000/10000	>99	>99
5	L-5	5000/10000	>99	>99
6	L-6	2000/4000	>99	>99
7	L-7[1]	2000/10000	>99	>99
8	L-8[1]	2000/10000	>99	>99
9	L-9[1]	2000/10000	>99	>99

Proporción de C/B: catalizador/base en ppm con respecto al sustrato.
 Conv.: conversión (en %, analizado por GC) de acetofenona al correspondiente 1-feniletanol después de 14 horas.
 Condiciones de reacción: gas H₂ (2 MPa), TA, EtOH (1,25 M).
 ROH: cantidad de alcohol en porcentaje en la mezcla de reacción tal como se analizó por GC.
 [1] Ensayo realizado en gas H₂ (2,5 MPa), 50 °C, EtOH (M) durante 16 h.

Ejemplo 9Síntesis de 2-(diisopropilfosfino)-N-(2-(diisopropiltostino)bencil)etanamina [L-4]

- 5 Bajo argón, a una solución de 2-bromo-benzaldehído (408,5 mg, 2,2 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución de 2-etanamina(diisopropilfosfino) (367,7 mg, 2,2 mmol) en THF (2 ml). Se añadió más THF (3 ml) para enjuagar y la solución resultante se agitó a TA durante 15 horas. Después, el disolvente se eliminó a vacío, sustituido por algo de tolueno (2 ml) y el disolvente se eliminó de nuevo al vacío. El aceite resultante se disolvió en THF (20 ml), y se enfrió mediante un baño de hielo seco/acetona a -80 °C. Después, se añadió gota a gota una solución de tert-BuLi (1,8 ml en 1,35 M en pentano, 2,4 mmol). Después de 1 hora a -80 °C, iPr₂PCl (370 µl, 2,3 mmol) se añadió a la solución de color amarillo-naranja. La temperatura se dejó calentar a 0 °C en 6 horas y después la solución se agitó a TA durante otras 14 horas. Después, el disolvente se eliminó al vacío y el aceite blanco de color amarillo resultante se disolvió en MeOH (20 ml). NaBH₄ (185,9 mg, 4,9 mmol) se añadió después en una porción seguida de más MeOH (5 ml) y la mezcla se agitó a TA siguiente. Después de 3 horas, el disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en agua (20 ml) y se extrajo con Et₂O (5 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre K₂CO₃ anh. Después de la filtración, el disolvente se eliminó a vacío para dar un aceite amarillo que se purificó en una columna Alox (tipo neutral 507C) eluida con pentano/Et₂O (1/1) y después Et₂O para dar el producto deseado L-4 (449,2 mg, 1,2 mmol, 55 %) como un aceite incoloro.
- 10 ¹H-RMN (C₆D₆): 0,91 (dd, J = 6,9, 11,8 Hz, 6H), 0,98 (dd, J = 6,9, 13,8 Hz, 6H), 1,01 (dd, J = 7,0, 16,7 Hz, 6H), 1,09 (dd, J = 6,9, 14,7 Hz, 6H), 1,5-1,62 (m, 4H), 1,65 (s a, NH), 1,96 (dsept, J = 2,4, 6,9 Hz, 2H), 2,89 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,09 (dt, J = 1,4, 7,4 Hz, 1H), 7,17 (dt, J = 1,3, 7,4 Hz, 1H), 7,3-7,34 (m, 1H), 7,52 (ddd, J = 1,1, 3,9, 5,6 Hz, 1H).
- 15 ¹³C-RMN (C₆D₆): 18,92 (d, JCP = 10,2 Hz, CH₃), 19,78 (d, JCP = 10,8 Hz, CH₃), 20,26 (d, JCP = 16,6 Hz, CH₃), 20,52 (d, JCP = 19,4 Hz, CH₃), 23,51 (d, JCP = 19,4 Hz, CH₂), 23,7 (d, JCP = 13,7 Hz, CH), 24,62 (d, JCP = 13,5 Hz, CH), 48,71 (d, JCP = 24,2 Hz, CH₂), 52,99 (d, JCP = 23,6 Hz, CH₂), 126,52 (s, CH arom), 128,89 (s, CH arom), 129,79 (d, JCP = 5,9 Hz, CH arom), 132,59 (d, JCP = 3,2 Hz, CH arom), 135,1 (d, JCP = 20,9 Hz, C arom), 148,16 (d, JCP = 24,5 Hz, C arom).
- 20 ³¹P{¹H}-RMN (C₆D₆): -7,37 (s), -1,59 (s).

Ejemplo 10Síntesis de N-(2-(diisopropilfosfino)bencil)-2-(difenilfosfino)etanamina (L-5)

- 30 Bajo de atmósfera de argón, a una solución de (E)-N-(2-bromobencilideno)-2-(difenilfosfino)etanamina (1,0026 g, 2,53 mmol) en THF (50 ml) enfriado por un baño de hielo seco/acetona a -80 °C se añadió una solución de terc-BuLi (1,4 ml en 1,88 M en pentano, 2,63 mmol) gota a gota. Después de 1 hora a -80 °C, iPr₂PCl (420 µl, 2,64 mmol) se añadió a la solución de color naranja. La temperatura se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche (16 horas). Después, el disolvente se eliminó de la solución de color amarillo al vacío y el aceite resultante de color naranja se disolvió en MeOH (20 ml). NaBH₄ (241,7 mg, 5,7 mmol) se añadió en una porción seguida de más MeOH (5 ml) y la mezcla se agitó a TA. Después de 3 horas, el disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en agua (20 ml) y se extrajo con Et₂O (5 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K₂CO₃ anh. Después de la filtración, se eliminó el disolvente al vacío para dar un aceite blanco-amarillo que se purificó en una columna Alox (tipo neutro 507C) eluyendo con pentano/Et₂O (2/1) y después Et₂O para dar el producto deseado L-5 (662,2 mg, 1,5 mmol, 59 %) como un aceite incoloro.
- 35 ¹H-RMN (C₆D₆): 0,87 (dd, J = 6,9, 11,8 Hz, 6H), 2,13 (dd, J = 6,9, 14,8 Hz, 6H), 1,55 (s a, NH), 1,93 (dsept, J = 2,4,
- 40

ES 2 686 723 T3

6,9 Hz, 2H), 2,26 (app t, J = 7,5 Hz, 2H), (app q, J = 8,6 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,02-7,12 (m, 6H), 7,14-7,18 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 4H).

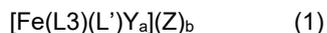
¹³C-RMN (C₆D₆): 19,71 (d, JCP = 10,7 Hz, CH₃), 20,49 (d, JCP = 19,6 Hz, CH₃), 24,57 (d, JCP = 13,2 Hz, CH), 29,98 (d, JCP = 13,1 Hz, CH₂), 46,44 (d, JCP = 20,6 Hz, CH₂), 52,69 (d, JCP = 23,5 Hz, CH₂), 126,51 (s, CH arom), 128,57 (d, JCP = 6,9 Hz, CH arom), 128,64 (d, JCP = 6,5 Hz, CH arom), 128,89 (s, CH arom), 129,80 (d, JCP = 5,7 Hz, CH arom), 132,56 (d, JCP = 2,9 Hz, CH arom), 133,16 (d, JCP = 18,7 Hz, CH arom), 135,00 (d, JCP = 20,9 Hz, C arom), 139,79 (d, JCP = 14,4 Hz, C arom), 147,94 (d, JCP = 24,2 Hz, C arom)

³¹P{¹H}-RMN (162 MHz, C₆D₆): -7,44 (s), -19,77 (s).

5

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la reducción por hidrogenación, utilizando H₂ molecular, de un sustrato C₃-C₇₀ que contiene uno o dos grupos funcionales carbonilo o carboxílico en el alcohol, o diol, correspondiente, **caracterizado porque** dicho procedimiento se lleva a cabo en presencia de una base y al menos un catalizador o pre-catalizador en forma de un complejo de hierro de fórmula



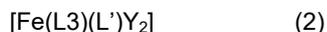
en la que L3 representa un ligando tridentado en el que los grupos de coordinación consisten en un grupo amino o imino y dos grupos fosfino;

L' representa un CO o un compuesto isonitrilo C₁₋₁₁;

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

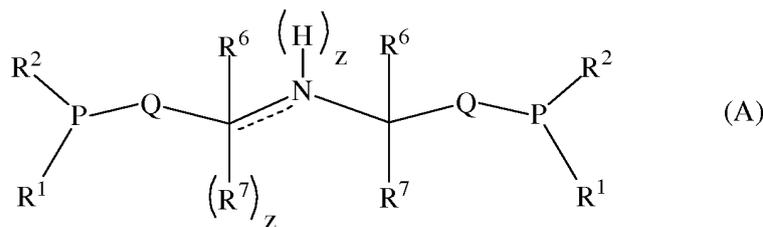
cada Z representa, simultánea o independientemente, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, o una radical alcoxi C₁-C₆ o carboxílico o un grupo BH₄ o AlH₄; y
(a + b) = 2 siendo a 1 o 2.

15 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho complejo es de fórmula



en la que L3, L' e Y tienen el mismo significado con que en la reivindicación 1.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** dicho ligando L3 es un compuesto de fórmula



20 en la que la línea de puntos indica un enlace sencillo o doble;

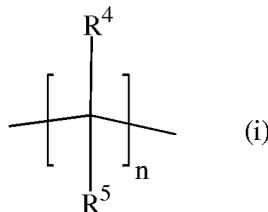
z es 0 o 1 cuando el enlace carbono-nitrógeno con la línea de puntos representa un enlace doble o sencillo, respectivamente;

25 R¹ y R², cuando se toman por separado, representan, simultánea o independientemente, un grupo alquilo o alqueno lineal, ramificado o cíclico C₁ a C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo aromático C₆ a C₁₀ opcionalmente sustituido; dichos grupos R¹ y R², cuando se toman juntos, pueden formar un anillo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, que tiene 5 a 10 átomos y que incluye el átomo de fósforo al que dichos grupos R¹ y R² están unidos;

30 R⁶ y R⁷ representan, simultánea o independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alqueno lineal, ramificado o cíclico C₁ a C₆ opcionalmente sustituido, un grupo aromático C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido; cuando la línea de puntos representa un enlace sencillo, dos R⁶ tomados juntos, pueden formar un heterociclo saturado, opcionalmente sustituido y que contiene opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno u oxígeno adicionales, que contiene 5 a 10 átomos y que incluye el átomo N y los átomos de carbono a los que dichos grupos R⁶ están unidos respectivamente; y

35 Q representa:

- un grupo de fórmula



en la que n es un número entero de 1 a 3, y

40 R⁴ y R⁵ representan, simultánea o independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alqueno lineal, ramificado o cíclico C₁ a C₆ opcionalmente sustituido, un grupo aromático C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido; dos grupos distintos R⁴ y/o R⁵, tomados juntos, pueden formar un anillo

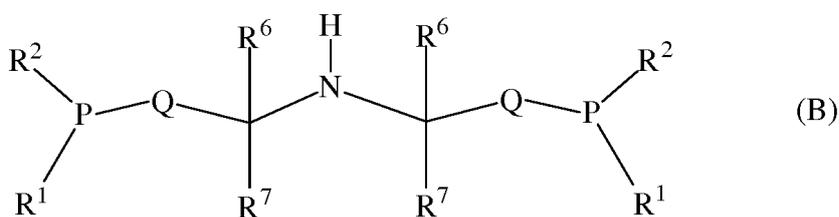
saturado C₅ a C₈, opcionalmente sustituido, que incluye los átomos de carbono a los que cada uno de dicho grupo R⁴ o R⁵ está unido; o

- un grupo difenilo, dinaftilo, metalocediilo C₅-C₁₂, fenileno o naftileno opcionalmente sustituidos; y

5 los sustituyentes opcionales de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son uno o dos grupos halógeno, grupos alcoxi C₁ a C₁₀, halo- o perhalo-hidrocarburo, COOR, NR₂, amina cuaternaria o R, en los que R es un alquilo C₁ a C₆, o un cicloalquilo C₅ a C₁₂, aralquilo o un grupo aromático, el último también es opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos halógeno, sulfonatos o grupos alquilo C₁-C₈, alcoxi, amino, nitro, sulfonatos, halo- o perhalo-hidrocarburo o éster;

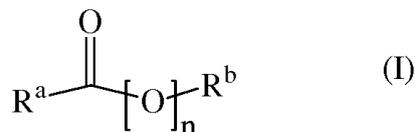
10 y los sustituyentes opcionales de R¹ y R³ y Q, en particular cuando los grupos son o contienen grupos o restos fenilo o aromáticos, uno a tres grupos alcoxi C₁ a C₅, grupos alquilo C₁ a C₄, o grupos NR, en donde R es un alquilo C₁ a C₆ cicloalquilo C₅ a C₆.

4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** dicho ligando L3 es un compuesto de fórmula



15 en la que R¹, R², R⁶ y R⁷ tienen el mismo significado que se indica en la reivindicación 3.

5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** dicho sustrato es un compuesto C₅-C₃₀ de fórmula



20 en la que n representa 0 o 1; R^a y R^b, tomados juntos, representan un grupo hidrocarburo C₃-C₂₀, preferentemente C₄-C₂₀, opcionalmente sustituido y que comprende opcionalmente uno, dos o tres átomos de oxígeno o de nitrógeno; o, cuando dichos R^a y R^b se toman por separado,

25 R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo R^b; R^b representa un grupo hidrocarburo C₁-C₃₀ opcionalmente sustituido, y que comprende opcionalmente uno, dos o tres átomos de oxígeno o de nitrógeno; y

los sustituyentes opcionales de R^a y R^b son uno, dos o tres grupos halógeno, COOR^c, OR^c, NR^c₂ o R^c, en los que R^c es un átomo de hidrógeno, un grupo C₁-C₂ halogenado o un grupo alquilo o alquenilo lineal, ramificado o cíclico C₁ a C₁₀, preferentemente un grupo alquilo o alquenilo lineal o ramificado C₁ a C₄.

30 6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado porque** dicho sustrato es un compuesto de fórmula (I) en la que R^a representan un átomo de hidrógeno o un grupo R^b, y cada R^b, cuando se toman por separado, representan simultánea o independientemente un grupo alquilo, alquenilo o alcanodienilo, lineal, ramificado o cíclico C₃-C₁₈ aromático, opcionalmente sustituido; o R^a y R^b se unen entre sí y forman un grupo lineal saturado o insaturado C₅-C₂₀, ramificado, mono-, di- o tri-cíclico, opcionalmente sustituido.

35 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado porque** dicho sustrato es un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

- cuando n es 1 y R^a es un grupo alquenilo o alcadienilo, que dicho grupo no es un grupo alc-1-enilo o un alca-1,3-dienilo; o

40 - cuando n es 0 y R^a es un grupo alquenilo o alcadienilo, que dicho grupo es un grupo alc-1-enilo o un alca-1,3-dienilo; o

- cuando n es 0 y R^a es un átomo de hidrógeno, R^b representa un grupo hidrocarburo ramificado o cíclico, en donde la ramificación se encuentra en la posición alfa con respecto al grupo CHO del sustrato.

8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** dicha base tiene un pK_a por encima de 10.

45 9. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado porque** dicha base es un carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, un hidróxido de metal alcalino o alcalino-térreo, amiduras C₁-₁₀,

ES 2 686 723 T3

fosfaceno C₁₀₋₂₆ o un alcoholato de la fórmula (R¹³O)₂M o R¹³OM', en la que M es un metal alcalinotérreo, M' es un metal alcalino o un amonio NR^{14,4+}, R¹³ representa hidrogeno o un radical alquilo lineal C₁ a C₆ o ramificado y R¹⁴ representa un radical alquilo lineal C₁ a C₁₀ o ramificado.