

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 948**

51 Int. Cl.:

**B01J 31/24** (2006.01)

**C07C 29/141** (2006.01)

**C07C 31/20** (2006.01)

**C07C 45/50** (2006.01)

**B01J 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2010 E 10784935 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2516058**

54 Título: **Procedimiento de hidroformilación**

30 Prioridad:

**21.12.2009 US 653878**

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

**07.02.2014**

73 Titular/es:

**LYONDELL CHEMICAL TECHNOLOGY, L.P.  
(100.0%)**

**Two Greenville Crossing 4001 Kennett Pike Suite  
220**

**Greenville, Delaware 19807 , US**

72 Inventor/es:

**WHITE, DANIEL, F. ;  
BOOGAERTS, INE y  
COLE-HAMILTON, DAVID, JOHN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 441 948 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de hidroformilación

## 5 CAMPO DEL INVENTO

Este invento se refiere a un procedimiento para hidroformilar alcohol alílico para producir 4-hidroxibutiraldehído.

## 10 ANTECEDENTES DEL INVENTO

10 La hidroformilación de alcohol alílico es un procedimiento bien conocido y puesto en práctica comercialmente. Véase, por ejemplo, las patentes estadounidenses núms.. 4.064.145, 4.215.077, 4.238.419, 4.678.857 y 5.290.743. En la reacción de hidroformilación se hace reaccionar alcohol alílico con una mezcla de gas CO/H<sub>2</sub> en presencia de un catalizador para formar 4-hidroxibutiraldehído (HBA). El HBA puede separarse luego del catalizador, por ejemplo  
15 mediante extracción de agua, e hidrogenarse para formar 1,4-butandiol (BDO). Véase la patente U.S. nº 6.504.261.

Se han utilizado diversos sistemas catalíticos para la reacción de hidroformilación de alcohol alílico, mas notablemente un complejo de rodio junto con un ligando de fosfina (véase, por ejemplo, las patentes U.S. núms.. 4.064.145, 4.238.419 y 4.567.305). Los ligandos de fosfina utilizados comúnmente son fosfinas trisustituidas tal como trifenil fosfina. Breit et al., en *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, 44, 1640 y PURE AND APPLIED CHEMISTRY, vol. 78, nº 2, 2006-02-01, páginas 249-256, ilustran el autoensamblado de ligandos bidentados mediante la combinación de las fosfinas de 2-aminopiridinas e isoquinolonas, y su empleo en hidrogenación asimétrica y la hidroformilación de 1-octeno.

25 Una desventaja del proceso de hidroformilación de alcohol alílico es que se forman también otros co-productos o sub-productos en adición al producto lineal de HBA deseado. La hidroformilación de alcohol alílico produce típicamente cierto co-producto de 3-hidroxi-2-metilpropionaldehído (HMPA) ramificado y subproductos de C<sub>3</sub> tal como n-propanol y propionaldehído. Si bien el HMPA puede hidrogenarse para producir 2-metil-1,3-propandiol (MPD), que es un material útil, el co-producto de MPD reduce el rendimiento de BDO. La formación de los subproductos de C<sub>3</sub> representa, efectivamente, otra pérdida de rendimiento en el proceso que puede tener un efecto  
30 adverso severo sobre las economías del proceso.

Para aumentar los rendimientos de BDO, prosigue la investigación para mejorar el proceso de hidroformilación y reducir co-producto/subproductos deseados. La patente U.S. nº 6.127.584 describe que el uso de un ligando de trialquil fosfina que tiene por lo menos 2 grupos metilo resulta en aumento de la proporción de HBA:HMPA. El uso de ligandos de difosfina se ha encontrado también que mejora la proporción de HBA:HMPA. La hidroformilación de alcohol alílico utilizando catalizadores de complejo de rodio y ligandos de difosfina tal como DIOP, XANTPHOS, o trans-1,2-bis(difenilfosfinometil)ciclobutano se muestra en el arte, notablemente en Japan Kokai núms.. 06-279345 y 06-279344 y patente U.S. nº 4.306.087. La patente U.S. nº 6.225.509 describe que manteniendo la concentración de CO en el líquido de reacción por encima de unos 4,5 mmoles/litro se reduce la formación de co-productos de C<sub>3</sub> indeseables cuando se utiliza un catalizador compuesto por un complejo de rodio y un ligando tal como DIOP. En adición las patentes U.S. núms.. 7.271.295 y 7.279.606 describen el uso de un ligando de 2,3-O-isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis[bis(3,5-di-n-alquilfenil)fosfino]butano o un ligando de trans-1,2-bis[bis(3,5-di-n-alquilfenil)fosfino-  
45 metil]ciclobutano, respectivamente.

En suma, se precisan nuevos procesos para la hidroformilación de alcohol alílico para producir 4-hidroxibutiraldehído. Procesos particularmente valiosos resultarían en altas proporciones de 4-hidroxibutiraldehído frente a 3-hidroxi-2-metilpropionaldehído.

## 50 RESUMEN DEL INVENTO

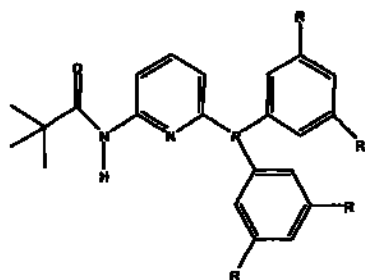
El invento es un procedimiento que comprende hacer reaccionar alcohol alílico con monóxido de carbono e hidrógeno en presencia de un disolvente y un catalizador para producir 4-hidroxibutiraldehído. El catalizador comprende un complejo de rodio y una 6-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina o una 3-bis(3,5-dialquilfenil)fosfito-2H-isoquinolin-1-ona. El invento incluye también el catalizador. El invento proporciona una proporción sorprendentemente alta de 4-hidroxibutiraldehído comparado con 3-hidroxi-2-metilpropionaldehído.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

60 El procedimiento del invento comprende hidroformilar alcohol alílico en presencia de un disolvente y un catalizador. El catalizador del invento comprende un complejo de rodio y uno o mas ligandos de fosfina. La fosfina es una 6-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina o una 3-bis(3,5-dialquilfenil)fosfito-2H-isoquinolin-1-ona.

Las 6-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridinas preferidas tienen la fórmula

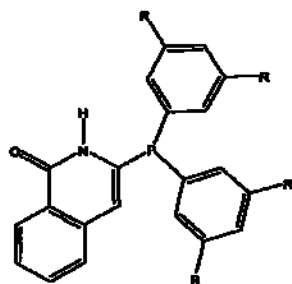
65



en donde cada R es independientemente un grupo n-alquilo. De preferencia R es metilo, etilo o propilo. Cualquiera de los carbonos de anillo de piridina pueden estar sustituidos o no sustituidos.

20 El ligando de 6-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina es mas preferentemente 6-bis(3,5-dimetilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina o 6-bis(3,5-dietilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina.

Las 3-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-2-isoquinolin-1-onas preferidas tienen la fórmula:



en donde cada R es independientemente un grupo n-alquilo. De preferencia R es metilo, etilo o propilo. Cualquiera de los carbonos de anillo de isoquinolona puede estar sustituido o no sustituido.

40 La 3-bis(3,4-dialquilfenil)fosfino-2H-isoquinolin-1-ona es mas preferentemente 3-bis(3,5-dimetilfenil)fosfino-2H-isoquinolin-1-ona o 3-bis(3,5-dietilfenil)fosfino-2H-isoquinolin-1-ona.

45 La 6-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina puede prepararse con cualquier método posible. Por ejemplo las 6-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridinas pueden prepararse mediante reacción primero a partir de 2-bromo-6-N-trifluoroacetilaminopiridina y n-butil-litio, seguido de reacción con una cloro-bis(3,5-dialquilfenil)fosfina, y luego con carbonato potásico para formar una 6-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-2-aminopiridina, que se hace reaccionar luego con cloruro de pivaloil para producir la 6-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina. Las 3-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-2H-isoquinolin-1-onas pueden prepararse haciendo reaccionar primero ter-butóxido potásico y 1,3-dicloroisoquinolina para producir isoquinolina de 1-ter-butoxi-3-bis(3,5-dimetilfenil)fosfino, que se hace reaccionar luego con n-butil-litio, seguido de la adición de cloro-bis(3,5-dialquilfenil)fosfina para formar isoquinolina de 1-ter-butoxi-3-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino, que se hace reaccionar luego con ácido fórmico para producir la 3-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-2H-isoquinolin-1-ona.

55 El catalizador del invento comprende, de preferencia, un complejo de rodio y una mezcla de 6-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina y una 3-diarilfosfino-2H-isoquinolin-1-ona. Alternativamente el catalizador del invento comprende, de preferencia, un complejo de rodio y una mezcla de la 3-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-2H-isoquinolin-1-ona y una 6-diarilfosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina.

60 El catalizador del invento comprende también un complejo de rodio. Los complejos de rodio apropiados contienen rodio unido a grupos de ligando. El complejo de rodio es de preferencia soluble en el disolvente. No existen restricciones particulares respecto de la elección de ligandos unidos al complejo de rodio. Por ejemplo, ligandos apropiados incluyen hidruros, carbonilo, ciclopentadienilos sustituidos y no sustituidos, 2,4-alcandionatos, triarilfosfinas, triaril fosfinas, difosfinas y sus mezclas. Ligandos particularmente preferidos incluyen carbonilo, acetilacetato (2,4-pentandionato), trifenilfosfina y sus mezclas. Ejemplos de complejos de rodio preferidos incluyen (acetilacetato) dicarbonilrodio e hidruro carbonílico de tris(trifenilfosfina)rodio.

El complejo de rodio puede pre-asociarse con la 6-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina o el ligando 3-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-2H-isoquinolin-1-ona antes del uso en la reacción de hidroformilación de modo que la 6-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina o 3-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-2H-isoquinolin-1-ona forme parte del complejo de rodio, o puede adicionarse por separado. Sin embargo es preferible adicionar el complejo de rodio separado de la 6-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina o 3-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-2H-isoquinolin-1-ona. La relación molar de la 6-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina o el ligando 3-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-2H-isoquinolin-1-ona: complejo de rodio está de preferencia en la proporción de 0,5 a 5:1. Si bien no es necesario el catalizador puede comprender, adicionalmente, un compuesto de trialquil o triarilfosfina. El compuesto de trialquil o triarilfosfina es en adición a cualquier ligando de fosfina que pueda estar asociado con el complejo de rodio. El compuesto de trialquil o triarilfosfina es una fosfina trisustituida que se representa por la fórmula:



en donde R<sup>1</sup> es un grupo de arilo o alquilo. Los grupos R<sup>1</sup> alifáticos apropiados incluyen metilo, etilo, n-butilo, sec-butilo, octilo y decilo. Los grupos R<sup>1</sup> aromáticos incluyen fenilo, toliilo y naftilo. Los grupos R<sup>1</sup> pueden ser iguales o diferentes, pero de preferencia son iguales. De preferencia el trialquilo o triarilfosfina es una triarilfosfina. Mas preferentemente la triarilfosfina es trifenilfosfina o tritolilfosfina. Se prefiere particularmente la trifenil fosfina.

Se requiere también un disolvente de reacción para el procedimiento del invento. Disolventes típicos son aquellos que son aptos para solubilizar el complejo de rodio y no son reactivos para los hidroxialdehidos que se producen en la etapa de hidroformilación. Los disolventes apropiados incluyen cualquier disolvente orgánico que tenga muy baja solubilidad o mínima en agua. Los disolventes preferidos incluyen hidrocarburos alifáticos de C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>, hidrocarburos aromáticos de C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, alcoholes, éteres y sus mezclas. Los disolventes particularmente preferidos incluyen tolueno, ciclohexano, metil t-butil éter, isopropanol y sus mezclas.

Las condiciones de reacción típicas para la hidroformilación son suaves para favorecer la formación del 4-hidroxibutiraldehido lineal (HBA) en vez del producto de reacción 3-hidroxi-2-metilpropionaldehido (HMPA). Las condiciones de reacción están de preferencia en la proporción de 20 a 120°C y presiones de entre 20 y 1000 psig, mas preferentemente entre 45 y 110°C y 30 a 800 psig, y mas preferentemente entre 50 y 100°C y 40 a 600 psig. La relación molar de CO:H<sub>2</sub> es típicamente de alrededor de 1:1, si bien la proporción puede variar considerablemente. La presión parcial de CO está típicamente dentro de la proporción de 5 a 300 psig. La presión parcial de hidrógeno está típicamente dentro de la proporción de 40 a 300 psig. La reacción se lleva a cabo en estas condiciones hasta que ha reaccionado un predominio del alcohol alílico, por ejemplo del 60 al 99,9%, siendo los productos ampliamente 4-hidroxibutiraldehido con algunos productos de reacción ramificados. La cantidad de tiempo de reacción no es crítica, pero usualmente es adecuado un tiempo de reacción de 0,5 a 4 horas.

De preferencia la concentración de partida de alcohol alílico en un disolvente de reacción para alimentar bases se encuentran en la proporción de 5 a 40 por ciento en peso en el disolvente, mas preferentemente, puede utilizarse una concentración inferior en la proporción de 5 a 10 por ciento en peso.

De preferencia la hidroformilación de alcohol alílico se lleva a cabo de modo que la concentración de CO en la fase líquida ([CO]<sub>liq</sub>) se mantenga por encima de 4 mmoles/litro (0,004 M) durante la hidroformilación. El valor de ([CO]<sub>liq</sub>) se define en la patente U.S. nº 6.225.509. De preferencia la proporción molar de hidrógeno en fase líquida:monóxido de carbono se encuentra en la proporción de 10:1 a 1:2, mas preferentemente entre 5:1 y 1:2.

Después de la etapa de hidroformilación el producto HBA se separa de preferencia del disolvente y el catalizador mediante extracción con agua en un recipiente de extracción. Los métodos de extracción con agua son bien conocidos en el arte y puede realizarse con cualquier medio apropiado, tal como mezcladoras-sedimentadoras, columnas de extracción empacetas o columnas de extracción empacetas o de bandejas, contactores de discos giratorios, o paso por un tanque de sedimentación para resolución de la mezcla en fases acuosas y orgánicas. HBA y cualquier HMPA, permanece soluble en la fase de agua (acuosa) y se separa de la fase de disolvente (orgánica).

El producto de reacción de 4-hidroxibutiraldehido (y cualquier producto de reacción de 3-hidroxi-2-metilpropionaldehido) se somete de preferencia a una etapa adicional de hidrogenación del 4-hidroxibutiraldehido en presencia de un catalizador de hidrogenación para producir 1,4-butandiol (BDO). Se adiciona hidrógeno al recipiente de reacción para la hidrogenación. Los catalizadores de hidrogenación apropiados incluyen cualquier metal del grupo VIII, tal como níquel, cobalto, rutenio, platino y paladio, así como cobre, zinc y cromo y sus mezclas y aleaciones. Se prefiere especialmente los catalizadores de níquel. Mas preferidos son los catalizadores de tipo níquel Raney® y catalizadores de níquel de lecho fijo.

Las condiciones de reacción de hidrogenación están de preferencia en la proporción de 60 a 200°C y presiones entre 200 y 1000 psig, mas preferentemente entre 80 y 140°C y 300 a 1000 psig. Son apropiados tiempos de reacción generalmente de 1 a 10 horas. La reacción de hidrogenación convierte HBA en BDO y HMPA a MPD, junto

con una pequeña cantidad de otros co-producto/subproductos. La proporción del producto lineal:ramificado (BDO:MPD) es aproximadamente la de la alimentación de HBA:HMPA a hidrogenación.

Los ejemplos que siguen ilustran meramente el invento. Los expertos en el arte reconocerán muchas variaciones que quedan dentro del espíritu del invento y alcance de las reivindicaciones.

#### EJEMPLO 1: PREPARACIÓN DE FOSFINAS DE AMINOPIRIDINA

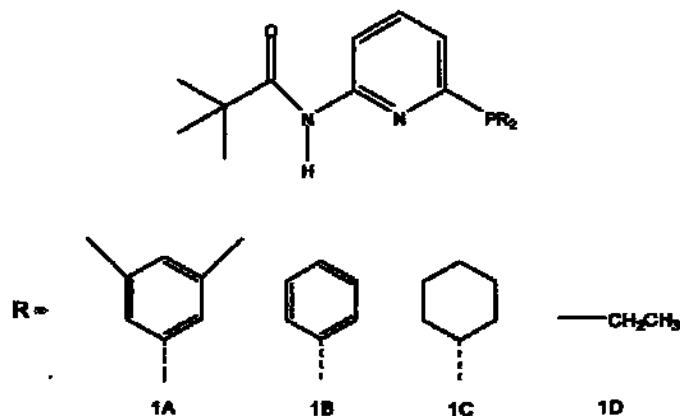
1A,1B, 1C Y 1D. Se prepara fosfina 1A de conformidad con el procedimiento descrito a continuación. Las fosfinas 1B, 1C y 1D se preparan utilizando procedimientos análogos utilizando las clorofosfinas apropiadas.

Fosfina 1A: 6-bis(3,5-dimetilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina.

Fosfina comparativa 1B: 6-difenilfosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina.

Fosfina comparativa 1C: 6-diciclohexilfosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina.

Fosfina comparativa 1D: 6-dietilfosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina.



Se adiciona a gotas una solución de n-butil litio en hexanos (1,6 m, 2,9 ml, 4,6 mmol) a una solución de 6-bromo-2-N-trifluoroacetilaminopiridina (0,62 g, 2,3 mmol) en tetrahydrofurano (15 ml) a  $-100^{\circ}\text{C}$ . Después de agitación a temperatura constante durante 90 minutos se introduce a gotas una solución de bis(3,5-dimetilfenil)clorofosfina (501  $\mu\text{L}$ , 2,5 mmol) en tetrahydrofurano (4 ml) y se agita durante 90 minutos a  $-100^{\circ}\text{C}$ . Luego se calienta la solución a  $35^{\circ}\text{C}$  y se agita durante 12 horas antes de la adición de agua 50  $\mu\text{L}$ , 2,80 mmol). Se extraen los disolventes bajo presión reducida, se adiciona diclorometano (9 ml) al residuo, y se filtra la suspensión resultante a través de almohadilla de sílice y se concentra. Se adiciona una suspensión de carbonato potásico (3,2 g, 21,9 mmol) en metanol (20 ml) y luego se agita a  $60^{\circ}\text{C}$  durante 4 horas seguido de la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico (14 ml). Luego se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3x25 ml) y se percolan los extractos combinados a través de una columna de sulfato de magnesio-ZSM-5. Se concentra el filtrado bajo presión reducida y se purifica el sólido desteñido mediante cromatografía instantánea dando 6-bis(3,5-dimetilfenil)fosfino-2-aminopiridina (0,65 g, 84%).

A una solución de 6-bis(3,5-dimetilfenil)fosfino-2-aminopiridina (0,19 g, 0,58 mmol) en diclorometano (45 ml) a  $0^{\circ}\text{C}$ , se adiciona consecutivamente trietilamina (152  $\mu\text{L}$ , 1,1 mmol) y cloruro de pivaloil (107  $\mu\text{L}$ , 0,87 mmol). Se calienta lentamente la solución a temperatura ambiente, se agita durante 40 horas y se concentra bajo presión reducida. Se agita la suspensión restante con carbón activado (0,25 g) y se filtra a través de una almohadilla de Celite. Se concentra el filtrado bajo presión reducida y se purifica el residuo blanco mediante cromatografía de columna para dar 6-bis(3,5-dimetilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina (0,16 g, 65%).

#### EJEMPLO 2: PREPARACIÓN DE FOSFINAS DE ISOQUINOLONA

2A, 2B, 2C y 2D: Se prepara la fosfina 2A de conformidad con el procedimiento descrito a continuación. Las fosfinas 2B, 2C y 2D se preparan utilizando procedimientos análogos utilizando trifosfinas apropiadas.

Fosfina 2A: 3-bis(3,5-dimetilfenil)fosfino-2H-isoquinolin-1-ona

Fosfina comparativa 2B: 3-difenilfosfino-2H-isoquinolin-1-ona.

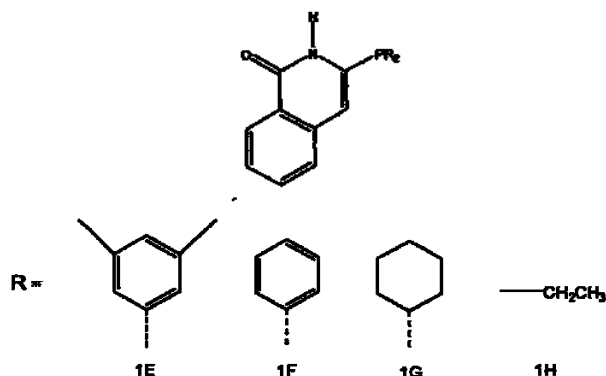
Fosfina comparativa 2C: 3-diciclohexilfosfino-2H-isoquinolin-1-ona.

Fosfina comparativa 2D: 3-dietilfosfino-2H-isoquinolin-1-ona.

5

10

15



20

Se adiciona ter-butóxido potásico (2,2 g, 19,3 mmol) a una solución de 1,3-dicloroisoquinolina (3,2 g, 16,12 mmol) en tolueno (40 ml). Luego se calienta la solución en reflujo, se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de una almohadilla de sílice. Se concentra el filtrado bajo presión reducida y el líquido amarillo residual se purifica mediante destilación (210°C, 0,1 mm de Hg), dando 1-ter-butoxi-3-cloroisoquinolina (3,4 g, 89%).

25

30

Se adiciona lentamente a -78°C sodio (0,28 g, 12,3 mmol) a amoníaco líquido (40 ml) seguido de tris(3,5-dimetilfenil)fosfina (2,1 g, 6,0 mmol), y se agita la mezcla resultante durante 2 horas. Luego se añade a gotas una solución de 1-ter-butoxi-3-cloroisoquinolina (1,4 g, 6,0 mmol en tetrahidrofurano (6 ml) y se calienta lentamente la mezcla resultante hasta temperatura ambiente durante 16 horas. Se enfría el residuo con agua (30 ml), se extrae con éter dietílico (3x25 ml), y se percolan los extractos combinados a través de una columna de sulfato de magnesio-ZSM-5. Se concentra el filtrado bajo presión reducida y se purifica el residuo opaco mediante una recristalización en metanol, lo que da 1-ter-butoxi-3-(bis(3,5-dimetilfenil)fosfino)-isoquinolina (0,94 g, 73%) en forma de un sólido blanco.

35

Se disuelve 1-ter-butoxi-3-(bis(3,5-dimetilfenil)fosfino)isoquinolina (0,96 g, 2,2 mmol) en ácido fórmico concentrado puro (9 ml), y se agita la solución a temperatura ambiente durante 1 hora. Se induce la precipitación de la isoquinolina mediante dilución con H<sub>2</sub>O (25 ml), y se filtra la suspensión a través de una frita de vidrio. Se lavan las escamas blancas con solución de ácido fórmico al 70% (3x5 ml). Se concentran los filtrados de ácido fórmico acuoso combinados bajo presión reducida y se cristaliza el residuo opaco en acetona, lo que da 3-bis(3,5-dimetilfenil)fosfino-2Hisoquinolin-1-ona (0,55 g, 66%).

40

#### EJEMPLO 3: Reacción de hidroformilación utilizando fosfinas

45

Se hidroformila alcohol alílico utilizando fosfinas 1A-1D y 2A-2D según el procedimiento siguiente: Se adiciona una solución de fosfina (0,12 mmol) en disolvente de isopropanol desgaseado (4 ml) bajo una corriente de argón o nitrógeno a [Rh(CO)<sub>2</sub>(acac)] (0,04 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se transfiere la solución resultante en una jeringa hermética al gas a una autoclave de 25 ml bajo atmósfera de argón. Se lava la autoclave dos veces con una mezcla de CO/H<sub>2</sub> 1:1 y luego se somete a presión hasta 30 bares con la mezcla de CO/H<sub>2</sub>. Luego se calienta la autoclave hasta 90°C con agitación, se aumenta la presión hasta 39 bares, luego se inyecta alcohol arílico (1 ml) desde un brazo lateral y se somete a presión la autoclave hasta 40 bares con la mezcla de CO/H<sub>2</sub>. La autoclave se mantiene a una presión constante de 40 bares, y se controla la absorción de gas de la reacción en un recipiente de balastro desde el cual se suministra el gas. Cuando ya no existe mas absorción de gas se enfría la autoclave y se despresuriza. Se analiza la solución resultante mediante cromatografía para determinar los productos de la reacción.

55

La reacción produce productos de HBA, HMPA y C<sub>3</sub> (n-propanol y propionaldehído). Alguna de las reacciones produce también BDO y MPD, mostrando que algunas reacciones sufren hidrogenación bajo las presentes condiciones en adición a la hidroformilación. En algunos casos cuando se forma BDO se forma también 1-butanol vía deshidratación de BDO. En estos casos se define también el 1-butanol como un producto de alcohol lineal.

60

Se mide la selectividad de aldehído (o sea, moles de HBA + HMPA producidos / moles de alcohol arílico convertido \* 100% y la proporción de aldehído L:B; HBA:HMPA). Para aquellas reacciones que también producen BDO, 1-butanol y MPD, se mide también la selectividad de alcohol (o sea, moles de BDO + 1-butanol + MPD producidos / moles de alcohol alílico convertidos \* 100%) y la proporción de alcohol L:B (lineal:ramificado). La selectividad total (HBA, HMPA, BDO, 1-butanol, MPD) demuestra la efectividad de los sistemas catalíticos a hidroformilación. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

#### EJEMPLO 4: Reacción de hidroformilación utilizando mezclas de fosfina

## ES 2 441 948 T3

Se hidroformila alcohol alílico de conformidad con el procedimiento del ejemplo 3, con la excepción de que se utiliza una mezcla de 2 fosfinas diferentes (0,06 mmol cada una. La Tabla 2 muestra los resultados y las fosfinas utilizadas en las mezclas.

TABLA 1: Comparaciones de fosfina

Fosfina	Selectividad de aldehido	Proporción L:B de aldehido	Selectividad de alcohol	Proporción L:B de alcohol	Selectividad total
1A	96	16.5	-	-	96
1B*	83	3.4	2	1	85
1C*	9	2.5	71	2.7	80
1D*	59	1.5	5	0.2	64
2A	95	16.8	-	-	95
2B*	86	3.6	1	1	87
2C *	10	2.9	73	3.0	83
2D*	66	1.7	5	0.4	69
* Ejemplo comparativo					

5

TABLA 2: Comparaciones de mezclas de fosfina

Mezclas de fosfina	Selectividad de aldehido	Proporción L:B de aldehido	Selectividad de alcohol	Proporción L:B de alcohol	Selectividad total
1A-2A	99	23.1	-	-	99
1A-2B	97	19.1	-	-	97
1 A-2C	60	16.0	38	16.1	98
1A-2D	35	18.7	61	19.0	96
2A-1B	96	18.7	-	-	96
2A-1C	62	16.2	35	16.3	97
2A-1D	33	18.8	63	19.1	96
1B-2B*	95	11.1	-	-	95
1B-2C*	57	10.2	36	10.6	93
1B-2D*	30	11.4	63	11.5	93
1C-2B*	61	9.9	34	9.9	95
1C-2C*	36	6.4	57	5.1	93
1C-2D*	13	9.5	80	9.8	93
1D-2B*	35	11.4	64	11.7	99
1D-2C *	14	9.2	79	9.7	93
1D-2D*	72	1.7	4	0.3	76
* Ejemplo comparativo					

## REIVINDICACIONES

- 5 1.- Un procedimiento para producir 4-hidroxiacetaldehído que comprende hacer reaccionar alcohol alílico con monóxido de carbono e hidrógeno en presencia de un disolvente y un catalizador que comprende un complejo de rodio y una fosfina elegida del grupo constituida por 6-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina y una 3-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-2H-isoquinolin-1-ona.
- 10 2.- El procedimiento de la reivindicación 1, en donde la fosfina es 6-bis(3,5-dimetilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina.
- 3.- El procedimiento de la reivindicación 1, en donde la fosfina es 3-bis(3,5-dimetilfenil)fosfino-2H-isoquinolin-1-ona.
- 15 4.- El procedimiento de la reivindicación 1, en donde la fosfina es una mezcla de 6-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina y una 3-diarilfosfino-2H-isoquinolin-1-ona.
- 5.- El procedimiento de la reivindicación 1, en donde la fosfina es una mezcla de 3-bis(3,5-dimetilfenil)fosfino-2H-isoquinolin-1-ona y una 6-diarilfosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina.
- 20 6.- El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el disolvente se elige del grupo constituido por hidrocarburos alifáticos de C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>, hidrocarburos aromáticos de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, éteres, alcoholes y sus mezclas.
- 7.- El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el disolvente se elige del grupo constituido tolueno, ciclohexano, metil t-butil éter, isopropanol y y sus mezclas.
- 25 8.- El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el complejo de rodio comprende rodio y ligandos elegidos del grupo constituido por hidruro, carbonilo, triaril fosfinas, triaril fosfinas, difosfinas, ciclopentadienilos, 2,4-alcandionatos y sus mezclas.
- 30 9.- El procedimiento de la reivindicación 1 que comprende además hidrogenar el 4-hidroxiacetaldehído en presencia de un catalizador de hidrogenación para formar 1,4-butandiol.
- 10.- Un catalizador que comprende un complejo de rodio y una fosfina elegida del grupo constituido por 6-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina y una 3-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-2H-isoquinolin-1-ona.
- 35 11.- El catalizador de la reivindicación 10, que comprende el complejo de rodio y 6-bis(3,5-dimetilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina.
- 12.- El catalizador de la reivindicación 10, que comprende el complejo de rodio y 3-bis(3,5-dimetilfenil)fosfino-2H-isoquinolin-1-ona.
- 40 13.- El catalizador de la reivindicación 10, que comprende el complejo de rodio y una mezcla de la 6-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina y una 3-diarilfosfino-2H-isoquinolin-1-ona.
- 45 14.- El catalizador de la reivindicación 10, que comprende el complejo de rodio y una mezcla de la 3-bis(3,5-dialquilfenil)fosfino-2H-isoquinolin-1-ona y una 6-diarilfosfino-N-pivaloil-2-aminopiridina.