

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 118**

51 Int. Cl.:

C07C 45/60 (2006.01)

C07F 9/46 (2006.01)

C07F 9/58 (2006.01)

C07F 9/6568 (2006.01)

C07F 9/6571 (2006.01)

C07F 9/6584 (2006.01)

C07F 15/00 (2006.01)

C07F 9/50 (2006.01)

C07F 9/572 (2006.01)

C07C 45/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2006 E 06845453 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 1960409**

54 Título: **Ligandos tetrafosforosos para hidroformilación catalítica y reacciones relacionadas**

30 Prioridad:

15.12.2005 US 750733 P

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

28.10.2013

73 Titular/es:

**THE PENN STATE RESEARCH FOUNDATION
(100.0%)
304 Old Main
University Park, PA 16802 , US**

72 Inventor/es:

**ZHANG, XUMU y
YAN, YONGJUN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 427 118 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

Ligandos tetrafosforosos para hidroformilación catalítica y reacciones relacionadas

5 **Campo de la invención**

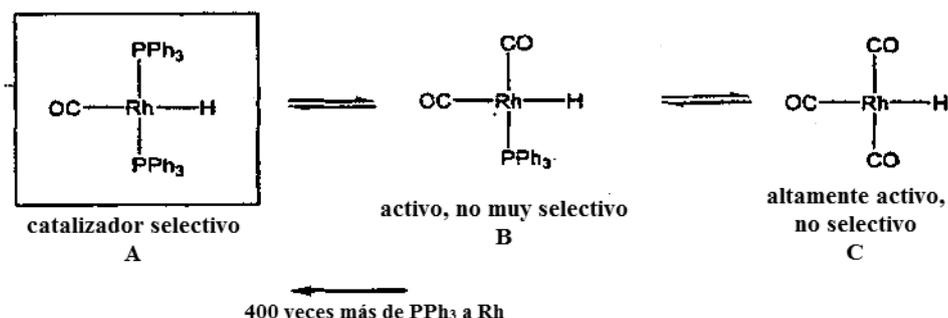
La presente invención se refiere a nuevos ligandos fosforosos y a sus aplicaciones en la hidroformilación y a reacciones relacionadas. Más particularmente, la presente invención se refiere a complejos de metal de transición que tienen ligandos tetrafosforosos quelantes con modos multiquelantes. Los ligandos tetrafosforosos con modos multiquelantes pueden mejorar la capacidad de coordinación de metales de transición, tales como Rh y Ni, y por tanto, mejoran las selectividades de las reacciones catalíticas. Los complejos metal de transición-tetrafosforosos de acuerdo con la presente invención son útiles como catalizadores hidroformilación, isomerización-hidroformilación, hidrocarboxilación, hidrocianación, reacciones en tándem, tales como isomerización-formilación e hidroaminometilación.

15 **Antecedentes de la invención**

La hidroformilación, descubierta por Roelen en 1938, ha sido el proceso catalítico homogéneo más extenso en la industria. Se han producido más de 6800 millones de kilos (15 mil millones de libras) de aldehídos y alcoholes por año en base a catalizadores de Fe, Zn, Mn, Co, Cu, Ag, Ni, Pt, Pd, Rh, Ru e Ir. En estos procesos, es extremadamente importante conseguir una alta selectividad en productos lineales para aplicación comercial. Pese a la extensa investigación tanto por grupos académicos como industriales, tales como BASF, Dow, Shell and Eastman, entre otros, todavía persisten problemas fundamentales y prácticos en cuanto a la selectividad. Nuevos conceptos para controlar selectividades son muy importantes en reacciones catalíticas. Catálisis selectivas altamente eficaces permitirán que se produzcan algunos productos químicos voluminosos de una manera ambientalmente razonable en condiciones más benignas.

Los catalizadores de cobalto (por ejemplo, $\text{HCo}(\text{CO})_4$) dominaron la hidroformilación industrial hasta que se introdujeron los catalizadores de rodio (por ejemplo, $\text{HRh}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_3$) a principios de la década de 1970. En 2004, se estima que aproximadamente el 75% de todos los procesos de hidroformilación se basaban en catalizadores de rodio triarilfosfina. Conseguir alta regioselectividad en aldehídos lineales es crucial para la hidroformilación y para reacciones relacionadas. Los aldehídos resultantes se convierten en alcoholes, ácidos carboxílicos u otros derivados, que se usan como plastificantes, detergentes, tensioactivos, disolventes, lubricantes e intermedios químicos.

El Esquema 1 siguiente muestra la disociación de un catalizador de hidroformilación catalizado con Rh.

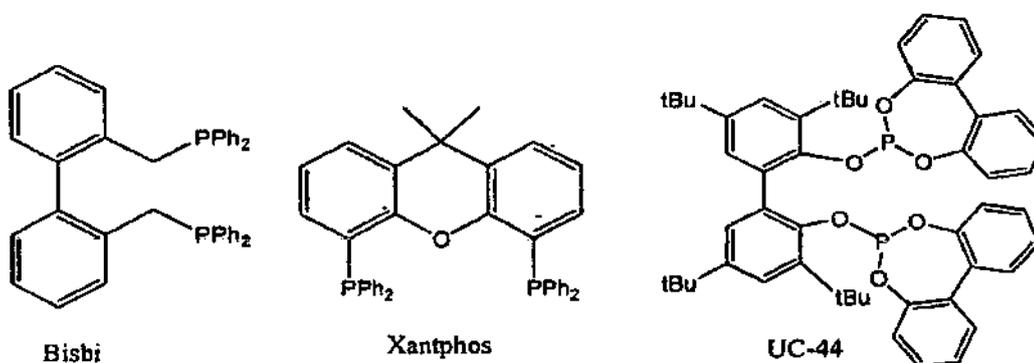


La comercialización exitosa de la tecnología de $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ se ha basado en el descubrimiento clave de Pruett at Union Carbide y Booth at Union oil de que el uso de rodio con exceso de ligando fosfina puede conducir a catalizadores de hidroformilación selectiva y activa. La necesidad de excesos de fosfinas se debe a la fácil disociación de $\text{Rh}-\text{PPh}_3$ en el sistema catalítico como se ilustra en el Esquema 1. La pérdida de PPh_3 del $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ da como resultado catalizadores de hidroformilación B y C más activos, pero menos regioselectivos. En los procesos comerciales, se usa hasta un exceso 820 veces más de PPh_3 con respecto a Rh para asegurar una alta proporción de selectividad de lineal:ramificado, es decir, hasta 17:1, para la hidroformilación de 1-hexeno. La hidroformilación comercial de propileno se ha realizado con un exceso 400 veces superior de PPh_3 con respecto a Rh consiguiéndose una proporción de selectividad lineal:ramificado de 8-9:1.

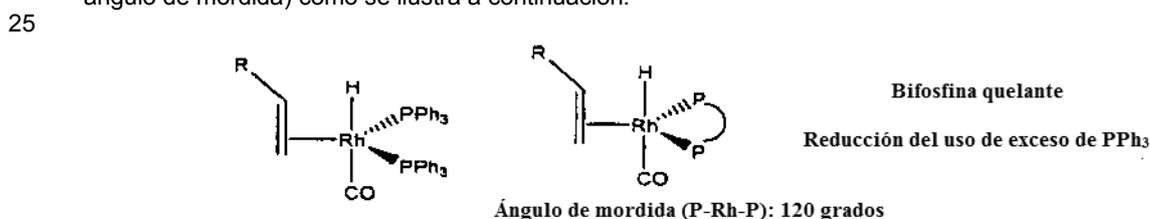
La hidroformilación catalizada por Rh/PPh_3 es la clave para preparar todos los oxo alcoholes. El propileno es el alqueno sencillo más grande hidroformilado para producir butiraldehído, que puede hidrogenarse para producir butanol, o dimerizarse por condensación de un aldol y después hidrogenarse para formar 2-etil-1-hexanol, el mayor producto individual producido por hidroformilación (más de 2200 millones de Kg (5 mil millones de libras) al año). Normalmente, se hace reaccionar 2-etil-1-hexanol con anhídrido ftálico para producir produce ésteres dialquil ftálicos que se usan como plastificantes para mantener suaves y flexibles plásticos de cloruro de polivinilo.

En los procesos de hidroformilación, es crucial obtener materias primas más baratas para materiales de partida. Por ejemplo, son deseables alquenos superiores internos (alquenos de SHOP), tales como 3-octenos para convertir los alquenos en aldehídos lineales. El uso directo de raffinato II (una mezcla de n-butenos/butanos) y mezclas de 1-buteno y 2-buteno son útiles para la hidroformilación. Para la hidroformilación de n-alquenos, es importante obtener alta selectividad lineal. La hidroformilación de alcohol alílico y la reducción posterior puede conducir a 1,4-butenol. Pueden usarse alquenos internos funcionalizados como rutas alternativas a componentes básicos bifuncionales para polímeros. La hidroformilación de metil-3-pentenoato conduce a la preparación de materiales de partida para poliamidas y poliésteres. En la isomerización en tándem y los procesos de hidroformilación, son deseables altos grados de isomerización combinados con alta selectividad hacia aldehídos terminales con reacciones de hidrogenación indeseables minimizadas e isomerización mínima hacia compuestos conjugados.

Para superar la necesidad de usar un gran exceso de fosfinas en los procesos de hidroformilación y conseguir alta regioselectividad, se desarrolló una nueva generación de catalizadores de metal de transición usando ligandos bisfosfina. Por ejemplo: Bisbi por Eastman Chemical; Xantphos por Prof. Leeuwen (University of Amsterdam), Bernhard Breit, Acc. Chem. Res. 2003, 36, 264-275, Bernhard Breit, Wolfgang Seiche, Synthesis 2001, 1, 1-36); y UC-44 por Union Carbide. A continuación se ilustran estos ligandos.



Mediante el uso de estos ligandos, se ha reducido un típico exceso de 400 veces más de PPh₃ a un exceso de 5 veces más de fosfinas quelantes. Esta nueva generación de fosfinas quelantes ha conducido a más altas proporciones de lineal:ramificado, así como a actividades catalíticas mayores. Por ejemplo, se ha observado una proporción de lineal a ramificado de 70-120:1 para hidroformilación de 1-hexeno. Casey y Van Leeuwen propusieron que la parte de regioselectividad en la hidroformilación catalizada por Rh se debe a que se forma un ángulo de mordida de metal bifosfina de aproximadamente de 120 grados, es decir, "the Bite angle hypothesis" (hipótesis del ángulo de mordida) como se ilustra a continuación.



A pesar de que el número de ligando bisfosforosos quirales que se están usando como catalizadores para hidroformilación y para reacciones relacionadas, aún permanecen en el foco de gran interés para investigación, ligandos fosforosos para hidroformilación activos y con alta selectividad. Sin embargo, debido a la disociación de fosfinas de la coordinación de Rh-CO, es un problema conseguir alta regioselectividad, es decir, altas proporciones de lineal con respecto a ramificado de los productos producidos. El desarrollo de familias de ligandos fosforosos con modos de coordinación multiquelantes es atractivo. Los ligandos tetrafosforosos de la presente invención, debido a sus capacidades de coordinación a través de modos de coordinación multiquelantes, conducen a una alta transición regioselectiva en hidroformilación catalizada por ligando metálico y reacciones relacionadas para proporcionar proporciones de lineal con respecto a ramificado más altas que las obtenidas previamente. También, la naturaleza simétrica de estos ligandos permite que estos ligandos se preparen fácilmente.

van der Slot et al, Organometallics, 21(19), 3873-3883, 2002 desvela hidroformilación catalizada por rodio con ligandos fosforosos de amidita basados en pirrolilo.
Kunze et al, Heteroatom Chemistry, 12(7), 577-585, 2001 desvela ligandos fosforosos basados en calixareno en hidroformilación catalizada por Rh(I) de 1-octeno.
Aikawa et al, Angew. Chem. Int.Ed., Vol 42, 2003, Páginas, 5455-5458, desvela ligandos de tris(fosfanil)bifenilo atropos pero quirales para hidrogenación asimétrica catalizada por Ru.
Paciello et al, Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 143(1-3), 85-97, 1999, desvela ligandos quelantes de fosfito en hidroformilaciones catalizadas por rodio.

Sumario de la Invención

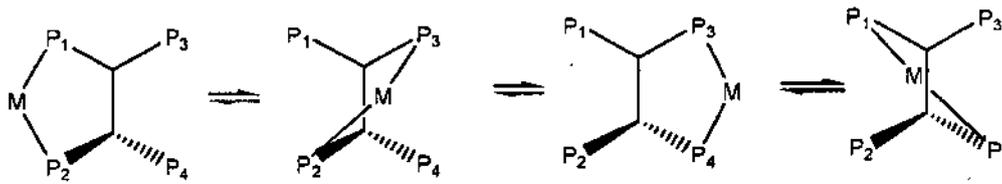
In la presente invención, los inventores introducen una diversidad de ligandos tetrafosforosos (Tipo A) con modos de coordinación multiquelantes como se ilustra a continuación para mejorar las capacidades de coordinación:

5



donde M es un metal seleccionado entre el grupo que consiste en Fe, Zn, Mn, Co, Cu, Ag, Ni, Pt, Pd, Rh, Ru e Ir; X se selecciona entre el grupo que consiste en O, NH, NR y CH₂; Y se selecciona entre el grupo que consiste en Ar, OAr y pirrol; R es un grupo orgánico y Ar es un grupo arilo. El ligando de Tipo A es un ligando tetrafosforoso de la presente invención. El ligando de Tipo B es un ligando bisfosforoso. Como se ilustra a continuación, el tetrafosforoso (Tipo A) tiene al menos cuatro modos de coordinación quelantes para mejorar las capacidades de coordinación, mientras que el ligando bisfosforoso (Tipo B) tiene un solo modo, a saber, P1-M-P2.

10



15

En comparación con ligandos bisfosforosos normales (Tipo B), los ligandos tetrafosforosos multiquelantes (Tipo A) de la presente invención mejoran las capacidades de coordinación de ligandos sin cambios importantes de las propiedades electrónicas de los ligandos.

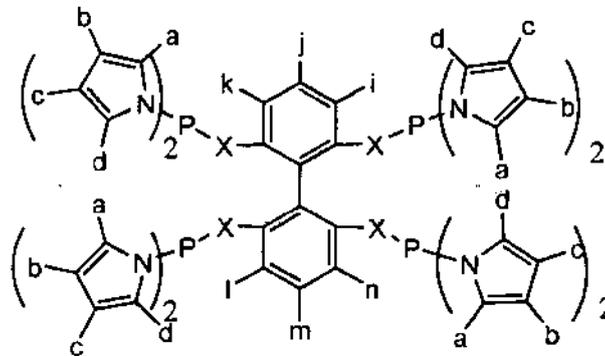
20

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a ligandos tetrafosforosos que tienen modos múltiples de quelantes de coordinación para uso como catalizadores para hidroformilación y a reacciones relacionadas. Los catalizadores de metal de transición preparados usando los ligandos tetrafosforosos de la presente invención son altamente activos y regioselectivos.

25

Lo siguiente ilustra una primera realización de la invención:

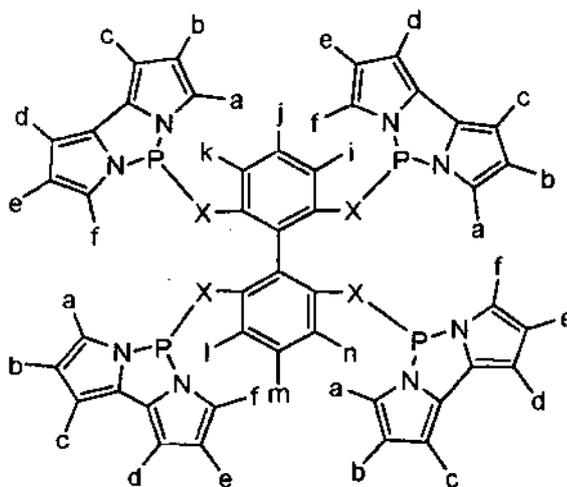


30

donde X es O, CH₂, NH, NR o NSO₂R, donde R es un alquilo o arilo; y a, b, c, d, i, j, k, l, m y n son, independientemente, H, alquilo, arilo, OR, SiR₃, CF₃, COOR, SO₃R, SO₃H, POR₂, haluro o dos de a, b, c, d, i, j, k, l, m y n pueden ser un anillo condensado cíclico o un anillo aromático extendido.

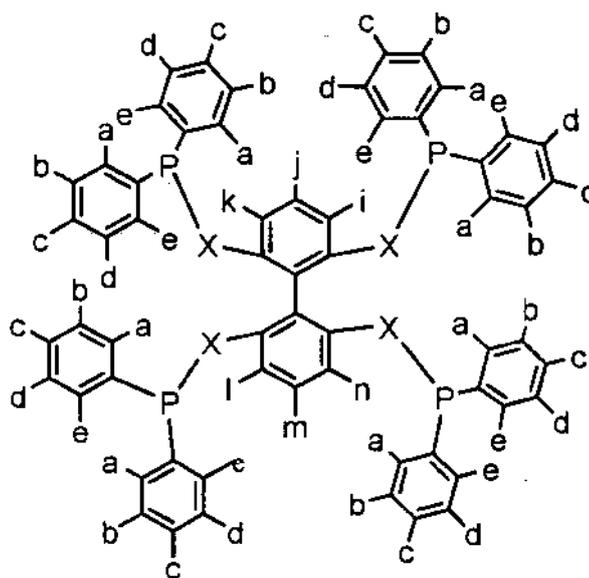
35

Una segunda realización de la invención se ilustra a continuación:



5 donde X es O, CH₂, NH, NR o NSO₂R, donde R es un alquilo o arilo; y a, b, c, d, e, f, i, j, k, l, m y n son, independientemente, H, alquilo, arilo, OR, SiR₃, COOR, SO₃R, SO₃H, POR₂, haluro o dos de a, b, c, d, e, f, i, j, k, l, m y n pueden ser un anillo condensado cíclico o un anillo aromático extendido.

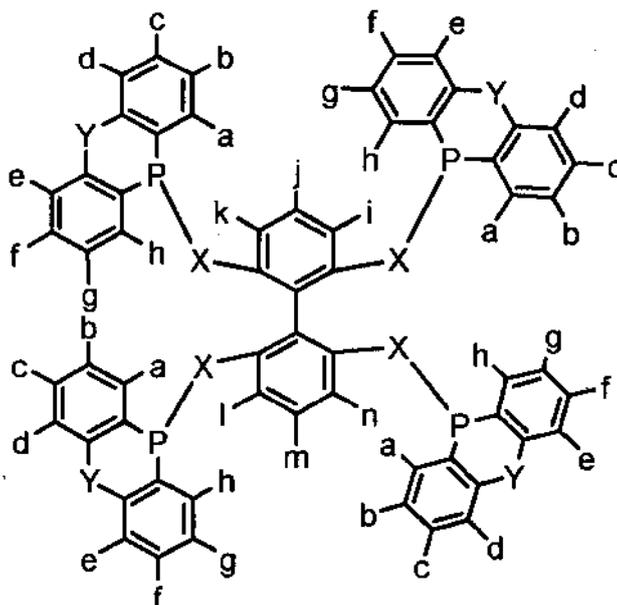
Una tercera realización de la invención se ilustra a continuación:



10 donde X es O, CH₂, NH, NR o NSO₂R, donde R es un alquilo o arilo; y a, b, c, d, e, i, j, k, l, m y n son, independientemente, H, alquilo, arilo, OR, SiR₃, CF₃, COOR, SO₃R, SO₃H, POR₂, haluro, NR₂, o dos de a, b, c, d, e, i, j, k, l, m y n pueden ser un anillo condensado cíclico o un anillo aromático extendido.

15

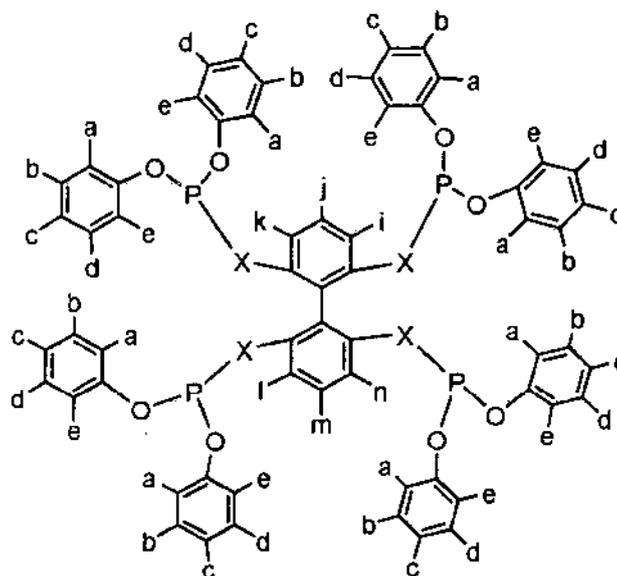
Una cuarta realización de la invención se ilustra a continuación:



donde X es O, CH₂, NH, NR o NSO₂R donde R es un alquilo o arilo; Y es un enlace carbono-carbono, O, CH₂, NH o NR; y a a n son, independientemente, H, alquilo, arilo, OR, SiR₃, CF₃, COOR, SO₃R, SO₃H, POR₂, haluro, NR₂ o dos de a a n pueden ser un anillo condensado cíclico o un anillo aromático extendido.

5

Una quinta realización de la invención se ilustra a continuación:

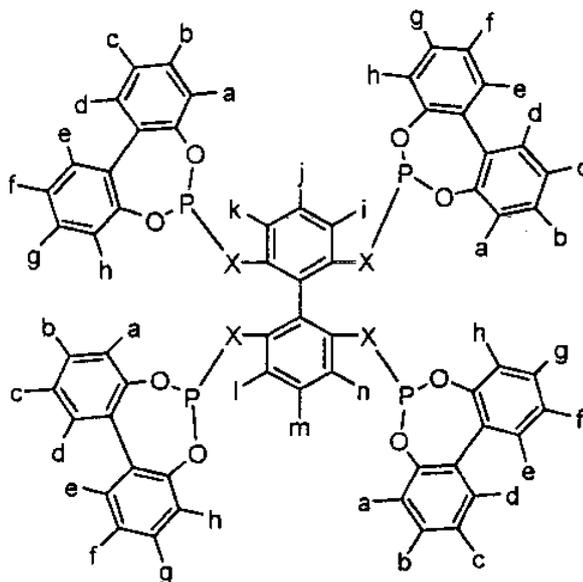


donde X es O, CH₂, NH, NR o NSO₂R, donde R es un alquilo o arilo; y a, b, c, d, e, i, j, k, l, m y n son, independientemente, H, alquilo, arilo, OR, SiR₃, CF₃, COOR, SO₃R, SO₃H, POR₂, haluro, NR₂, o dos de a, b, c, d, e, i, j, k, l, m y n pueden ser un anillo condensado cíclico o un anillo aromático extendido.

10

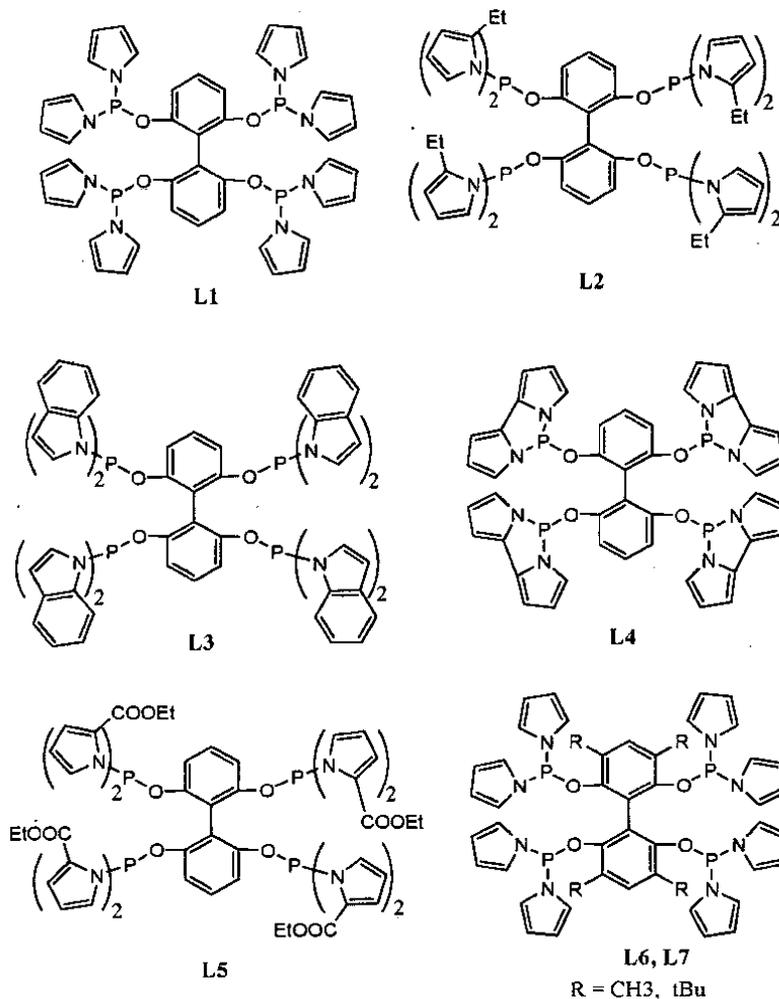
15

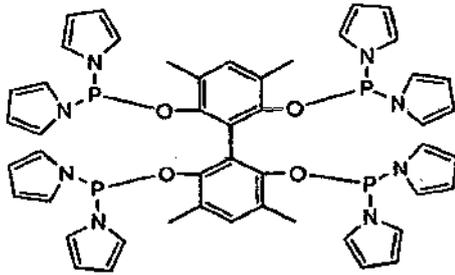
Una sexta realización de la invención se ilustra a continuación:



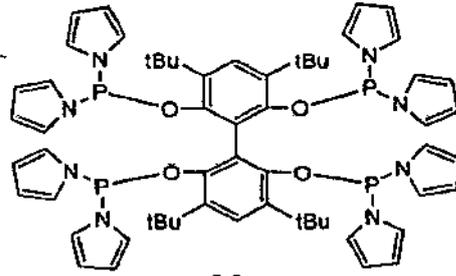
5 donde X es O, CH₂, NH, NR o NSO₂R, donde R es un alquilo o arilo; y a a n son, independientemente, H, alquilo, arilo, OR, SiR₃, CF₃, COOR, SO₃R, SO₃H, POR₂, haluro, NR₂, o dos de a a n pueden ser un anillo condensado cíclico o un anillo aromático extendido. Cuando d y e no son hidrógeno, pueden prepararse enantiómeros de estos ligandos para reacciones catalíticas asimétricas.

A continuación, se ilustran ejemplos de los ligandos tetrafosforosos de la presente invención (L1 a L91):

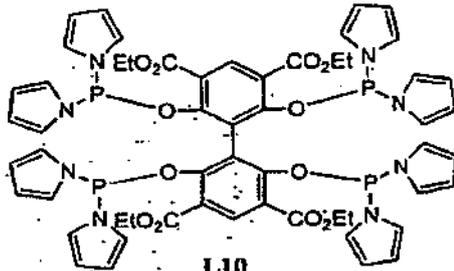




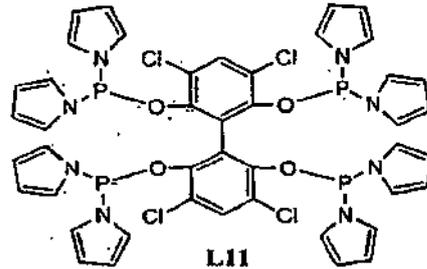
L8



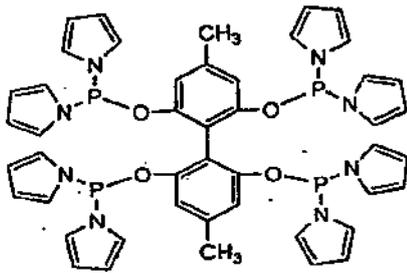
L9



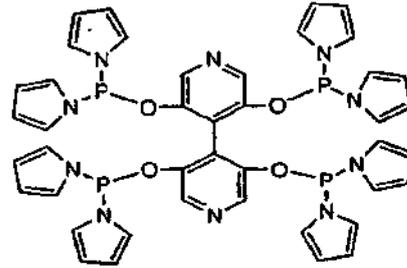
L10



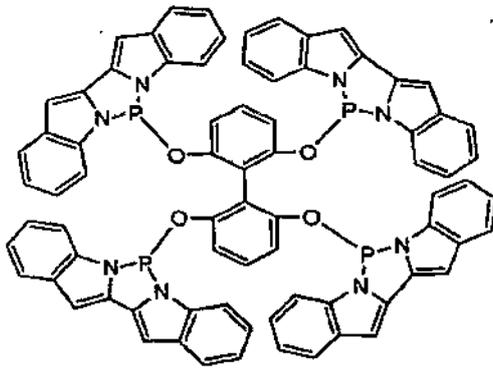
L11



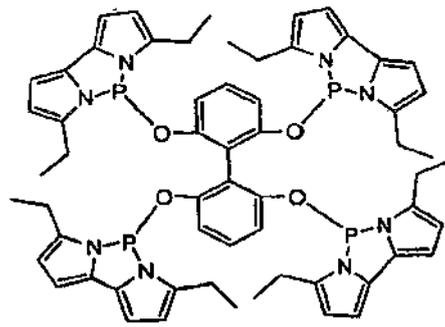
L12



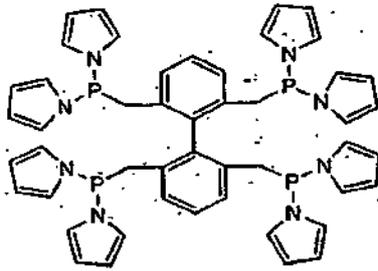
L13



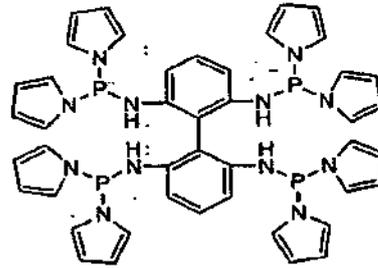
L14



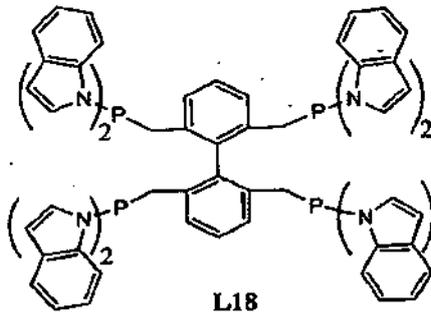
L15



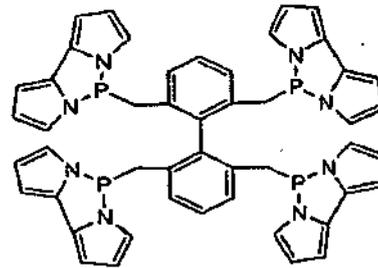
L16



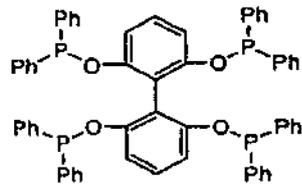
L17



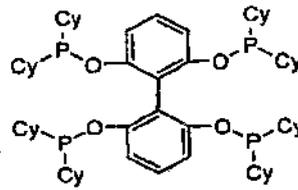
L18



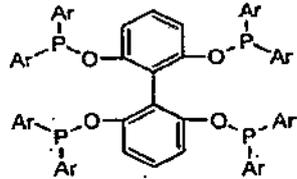
L19



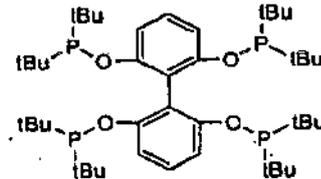
L20



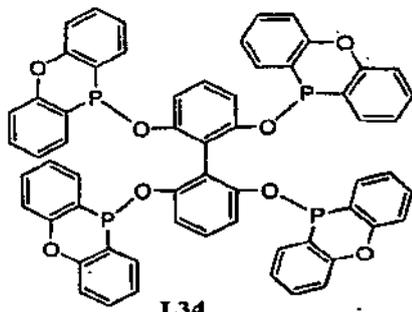
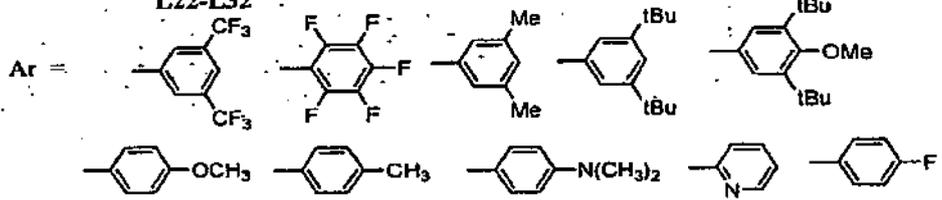
L21



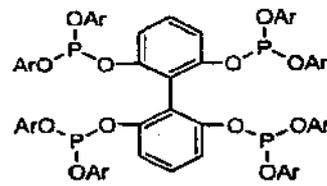
L22-L32



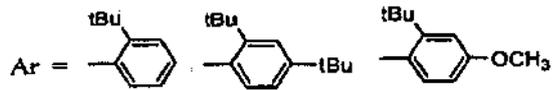
L33

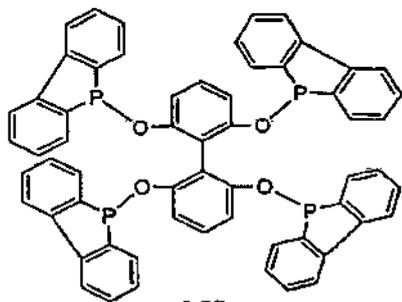


L34

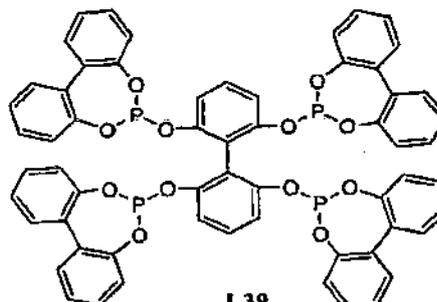


L35-L37

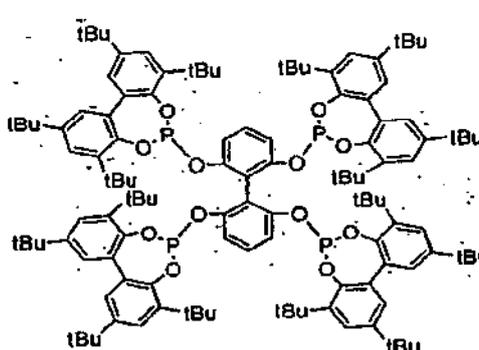




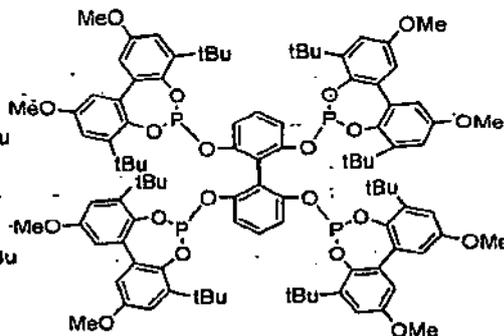
L38



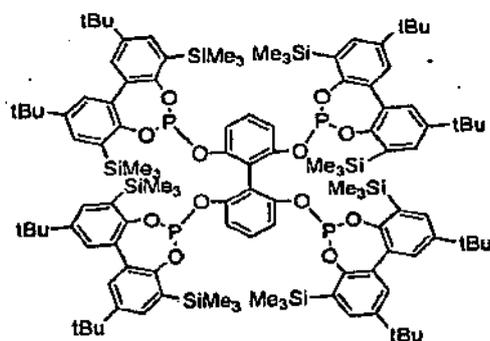
L39



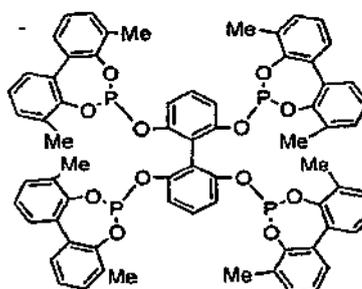
L40



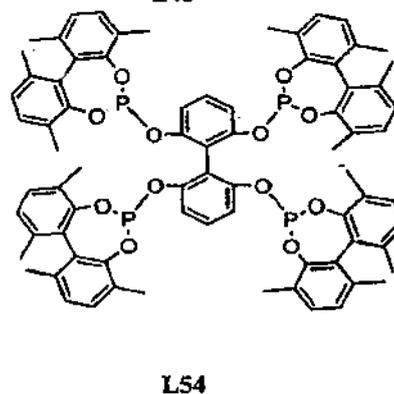
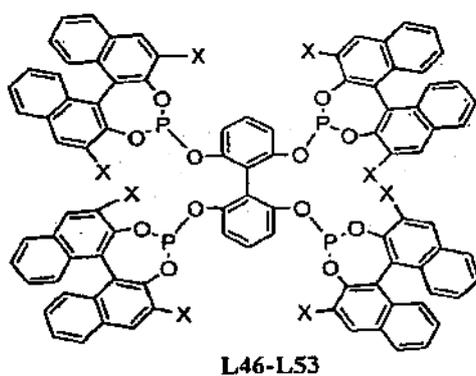
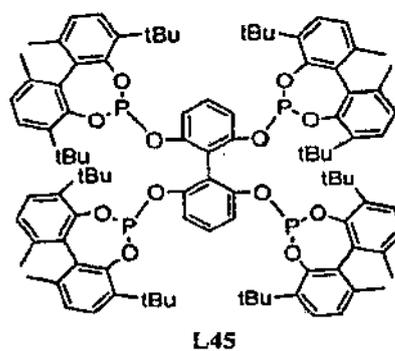
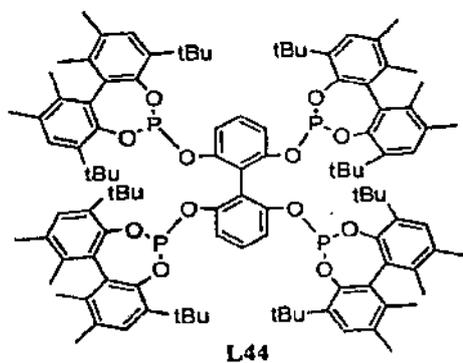
L41



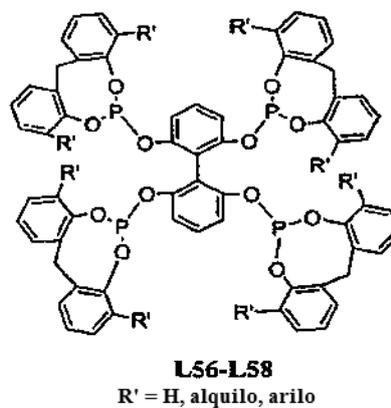
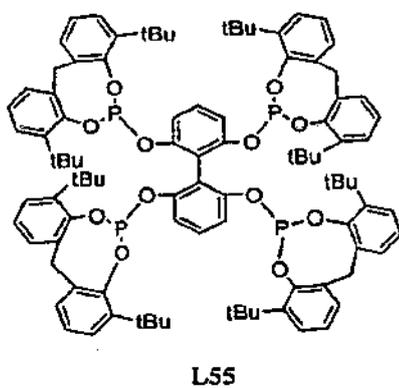
L42

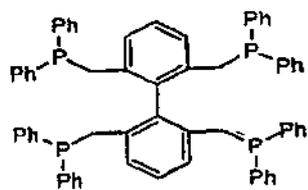


L43

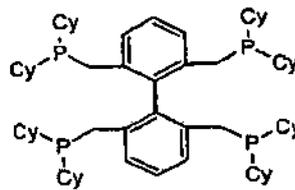


X = H, SiMe₃, Br, I, COOEt, Ph, arilo sustituido

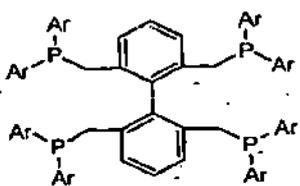




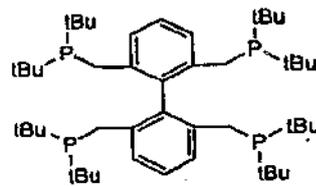
L70



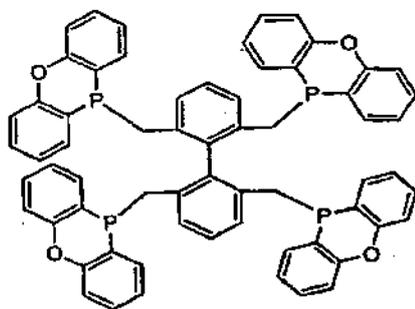
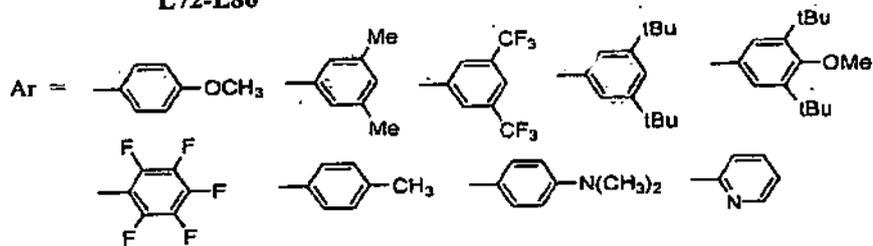
L71



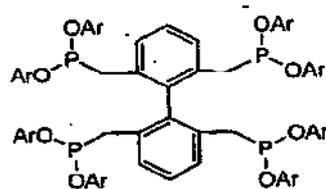
L72-L80



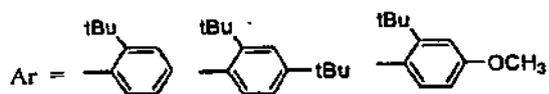
L81

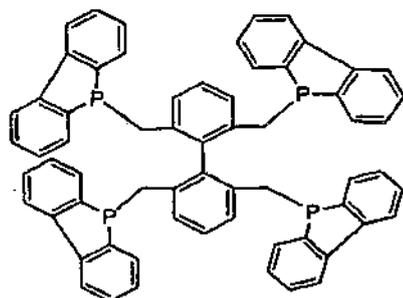


L82

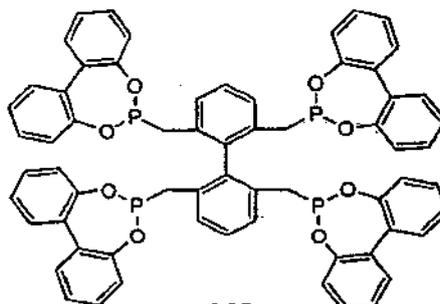


L83-L85

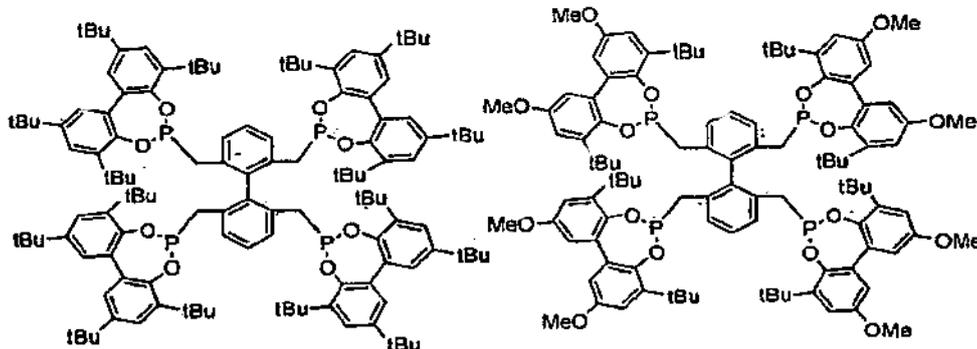




L86

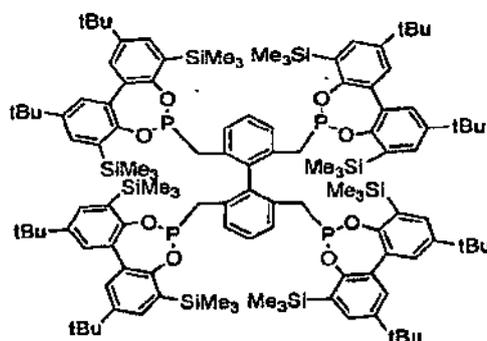


L87

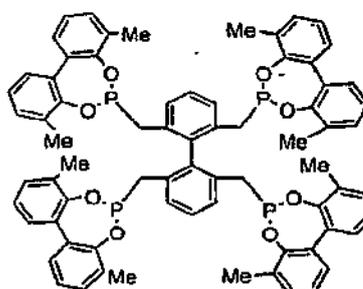


L88

L89



L90



L91

- En una hidroformilación o reacción relacionada, el complejo de metal de transición-ligando tetrafosforoso se prepara por mezcla de un sal de metal de transición con el ligando. La sal de metal de transición es una sal de un metal de transición seleccionado entre el grupo que consiste en Fe, Zn, Mn, Co, Cu, Ag, Ni, Pt, Pd, Rh, Ru e Ir. Son ejemplos de las sales de metal de transición FeX_3 , $\text{Fe}(\text{OTf})_3$, $\text{Fe}(\text{OAc})_3$, $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, $\text{Mn}(\text{OTf})_3$, MnX_3 , $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Co}(\text{OAc})_2$, AgX , $\text{Ag}(\text{OTf})$, $\text{Ag}(\text{OTf})_2$, AgOAc , PtCl_2 , H_2PtCl_4 , $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{RCN})_2$, $(\text{Pd}(\text{alil})\text{Cl})_2$, $\text{Pd}(\text{PR}_3)_4$, $(\text{Rh}(\text{NBD})_2)\text{X}$, $(\text{Rh}(\text{NBD})\text{Cl})_2$, $(\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl})_2$, $(\text{Rh}(\text{COD})_2)\text{X}$, $\text{Rh}(\text{acac})\text{CO}_2$, $\text{Rh}(\text{etileno})_2(\text{acac})$, $(\text{Rh}(\text{etileno})_2\text{Cl})_2$, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}_2$, $\text{RuH}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Ru}(\text{Ar})\text{X}_2$, $\text{Ru}(\text{Ar})\text{X}_2(\text{PPh}_3)_3$, $\text{Ru}(\text{COD})(\text{COT})$, $\text{Ru}(\text{COD})(\text{COT})\text{X}$, $\text{RuX}_2(\text{cymen})$, $\text{Ru}(\text{COD})_n$, $\text{RuCl}_2(\text{COD})$, $(\text{Ru}(\text{COD})_2)\text{X}$, $\text{RuX}_2(\text{PN})$, $\text{RuCl}_2(=\text{CHR})(\text{PR}'_3)_2$, $\text{Ru}(\text{ArH})\text{Cl}_2$, $\text{Ru}(\text{COD})(\text{metalil})_2$, $(\text{Ir}(\text{NBD})_2\text{Cl})_2$, $(\text{Ir}(\text{NBD})_2)\text{X}$, $(\text{Ir}(\text{COD})_2\text{Cl})_2$, $(\text{Ir}(\text{COD})_2)\text{X}$, $\text{CuX}(\text{NCCH}_3)_4$, $\text{Cu}(\text{OTf})$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{Cu}(\text{Ar})\text{X}$, CuX , $\text{Ni}(\text{acac})_2$, NiX_2 , $(\text{Ni}(\text{alil})\text{X})_2$, $\text{Ni}(\text{COD})_2$, $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$, $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, $\text{VO}(\text{acac})_2$ y MeReO_3 , donde cada R y R' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo o arilo; Ar es un grupo arilo; X es un contra anión, tal como BF_4 , ClO_4 , OTf , SbF_6 , CF_3SO_3 , $\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5(\text{CF}_3)_2)_4$, Cl , Br o I ; OTf es OSO_2CF_3 ; DBA es $\text{PhCH}=\text{CHCOCH}=\text{CHPh}$, NBD es norbornadieno; COD es ciclooctadieno y COT es ciclooctatrieno. La mezcla se pone en un autoclave que se purga con nitrógeno y posteriormente se carga con CO y H_2 .

Síntesis del Ligando Tetrafosfato.

- Todas las reacciones y manipulaciones en el ejemplo que se expone más adelante se realizaron en una caja de manipulación con guantes cargada con nitrógeno o usando técnicas de Schlenk convencionales. Se secaron THF y tolueno y se retiraron por destilación de cetil benzofenona sódica en una atmósfera de nitrógeno. Se retiró por destilación cloruro de metileno de CaH_2 . Se retiró metanol de Mg en una atmósfera de nitrógeno. La cromatografía

en columna se realizó usando EM gel de sílice 60 (malla 230-400). Se registraron RMN de ^1H , ^{13}C y ^{32}P en espectrómetros Bruker WP-200, AM-300 y AMX-360. Los desplazamientos químicos se indicaron en ppm campo abajo a partir de tetrametilsilano con la resonancia del disolvente como patrón interno. Se registraron espectros de EM en un espectrómetro de masas KRATOS MS 9/50 para LR-EI y HR-EI. Se realizó análisis CG en un cromatógrafo de gases Helwett-Packard 6890 usando columnas capilares quirales. Se realizaron análisis de HPLC en un cromatógrafo WatersTM 600.

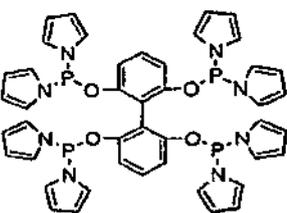
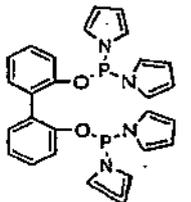
El siguiente procedimientos se usó para sintetizar un ligando de la estructura **L1**. A una solución de clorodipirrolilfosfina (4,4 mmol, 0,87 g) en THF (10 ml) se le añadió gota a gota 1 ml de trietilamina y una solución de tetraol (1 mmol, 0,218 g) en THF (5 ml) a temperatura ambiente. Se sintetizó tetraol de acuerdo con Lindsten, G.; Wennerstroem, O.; Isaksson, R., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 547-54, y se preparó clorodipirrolilfosfina de acuerdo con van der Slot, S. C.; Duran, J.; Lutten, J.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Organometalics*, **2002**, *21*, 3873-3883. Se formaron sales HCl de trietilamina inmediatamente después de la adición. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después, las sales HCl de trietilamina se retiraron por filtración y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre óxido de aluminio básico eluyendo con hexano/EtOAc/ NEt_3 (6:1:0,01) para producir el ligando **L1** (0,31 g, 36%) en forma de un sólido incoloro estable al aire. RMN ^1H (300 Hz, CDCl_2) δ 7,23 (t, 2H, $J = 8,3$ Hz), 6,68 (m, 20H), 6,21 (m, 16H); RMN ^{13}C (90 Hz, CDCl_2) δ 152,86 (d, $J = 12,2$ Hz), 131,0 121,4 (d, $J = 16,8$ Hz), 118,1, 115,3 (d, $J = 13,7$ Hz), 112,7; RMN ^{32}P (146 Hz, CDCl_2) δ 107,3, HRMS (ES^+) calc. para $\text{C}_{44}\text{H}_{39}\text{N}_8\text{O}_{4\text{P}4}$ [MH^+] 867,2045, encontrado 867,2021.

Procesos típicos de hidroformilación

En un vial de 2 ml con una barra de agitación magnética se cargó el ligando tetrafosforoso **L1** preparado en el ejemplo anterior (3 μmol , 2,6 mg) y $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ (1 μmol , 0,1 ml de una solución 10 mM en tolueno). La mezcla se agitó durante 5 min. Después, se añadió 2-octeno (10 mmol, 1,56 ml), seguido de deceno (0,01 ml) como patrón interno. La mezcla de reacción se transfirió a un autoclave. El autoclave se purgó tres veces con nitrógeno y posteriormente se cargó con CO (0,5 MPa (5 bar)) y H_2 (0,5 MPa (5 bar)). Después, el autoclave se calentó a 100 °C (baño de aceite). Después de 12 h, el autoclave se enfrió en agua enfriada con hielo la presión se liberó cuidadosamente en una campana bien ventilada. La mezcla de reacción se analizó inmediatamente por CG.

Las regioselectividades destacables usando un ligando tetrafosforoso multiquelante **L1** para hidroformilación de estireno, 1-octeno y 1-hexeno se evidencian en la Tabla 1. Normalmente, el estireno es un sustrato difícil para conseguir una proporción superior a 2:1 de productos lineales con respecto a ramificados cuando se compara con ligandos bisfosforosos de la técnica anterior, tales como Xantphos y UC-44. Como se muestra en la Tabla 1, Los nuevos ligandos tetrafosforosos (Tipo A), tales como **L1** son ligandos de hidroformilación más selectivos que el ligando bisfosforoso (Tipo B) de la técnica anterior. Las condiciones de reacción incluyeron 0,1%mol de $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$ y ligando, temperatura de reacción de 80 °C durante 1 hora a 20,265 bar (20 atm) de CO y H_2 . Estos resultados indican que los ligandos tetrafosforosos con coordinación multiquelante pueden usarse para aumentar las capacidades de coordinación de ligandos bisfosfina. La regioselectividad con el **Tipo A** es la mayor revelada hasta la fecha.

Tabla 1: Hidroformilación regioselectiva de alquenos

Ligando	Proporción de Lineal frente a Ramificado		
	Estireno	1-octeno	1-hexeno
 <p>Tipo A (L1)</p>	5:1	372:1	382:1
 <p>Tipo B</p>	1,5:1	74:1	81:1

Los resultados de hidroformilación de 2-hexeno y 2-octeno usando el ligando tetrafosforoso (Tipo A) frente al ligando bisfosforoso (Tipo B) para producir un aldehído se resumen a continuación en la Tabla 2. En las Tablas 2 a 11 siguientes, "n:i" es la proporción de aldehído lineal con respecto a aldehído ramificado y "TOF" es la frecuencia de

conversión (conversión por catalizador y por hora). Los ligandos tetrafosforosos de la presente invención producen proporciones "n:i" más altas que los ligandos.

Tabla 2: Resultados de Hidroformilación de 2-Hexeno y 2-Octeno

Sustrato	Ligando	Tiempo (h)	Rendimiento de Aldehído	n:i	Selectividad lineal	TOF (mol.h) ⁻¹
2-hexeno	tetrafos.	1	17,0%	80,6	98,8%	1,7 x 10 ³
2-hexeno	tetrafos.	12	59,9%	56	98,2%	0,50 x 10 ³
2-hexeno	bisfos.	1	20,7%	15	93,8%	2,1 x 10 ³
2-hexeno	bisfos.	12	68,2%	13,5	93,1%	0,57 x 10 ³
2-octeno	tetrafos.	1	15,1%	51,7	98,1%	1,5 x 10 ³
2-octeno	tetrafos.	12	77,2%	38	97,4%	0,64 x 10 ³
2-octeno	bisfos.	1	23,0%	10,1	91%	2,3 x 10 ³
2-octeno	bisfos.	12	84,3%	5,5	84,6%	0,70 x 10 ³

5 Las condiciones de hidroformilación fueron S/C = 10000, [Rh] es 0,69 mM (para 2-hexeno) y 0,57 mM (para 2-octeno), la proporción Ligando/Rh es 3:1, la temperatura de la reacción es 100 °C, CO/H₂ es 5,07/5,07 bar (5/5 atm), el disolvente es tolueno y deceno es el patrón interno.

10 La Tabla 3 posterior muestra los resultados de hidroformilación de 1-hexeno y 1-octeno usando el ligando tetrafosforoso (Tipo A) frente al ligando bisfosforoso (Tipo B) para producir un aldehído mediante una reacción de hidroformilación:

Tabla 3: Resultados de hidroformilación de 1-Hexeno y 1-Octeno

Sustrato	Ligando	Tiempo (h)	Rendimiento de Aldehído	n:i	Selectividad lineal	TOF (mol.h) ⁻¹	Isomerización
1-hexeno	tetrafos.	1	67,2%	382	99,7%	6,7 x 10 ³	18,7%
1-hexeno	tetrafos.	2	80,4%	380	99,7%	4,0 x 10 ³	18,4%
1-hexeno	bisfos.	1	79,3%	80,8	98,8%	7,9 x 10 ³	12,2%
1-hexeno	bisfos.	2	87,2%	78,1	98,7%	4,4 x 10 ³	12,4%
1-octeno	tetrafos.	1	68,6%	372	99,7%	6,9 x 10 ³	15,3%
1-octeno	tetrafos.	2	83,6%	369	99,7%	4,2 x 10 ³	15,1%
1-octeno	bisfos.	1	83,9%	74,1	98,7%	8,4 x 10 ³	10%
1-octeno	bisfos.	2	88,6%	69,4	98,6%	4,4 x 10 ³	10,7%

15 Las condiciones de reacción: S/C = 10000, la concentración de Rh es 0,2 mM, la proporción de Ligando/Rh es 3:1, la temperatura es 80 °C, CO/H₂ es 10,13/10,13 bar (10/20 atm), el disolvente es tolueno y el patrón interno es deceno.

20 La reacción de hidroformilación es altamente dependiente de las condiciones de reacción. Las condiciones de reacción típicas son S/C = 10000, proporción ligando:metal de aproximadamente 3, concentración de metal de transición de aproximadamente 0,2 a 0,7 mM, la temperatura de la reacción es 100 °C y el tiempo de reacción es 12 h. Para optimizar las condiciones de reacción, se realizaron los siguientes experimentos con ligando tetrafosforoso (L1). Como se demuestra por las proporciones "n:i" en las Tablas 2 y 3, existe una mejora sustancial y significativa en la cantidad de aldehído lineal producido usando un ligando tetrafosforoso de la presente invención en comparación al uso de un ligando bisfosforoso.

Proporción de Ligando a Metal

30 La hidroformilación se realizó en primer lugar con distintas proporciones de ligando con respecto a metal. Como se muestra en la Tabla 4, el aumento de la proporción ligando:metal disminuyó ligeramente la velocidad de reacción. Por otro lado, la proporción ligando a metal afectó significativamente la regioselectividad. A proporciones menores, se observaron bajas regioselectividades. Una mínima proporción ligando a metal de 2 es esencial para conseguir alta regioselectividad, que permite que el tetrafosforoso se coordine en un modo de multicoordinación. El aumento adicional de la proporción ligando a metal no mejoró significativamente la regioselectividad.

35

Tabla 4. Hidroformilación de 2-octeno con distintas proporciones ligando a metal usando el ligando L1.

Proporción L/Rh	n:i	Selectividad lineal	TOF [h ⁻¹]
1:2	2,92	74,5%	2,1 x 10 ³
1:1	17,7	94,7%	1,8 x 10 ³
2:1	43,4	97,7%	1,5 x 10 ³
4:1	46	97,9%	1,5 x 10 ³

5 Las condiciones de reacción: el sustrato es 2-octeno, S/C = 10000, la concentración de Rh es 0,57 mM, la temperatura es 100 °C, CO/H₂ es 10,13/10,13 bar (10/10 atm), el tiempo de reacción es 1 h, el disolvente es tolueno y el patrón interno es deceno. Los resultados de la Tabla 4 mostraron que la presencia de dos de los ligandos fosforosos libres con el tetrafosforoso es importante para conseguir alta regioselectividad (n:i va de 2,92 a 17,7). La Tabla 5 siguiente muestra resultados similares con 2- hexeno como sustrato.

Tabla 5. Hidroformilación de 2-hexeno con distintas proporciones ligando a metal usando el ligando L1.

Proporción L/Rh	n:i	Selectividad lineal	TOF [h ⁻¹]
1:2	12,7	92,7%	2,2 x 10 ³
1:1	42	97,7%	1,9 x 10 ³
2:1	68,5	98,6%	1,9 x 10 ³
4:1	70,3	98,6%	1,8 x 10 ³

10 Condiciones de reacción: el sustrato es 2-hexeno, S/C = 10000, la concentración de Rh es 0,69 mM, la temperatura de la reacción es 100 °C, CO/H₂ es 10,13/10,13 bar (10/10 atm), el tiempo de reacción es 1 h, el disolvente es tolueno y el patrón interno es deceno. Los resultados de la Tabla 5 muestran que la presencia de dos de los ligandos libre de fósforo con el ligando tetrafosforoso es importante para conseguir alta regioselectividad (n:i va de 12,7 a 42).

15 Temperatura

20 La temperatura de reacción también desempeña un papel clave en la hidroformilación. Como se muestra en las Tablas 6 y 7 posteriores, a baja temperatura, aunque se observa alta regioselectividad, la velocidad de reacción fue baja. Para facilitar la isomerización e hidroformilación de olefina, se prefiere alta temperatura (100 °C) para conseguir una velocidad alta de reacción, así como una regioselectividad aceptable.

Tabla 6. Hidroformilación de 2-octeno a diferentes temperaturas usando un Rh-ligando L1

T °C	n:i	Selectividad lineal	TOF [h ⁻¹]
140	29,5	96,7%	3,7 x 10 ³
120	30,4	96,8%	3,4 x 10 ³
100	46	97,9%	1,6 x 10 ³
80	47,7	97,9%	0,77 x 10 ³
60	53,6	98,2%	0,14 x 10 ³

25 Condiciones de reacción: el sustrato es 2-octeno, S/C = 10000, la concentración de Rh es 0,57 mM, la proporción de Ligando/Rh es 3:1, CO/H₂ es 10,13/10,13 (10/10 atm), el tiempo de reacción es 1 h, el disolvente es tolueno y el patrón interno es deceno.

Tabla 7. Hidroformilación de 2-hexeno a diferentes temperaturas usando Rh-ligando L1

T °C	n:i	Selectividad lineal	TOF [h ⁻¹]
140	24,3	96%	4,4 x 10 ³
120	49,5	98%	2,8 x 10 ³
100	68,1	98,6%	1,7 x 10 ³
80	114	99,1%	0,99 x 10 ³
60	179	99,4%	0,67 x 10 ³

Condiciones de reacción: el sustrato es 2-hexeno, S/C = 10000, la concentración de Rh es 0,69 mM, la proporción de Ligando/Rh es 3:1, CO/H₂ es 10,13/10,13 bar (10/10 atm), el tiempo de reacción es 1 h, el disolvente es tolueno y el patrón interno es deceno.

Presión

La presión total de CO/H₂ también influye en la reacción. A alta presión, tanto la velocidad de reacción como la regioselectividad fueron bajas. Generalmente, la disminución de la presión da como resultado mayor velocidad de reacción y regioselectividad. La disminución de la presión de CO/H₂ de 10,13/10,13 bar (10/10 atm) a 5,07/5,07 bar (5/5 atm) no cambió demasiado la velocidad de reacción, pero la regioselectividad se mejoró adicionalmente. Los resultados de la hidroformilación de 2-octeno y 2-hexeno se muestran en las Tablas 8 y 9.

Tabla 8. Hidroformilación de 2-octeno a diferentes presiones usando el ligando L1

Presión de CO/H ₂	n:i	Selectividad lineal	TOF [h ⁻¹]
30,40/30,40 bar (30/30 atm)	24,3	96%	0,31 x 10 ³
20,27/20,27 bar (20/20 atm)	30	96,8%	0,51 x 10 ³
10,13/13,13 bar (10/10 atm)	46	98%	1,6 x 10 ³
5,07/5,07 bar (5/5 atm)	51,7	98,1%	1,5 x 10 ³

Condiciones de reacción: el sustrato es 2-octeno, S/C = 10000, la concentración de Rh es 0,57 mM, la proporción de Ligando/Rh es 3:1, la temperatura de la reacción es 100 °C, el tiempo de reacción es 1 h, el disolvente es tolueno y el patrón interno es deceno.

Tabla 9. Hidroformilación de 2-hexeno a diferentes presiones usando el ligando L1

Presión de CO/H ₂	n:i	Selectividad lineal	TOF [h ⁻¹]
30,40/30,40 bar (30/30 atm)	54,8	98,2%	0,96 x 10 ³
20,27/20,27 bar (20/20 atm)	58,8	98,3%	1,3 x 10 ³
10,13/10,13 bar (10/10 atm)	68,1	98,6%	1,7 x 10 ³
5,07/5,07 bar (5/5 atm)	80,6	98,8%	1,7 x 10 ³

Condiciones de reacción: el sustrato es 2-hexeno, S/C = 10000, la concentración de Rh es 0,69 mM, la proporción de Ligando/Rh es 3:1, temperatura de la reacción es 100 °C, el tiempo de reacción es 1 h, el disolvente es tolueno y el patrón interno es deceno.

Tiempo de reacción

El tiempo de reacción también afecta la selectividad de hidroformilación. Como se muestra en las Tablas 10 y 11 posteriores, cuanto mayor es el tiempo de reacción, menor es la regioselectividad. Un aumento adicional en el tiempo de reacción de 12 h a 18 h solo mejora ligeramente el número de conversiones (TON), es decir conversión por catalizador, a costa de regioselectividad disminuida.

Tabla 10. Hidroformilación de 2-octeno en diferentes momentos usando el ligando L1

Tiempo (h)	n:i	Selectividad lineal	TON	TOF (h ⁻¹)
1	51,7	98,1%	1,5 x 10 ³	1,5 x 10 ³
2	51,3	98,1%	2,8 x 10 ³	1,4 x 10 ³
6	41,3	97,6%	5,7 x 10 ³	0,94 x 10 ³
12	38	97,4%	7,7 x 10 ³	0,64 x 10 ³
18	27,7	96,5%	8,1 x 10 ³	0,45 x 10 ³

5 Condiciones de reacción: el sustrato es 2-octeno, S/C = 10000, la concentración de Rh es 0,57 mM, la proporción de Ligando/Rh es 3:1, la temperatura de la reacción es 100 °C, CO/H₂ es 5,07/5,07 bar (5/5 atm), el disolvente es tolueno y el patrón interno es deceno.

Tabla 11. Hidroformilación de 2-hexeno en momentos diferentes usando el ligando L1

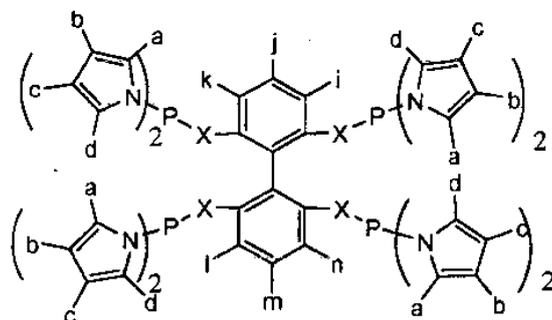
Tiempo (h)	n:i	Selectividad lineal	TON	TOF (h ⁻¹)
1	80,6	98,8%	1,7 x 10 ³	1,7 x 10 ³
2	71,9	98,6%	2,4 x 10 ³	1,2 x 10 ³
6	63	98,4%	5,5 x 10 ³	0,92 x 10 ³
12	56	98,2%	6,0 x 10 ³	0,5 x 10 ³
18	51,9	98,1%	6,7 x 10 ³	0,37 x 10 ³

10 Condiciones de reacción: el sustrato es 2-hexeno, S/C = 10000, la concentración de Rh es 0,69 mM, la proporción de Ligando/Rh es 3:1, la temperatura de la reacción es 100 °C, CO/H₂ es 5,07/5,07 bar (5/5 atm) el disolvente es tolueno y el patrón interno es deceno.

15 Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a varias realizaciones preferidas, se hará evidente para los expertos en la materia tras la lectura de la descripción detallada anterior que se contempla que diversas alteraciones y modificaciones de las mismas caigan dentro del alcance de las reivindicaciones.

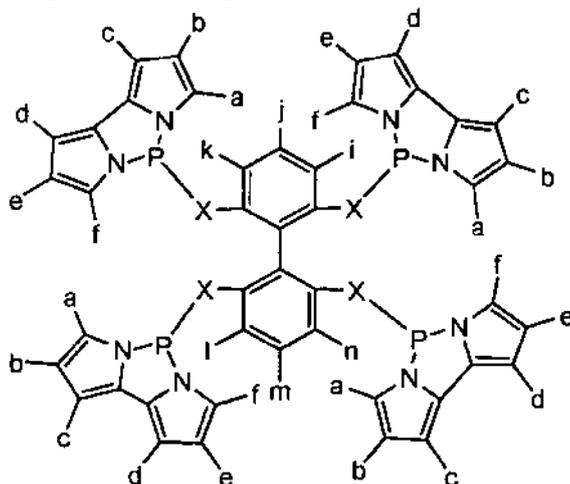
REIVINDICACIONES

1. Un ligando fosforoso, donde el ligando tiene la siguiente estructura:



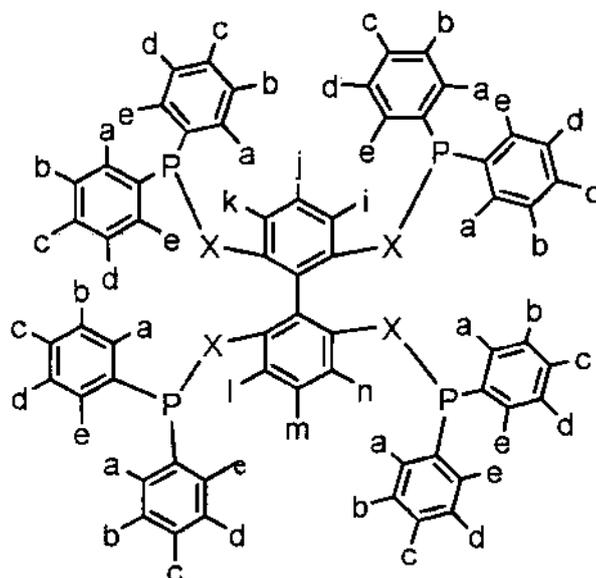
5 donde X es O, CH₂, NH, NR o NSO₂R, donde R es un alquilo o arilo; y a, b, c, d, i, j, k, l, m y n son, independientemente, H, alquilo, arilo, OR₅, SiR₃, CF₃, COOR, SO₃R₅, SO₃H, POR₂, haluro o dos de a, b, c, d, i, j, k, l, m y n pueden ser un anillo condensado cíclico o un anillo aromático extendido.

10 2. Un ligando fosforoso, donde el ligando tiene la siguiente estructura:



15 donde X es O, CH₂, NH, NR o NSO₂R, donde R es un alquilo o arilo; y a, b, c, d, e, f, i, j, k, l, m y n son, independientemente, H, alquilo, arilo, OR, SiR₃, COOR, SO₃R, SO₃H, POR₂, haluro, o dos de a, b, c, d, e, f, i, j, k, l, m y n pueden ser un anillo condensado cíclico o un anillo aromático extendido.

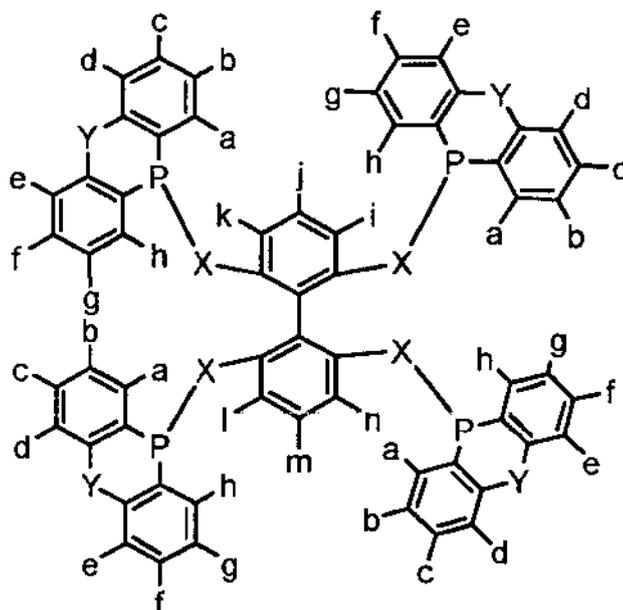
3. Un ligando fosforoso, donde el ligando tiene la siguiente estructura:



donde X es O, CH₂, NH, NR o NSO₂R, donde R es un alquilo o arilo y a, b, c, d, e, i, j, k, l, m y n son,

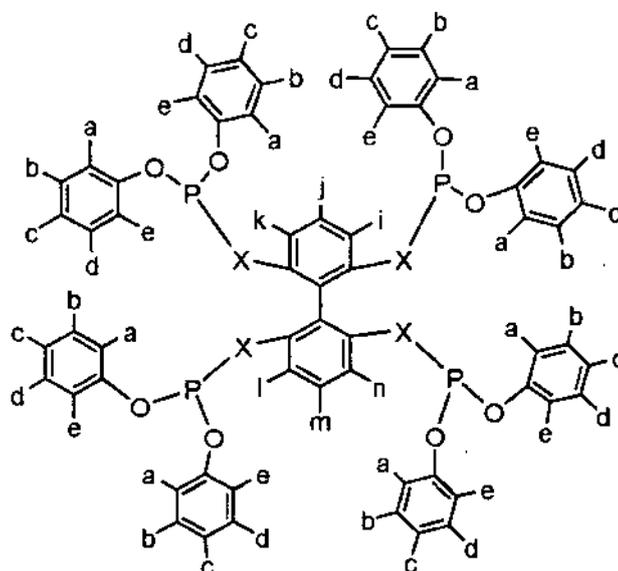
independientemente, H, alquilo, arilo, OR, SiR₃, CF₃, COOR, SO₃R, SO₃H, POR₂, haluro, NR₂, o dos de a, b, c, d, e, i, j, k, l, m y n pueden ser un anillo condensado cíclico o un anillo aromático extendido.

4. Un ligando fosforoso, donde el ligando tiene la siguiente estructura:



5 donde X es O, CH₂, NH, NR o NSO₂R₇, donde R es un alquilo o arilo; Y es un enlace carbono-carbono, O, CH₂, NH o NR; y a a n son , independientemente, H, alquilo, arilo, OR, , SiR₃, CF₃, COOR, SO₃R, SO₃H, POR₂, haluro, NR₂, o dos de a a n pueden ser un anillo condensado cíclico o un anillo aromático extendido.

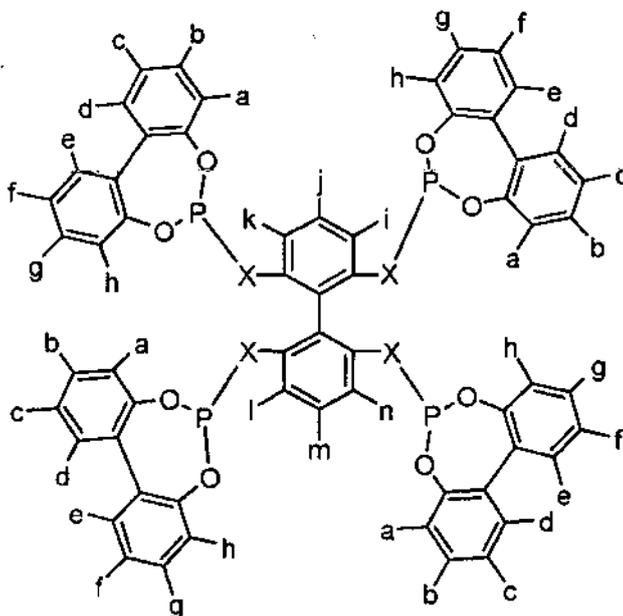
10 5. Un ligando fosforoso, donde el ligando tiene la siguiente estructura:



donde X es O, CH₂, NH, NR o NSO₂R, donde R es un alquilo o arilo; y a, b, c, d, e, i, j, k, l, m y n son, independientemente, H, alquilo, arilo, OR, SiR₃, CF₃, COOR, SO₃R, SO₃H, POR₂, haluro, NR₂, o dos de a, b, c, d, e, i, j, k, l, m y n pueden ser un anillo condensado cíclico o un anillo aromático extendido.

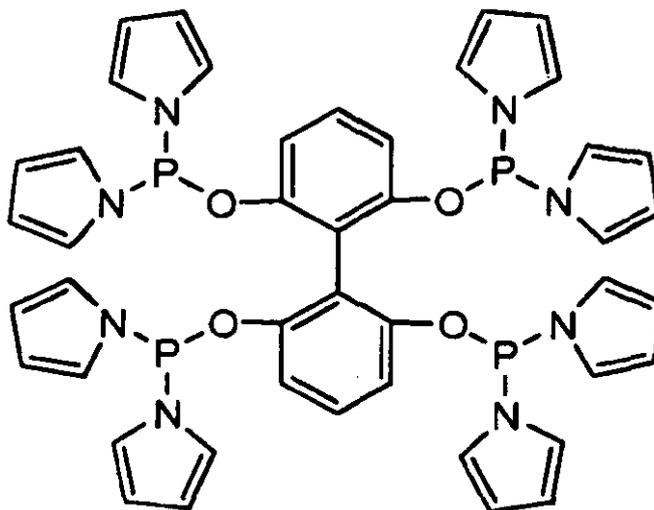
15

6. Un ligando fosforoso, donde el ligando tiene la siguiente estructura:



5 donde X es O, CH₂, NH, NR o NSO₂R, donde R es un alquilo o arilo; y a a n son, independientemente, H, alquilo, arilo, OR, SiR₃, CF₃, COOR, SO₃R, SO₃H, POR₂, haluro, NR₂, o dos de a a n pueden ser un anillo condensado cíclico o un anillo aromático extendido.

7. El ligando fosforoso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el ligando tiene la siguiente estructura:



10 8. Un catalizador que comprende un ligando de las reivindicaciones 1 a 7 y una sal de metal de transición, donde el metal de dicha sal de metal se selecciona entre el grupo que consiste en: Fe, Zn, Mn, Co, Cu, Ag, Ni, Pt, Pd, Rh, Ru e Ir.

15 9. El catalizador de la reivindicación 8, donde dicha sal de metal de transición se selecciona entre el grupo que consiste en FeX₃, Fe(OTf)₃, Fe(OAc)₃, Mn(OAc)₃, Mn(OTf)₃, MnX₃, Zn(OTf)₂, Co(OAc)₂, AgX, Ag(OTf), Ag(OTf)₂, AgOAc, PtCl₂, H₂PtCl₄, Pd₂(DBA)₃, Pd(OAc)₂, PdCl₂(RCN)₂, (Pd(alil)Cl)₂, Pd(PR₃)₄, (Rh(NBD)₂)X, (Rh(NBD)Cl)₂, (Rh(COD)Cl)₂, (Rh(COD)₂)X, Rh(acac)(CO)₂, Rh(etileno)₂(acac), (Rh(etileno)₂Cl)₂, RhCl(PPh₃)₃, Rh(CO)₂Cl₂, RuH(CO)₂(PPh₃)₂, Ru(Ar)₂X₂, Ru(Ar)₂X₂(PPh₃)₃, Ru(COD)(COT), Ru(COD)(COT)X, RuX₂(Cymen), Ru(COD)_n, RuCl₂(COD), (Ru(COD)₂)X, RuX₂(PN), RuCl₂(=CHR)(PR'₃)₂, Ru(ArH)Cl₂, Ru(COD)(metalil)₂, (Ir(NBD)₂)Cl₂, (Ir(NBD)₂)X, (Ir(COD)₂)Cl₂, (Ir(COD)₂)X, CuX(NCCCH₃)₄, Cu(OTf), Cu(OTf)₂, Cu(Ar)X, CuX, Ni(acac)₂, NiX₂, (Ni(alil)X)₂, Ni(COD)₂, MoO₂(acac)₂, Ti(OiPr)₄, VO(acac)₂ y MeReO₃, donde cada R y R' se selecciona independientemente entre

el grupo que consiste en: alquilo o arilo; Ar es un grupo arilo; y X es un contra anión, tal como BF_4 , ClO_4 , OTf, SbF_6 , CF_3SO_3 , $\text{B}(\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2)_4$, Cl, Br o I; OTf es OSO_2CF_3 ; DBA es $\text{PhCH}=\text{CHCOCH}=\text{CHPh}$, NDB es norbornadieno; COD es ciclooctadieno; y COT es ciclooctatrieno.

- 5 10. El catalizador de acuerdo con la reivindicación 9, donde la sal de metal de transición se selecciona entre el grupo que consiste en $(\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl})_2$, $(\text{Rh}(\text{COD})_2)\text{X}$, $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ y $\text{RuH}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$.
- 10 11. Un método de uso del catalizador de la reivindicación 9, donde el catalizador es el catalizador en una reacción seleccionada entre el grupo que consiste en reacciones de hidroformilación, isomerización-hidroformilación, hidrocarboxilación, hidrocianación, isomerización-formilación e hidroaminometilación de alquenos.
12. El método de la reivindicación 11, donde la reacción es una reacción de hidroformilación.
- 15 13. Un método de uso de un catalizador en una reacción de hidroformilación, comprendiendo el catalizador un ligando de la reivindicación 7 y una sal de metal de transición seleccionada entre el grupo que consiste en $(\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl})_2$, $(\text{Rh}(\text{COD})_2)\text{X}$, $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ y $\text{RuH}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$.