

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 055**

51 Int. Cl.:

**C07F 9/6574** (2006.01)

**B01J 31/02** (2006.01)

**B01J 31/18** (2006.01)

**C07C 45/50** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.09.2013 PCT/EP2013/070238**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014 WO14056737**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2013 E 13773210 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2906574**

54 Título: **Mezclas de diversos bisfosfitos asimétricos y su empleo como mezcla de catalizadores en la hidroformulación**

30 Prioridad:

**12.10.2012 DE 102012218627**

**12.10.2012 DE 102012218625**

**12.10.2012 DE 102012218629**

**12.10.2012 DE 102012218630**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.05.2017**

73 Titular/es:

**EVONIK DEGUSSA GMBH (100.0%)**  
**Rellinghauser Strasse 1-11**  
**45128 Essen, DE**

72 Inventor/es:

**CHRISTIANSEN, ANDREA;**  
**FRANKE, ROBERT;**  
**FRIDAG, DIRK;**  
**HESS, DIETER;**  
**DYBALLA, KATRIN MARIE y**  
**HANNEBAUER, BERND**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 614 055 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

Mezclas de diversos bisfosfitos asimétricos y su empleo como mezcla de catalizadores en la hidroformulación

La invención se refiere a una mezcla de bisfosfitos asimétricos, a un procedimiento para su obtención, así como a su reacción con metales para dar mezclas que contienen compuestos complejos a partir de los bisfosfitos y el metal, así como a su empleo como composición activa catalíticamente en reacciones de hidroformilación, como también a la propia reacción de hidroformilación.

Las reacciones entre compuestos olefinicos, monóxido de carbono e hidrógeno en presencia de un catalizador para dar los aldehídos más ricos en un átomo de carbono es conocida como hidroformilación, o bien síntesis oxo. Como catalizadores en estas reacciones se emplean frecuentemente compuestos de los metales de transición del grupo VIII del sistema periódico de los elementos. Son ligandos conocidos, a modo de ejemplo, compuestos de las clases de fosfinas, fosfitos y fosfonitos con fósforo trivalente P<sup>III</sup> en cada caso. Se encuentra una buena sinopsis sobre el estado de la hidroformilación de olefinas en B. CORNILS, W. A. HERRMANN, "Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds", Vol. 1 & 2, VCH, Weinheim, New York, 1996, o bien R. Franke, D. Selent, A. Börner, "Applied Hydroformylation", Chem. Rev., 2012, DOI:10.1021/cr3001803.

Toda composición activa catalíticamente tiene sus preferencias específicas. Por lo tanto, según substancia de empleo y producto objetivo se pueden emplear diferentes composiciones activas catalíticamente.

Composiciones catalíticamente activas a base de complejos de rodio-bisfosfito son apropiadas para la hidroformilación de olefinas lineales con dobles enlaces terminales e internos, produciéndose predominantemente productos hidroformilados en posición terminal. Por el contrario, las olefinas ramificadas con dobles enlaces internos se pueden hacer reaccionar solo en medida reducida. Estos fosfitos proporcionan catalizadores de actividad acrecentada en su coordinación en un centro de metal de transición, pero el comportamiento respecto a período de aplicación de estas composiciones catalíticamente activas es insatisfactorio, entre otras cosas a causa de la sensibilidad a la hidrólisis de los ligandos fosfito. Mediante el empleo de bisarildioles substituidos como componentes para los ligandos fosfito, como se describe en el documento EP 0 214 622 o EP 0 472 071, se pudo conseguir mejoras considerables.

Según la bibliografía, las composiciones catalíticamente activas de estos ligandos a base de rodio son extremadamente activas en la hidroformilación de  $\alpha$ -olefinas. En las patentes US 4 668 651, US 4 748 261 y US 4 885 401 se describen ligandos polifosfito, con los que se puede hacer reaccionar  $\alpha$ -olefinas, pero también 2-buteno, con selectividad elevada para dar los productos oxidados en posición terminal. Los ligandos bidentados de este tipo se emplearon también para la hidroformilación de butadieno (US 5 312 996).

Los bisfosfitos dados a conocer en el documento EP 1 294 731 presentan conversiones de olefina hasta un 98 % en la hidroformilación de mezclas de octeno. No obstante, la n-selectividad para dar nonanal, con un 36,8 % a un máximo de un 57,6 %, igualmente deseada, es susceptible de mejora. Esto es tanto más válido en cuanto que el empleo de composiciones catalíticamente activas en procesos técnicos exige un período de aplicación que se mide en días, en lugar de horas.

Por la literatura es conocida la síntesis de bisfosfitos de estructura simétrica, como se dieron a conocer desde el documento US 4769498, y su empleo en composiciones activas catalíticamente, que contienen metales de transición, para la hidroformilación de compuestos insaturados.

En el documento US 4769498, como también en el documento US 5723641, se obtienen bisfosfitos de estructura preferentemente simétrica, y se emplean los mismos como ligandos para la hidroformilación. Los ligandos bisfosfito de estructura simétrica empleados en la hidroformilación se obtienen a bajas temperaturas. El mantenimiento de estas bajas temperaturas es absolutamente necesario, ya que temperaturas más elevadas según estos documentos US conducirían a transposiciones y en último término a bisfosfitos de estructura asimétrica, lo que, no obstante, no es deseable en este caso.

En el caso de los bisfosfitos dados a conocer en el documento US 5 288 918, en el párrafo 8, bajo la fórmula general (V), se trata de bisfosfitos simétricos. El bisfosfito es entonces simétrico en sí mismo si X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> representan restos diferentes, como es el caso en la tabla en el párrafo 11 en las ref. N° 2 y 3.

En el estado de la técnica se emplean normalmente ligandos lo más puros posible en la reacción de hidroformilación, ya que el otro isómero en cada caso ejerce fuertes influencias negativas en el rendimiento total del sistema. Por regla general, el isómero asimétrico se presentaría como producto secundario, ya que los ligandos exclusivamente simétricos se emplean en la hidroformilación.

En el documento WO 2007/149143 se describe una mezcla de dos monosfosfitos, que se emplea como antioxidante para resinas de polímero.

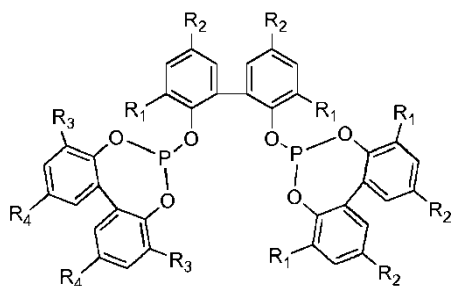
El empleo de dos bisfosfitos asimétricos en la hidroformilación no se ha descrito aún hasta la fecha.

5 La tarea técnica de la presente invención es la puesta a disposición de nuevos ligandos que, en la hidroformilación de compuestos insaturados, no presenten los inconvenientes mostrados previamente a partir del estado de la técnica, sino las siguientes propiedades:

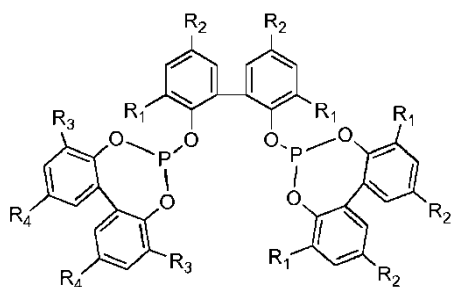
- 1) una actividad elevada;
- 2) una n-regioselectividad elevada respecto a la hidroformilación, y
- 3) un período de aplicación elevado.

10 Un período de aplicación elevado significa que la composición con actividad de hidroformilación que comprende los ligandos, además de otros componentes, presenta una baja tendencia a la degradación de estos ligandos y/o la descomposición de estos ligandos en componentes inhibidores de hidroformilación, como por ejemplo los denominados "Poisoning Phosphites".

La tarea se soluciona mediante una mezcla de bisfosfitos asimétricos que comprende los compuestos (Ia') y (Ia''):



(Ia')



(Ia'')

seleccionándose

20 R1 a partir de -Me, -tBu, -OMe;

R2 a partir de -Me, -tBu, -OMe;

R3 a partir de -Me, -tBu, -OMe;

R4 a partir de -Me, -tBu, -OMe;

y pudiendo formar P otros enlaces,

25 y no siendo idénticos los compuestos (Ia') y (Ia'').

Tanto la', como también la'', son respectivamente asimétricos. Por lo tanto se presenta una mezcla de dos bisfosfitos asimétricos. Asimétrico significa que, para el caso de que R1 sea igual a R3, R2 no puede ser simultáneamente igual a R4. O para el caso de que R2 sea igual a R4, R1 no puede ser simultáneamente igual a R3.

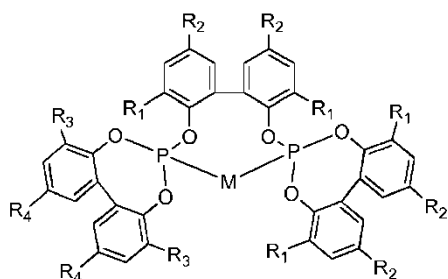
- 5 En una forma de realización, el contenido en el compuesto (la') se sitúa en un intervalo de un 99,5 a un 0,5 % en moles, el contenido en el compuesto (la'') se sitúa en un intervalo de un 0,5 a un 99,5 % en moles. Ambos compuestos (la') y (la'') se suman para dar un 100 % en moles.

A modo de ejemplo de los diversos restos R, los compuestos (1la') y (1la'') se exponen en la siguiente tabla.

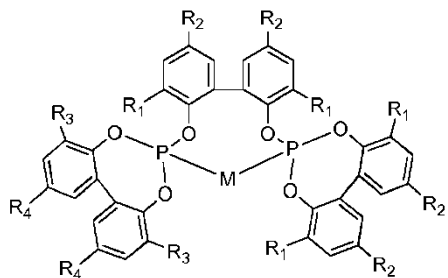
Tabla 1:

|         | Isómero | R1   | R2   | R3   | R4   |
|---------|---------|------|------|------|------|
| (1la')  | (la')   | -Me  | -Me  | -tBu | -OMe |
| (1la'') | (la'')  | -tBu | -OMe | -Me  | -Me  |

- 10 En una forma de realización, la mezcla comprende los compuestos lb' y lb'':



(lb')

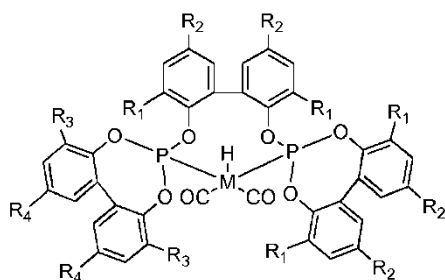


(lb'')

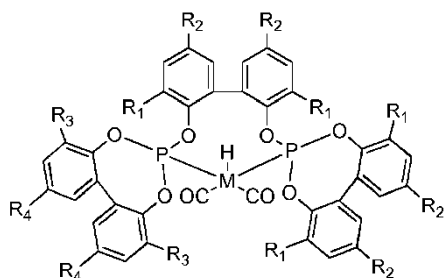
- 15 seleccionándose M a partir de Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, y pudiendo formar M enlaces adicionales, y no siendo idénticos los compuestos (lb') y (lb'').

En una forma de realización, el contenido en el compuesto (lb') se sitúa en un intervalo de un 99,5 a un 0,5 % en moles, el contenido en el compuesto (lb'') se sitúa en un intervalo de un 0,5 a un 99,5 % en moles. Ambos compuestos (lb') y (lb'') se suman para dar un 100 % en moles.

- 20 En una forma de realización, la mezcla comprende los compuestos lc' y lc'':



(Ic')



(Ic'')

seleccionándose M a partir de Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, y no siendo idénticos los compuestos (Ic') y (Ic'').

- 5 En una forma de realización, el contenido en el compuesto (Ic') se sitúa en un intervalo de un 99,5 a un 0,5 % en moles, el contenido en el compuesto (Ic'') se sitúa en un intervalo de un 0,5 a un 99,5 % en moles. Ambos compuestos (Ic') y (Ic'') se suman para dar un 100 % en moles.

En una forma de realización, la mezcla comprende al menos un compuesto (Ia') o (Ia''), que no están unidos a M.

En una forma de realización, M representa Rh.

- 10 En una forma de realización, R1 es -Me y R2 no es -Me.

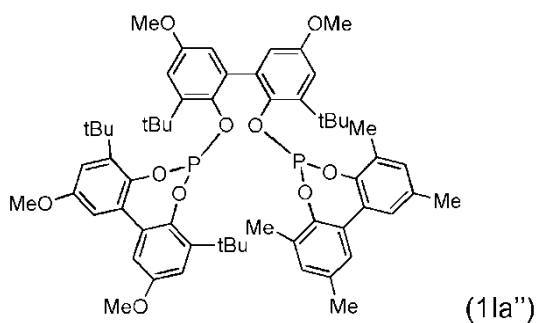
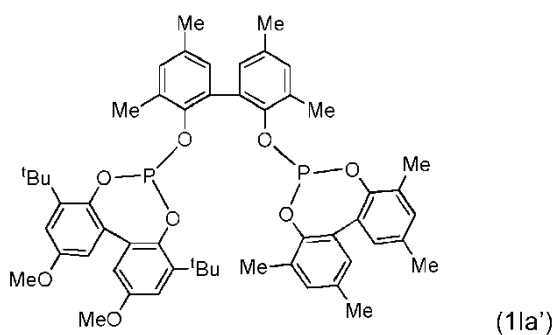
En una forma de realización, R2 es -Me, y R4 no es -Me.

En una forma de realización, R1 y R2 son -Me.

En una forma de realización, R1 es -tBy, y R3 no es -tBu.

En una forma de realización, R2 es -OMe, y R4 no es -OMe.

- 15 En una forma de realización preferente, los bisfosfitos presentan las estructuras (1Ia') y (1Ia''):



Además de la mezcla, también se reivindica una composición que contiene la misma.

5 Composición que comprende:

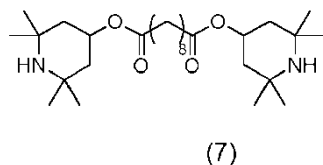
- una mezcla descrita anteriormente,
- un componente adicional seleccionado a partir de: bases, aminas orgánicas, epóxidos, disoluciones tampón, intercambiadores iónicos.

10 En una forma de realización preferente se emplean aminas secundarias con impedimento estérico como componentes adicionales.

También se pueden emplear mezclas que contengan dos o más aminas con impedimento estérico.

La composición comprende una mezcla descrita anteriormente, que presenta, adicionalmente a la mezcla, al menos una amina con una unidad 2,2,6,6-tetrametilpiperidina.

15 En el procedimiento según la invención se emplea preferentemente la amina de la fórmula (7), sebacato de di-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo).



Un metal especialmente preferente en la composición según la invención es rodio.

Además de la propia mezcla, también se reivindica su empleo como catalizador en una reacción de hidroformilación de compuestos insaturados y sus mezclas.

20 Por lo demás se reivindica un procedimiento para la hidroformilación de compuestos insaturados y sus mezclas.

Procedimiento para la hidroformilación de compuestos insaturados y sus mezclas bajo empleo:

- de una composición descrita anteriormente, y
- de una mezcla gaseosa que comprende monóxido de carbono e hidrógeno.

En una variante del procedimiento, los compuestos insaturados y sus mezclas se seleccionan a partir de:

- mezclas de hidrocarburos de instalaciones de disociación de vapor;
- 5 - mezclas de hidrocarburos de instalaciones de disociación accionadas por vía catalítica;
- mezclas de hidrocarburos de procesos de oligomerización;
- mezclas de hidrocarburos que comprenden compuestos poliinsaturados;
- derivados de ácidos carboxílicos insaturados.

10 Los compuestos insaturados, que se hidroformilan en el procedimiento según la invención, comprenden mezclas de hidrocarburos, que se producen en instalaciones de elaboración petroquímicas. A éstos pertenecen, a modo de ejemplo, las denominadas fracciones C<sub>4</sub>. En la siguiente tabla 1 se alistan composiciones típicas de fracciones C<sub>4</sub>, de las cuales se ha eliminado la mayor parte de hidrocarburos poliinsaturados, y que se pueden emplear en el procedimiento según la invención (véase el documento DE 10 2008 002188).

Tabla 1:

| Componente                  | Instalación de disociación de vapor |                        | Instalación de disociación de vapor |              | Instalación de disociación catalítica |                       |
|-----------------------------|-------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|--------------|---------------------------------------|-----------------------|
|                             | HCC <sub>4</sub>                    | HCC <sub>4</sub> / SHP | Ref. I                              | Ref. I / SHP | CC <sub>4</sub>                       | CC <sub>4</sub> / SHP |
| Isobutano [% en masa]       | 1 - 4,5                             | 1 - 4,5                | 1,5 – 8                             | 1,5 - 8      | 37                                    | 37                    |
| n-butano [% en masa]        | 5-8                                 | 5-8                    | 6-15                                | 6-15         | 13                                    | 13                    |
| E-2-buteno [% en masa]      | 18-21                               | 18-21                  | 7-10                                | 7-10         | 12                                    | 12                    |
| 1-buteno [% en masa]        | 35-45                               | 35-45                  | 15-35                               | 15-35        | 12                                    | 12                    |
| Isobuteno [% en masa]       | 22-28                               | 22-28                  | 33-50                               | 33-50        | 15                                    | 15                    |
| Z-2-buteno [% en masa]      | 5-9                                 | 5-9                    | 4-8                                 | 4-8          | 11                                    | 11                    |
| 1,3-butadieno [ppm en masa] | 500 - 8000                          | 0-50                   | 50 – 8000                           | 0-50         | < 10000                               | 0-50                  |

Explicación:

- HCC<sub>4</sub>: representa típicamente una mezcla C<sub>4</sub>, que se obtiene a partir de la fracción C<sub>4</sub> de una instalación de disociación de vapor (High Severity) tras la hidrogenación de 1,3-butadieno sin moderación adicional de catalizador.
- 20 - HCC<sub>4</sub> / SHP: composición HCC<sub>4</sub>, en la que los restos en 1,3-butadieno se redujeron adicionalmente en un proceso de hidrogenación selectiva/SHP.

- Ref. I (refinado I): representa típicamente una mezcla C<sub>4</sub>, que se obtiene a partir de la fracción C<sub>4</sub> de una instalación de disociación de vapor (High Severity) tras la separación de 1,3-butadieno, a modo de ejemplo mediante una rectificación extractiva NMP.
- Ref. I / SHP: composición ref. I, en el que los restos en 1,3-butadieno se redujeron adicionalmente en un proceso de hidrogenación selectiva/SHP.
- CC<sub>4</sub>: composición típica de una fracción C<sub>4</sub>, que se obtiene a partir de una instalación de disociación catalítica.
- CC<sub>4</sub> / SHP: composición de una fracción C<sub>4</sub>, en la que los restos en 1,3-butadieno se redujeron adicionalmente en un proceso de hidrogenación selectiva/SHP.

En una variante del procedimiento, el compuesto insaturado o su mezcla se selecciona a partir de:

- mezclas de hidrocarburos de instalaciones de disociación de vapor;
- mezclas de hidrocarburos de instalaciones de disociación accionadas por vía catalítica, como por ejemplo instalaciones de disociación FCC;
- mezclas de hidrocarburos de procesos de oligomerización en fase homogénea, así como fases heterogéneas, como por ejemplo el proceso OCTOL, DIMERSOL, Fischer-Tropsch, Polygas, CatPoly, InAlk, Polynaphtha, Selectopol, MOGD, COD, EMOGAS, NExOCTANE o SHOP;
- mezclas de hidrocarburos que comprenden compuestos poliinsaturados;
- derivados de ácidos carboxílicos insaturados.

En una variante del procedimiento, la mezcla presenta compuestos insaturados con 2 a 30 átomos de carbono.

- En una variante especial del procedimiento, la mezcla presenta compuestos insaturados con 2 a 8 átomos de carbono.

En otra variante del procedimiento, la mezcla presenta hidrocarburos poliinsaturados. En una forma de realización especial, la mezcla comprende butadienos.

- Los compuestos insaturados, que se hidroformilan en el procedimiento según la invención, comprenden además derivados de hidrocarburo insaturados. En una forma de realización especial, estos derivados de ácido carboxílico insaturados se seleccionan entre ésteres de ácidos grasos.

La puesta en práctica del procedimiento según la invención se efectúa en diferentes formas de realización, que se dan a conocer detalladamente en los ejemplos.

- Además de una mezcla gaseosa constituida por monóxido de carbono e hidrógeno, la mezcla de reacción polifásica según la invención comprende al menos un compuesto insaturado, como se presentó anteriormente, y además de mezclas de hidrocarburos que proceden de instalaciones de disociación de vapor, instalaciones de disociación accionadas por vía catalítica o procesos de oligomerización, u otras fuentes de compuestos de carbono monoinsaturados y/o poliinsaturados o derivados de ácidos carboxílicos insaturados, al menos un producto de hidroformilación de estos compuestos insaturados, como se indican en los siguientes ejemplos, y la composición empleada en cada caso, como se presentó anteriormente.

- La figura 1 muestra el compuesto complejo calculado (Ic1) con R1=Me, R2=Me, R3=tBu, R4=OMe y M=Rh.

Los compuestos complejos de las fórmulas (Ic') y (Ic'') según la invención se forman in situ durante la reacción de hidroformilación.

En una forma especial de realización de la invención se presentan los compuestos complejos (Ic') y (Ic''), además del bisfosfito no enlazado.



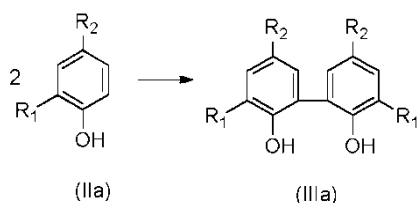
La caracterización del complejo de hidrurocarbonilo del ligando (lc') con rodio como metal se efectuó por medio de cálculos teóricos. El resultado se representa en la figura 1 en el anexo.

El cálculo estructural se llevó a cabo con el funcional BP86 y el juego básico def-SV(P). Los cálculos estructurales para los modelos estructurales se efectuaron con el paquete de programa Turbomole (R. Ahlrichs, M. Bär, M. Häser, H. Horn, C. Kölmel, Chem. Phys. Lett., 1989, 162, 16; TURBOMOLE V6.3 2011, a development of University of Karlsruhe and Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, 1989-2007, TURBOMOLE GmbH, since 2007. <http://www.turbomole.com>) a base de la teoría funcional de densidad (DFT). Se empleó el funcional BP86 (S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, Can. J. Phys., 1980, 58, 1200; A. D. Becke, Phys. Rev. A, 1988, 38, 3098; J. Perdew, Phys. Rev. B, 1986, 33, 8822) y el juego básico def-SV(P) (A. Schäfer, H. Horn and R. Ahlrichs, J. Chem. Phys., 1992, 97, 2571).

Por lo demás, también se reivindica un procedimiento para la obtención de una mezcla descrita anteriormente.

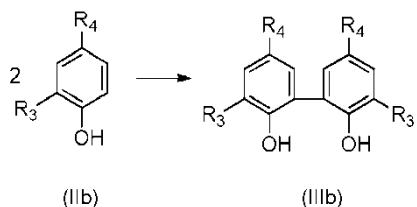
Procedimiento para la obtención de una mezcla como se describió anteriormente, que comprende los pasos de procedimiento:

a) copulación oxidativa según el esquema de reacción A:



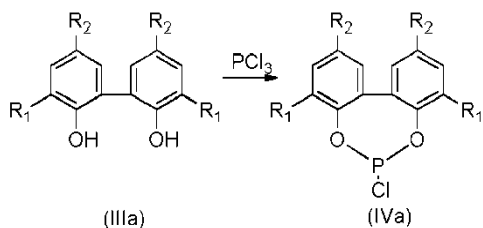
A

b) copulación oxidativa según el esquema de reacción B:



B

c) reacción del producto de a) con  $\text{PCl}_3$  según el esquema de reacción C:



C

d) reacción del producto de b) con el producto de c) para dar un bisfosfito,

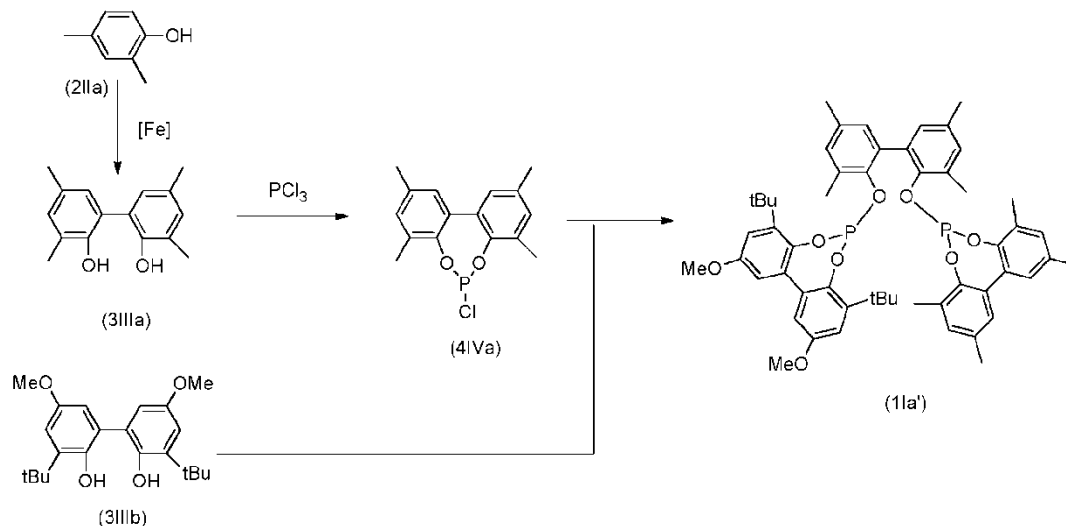
e) repetición de los pasos de procedimiento a) a d), seleccionándose los restos R1 a R4 de modo que no sean idénticos en su totalidad en el primer paso,

f) mezclado de los compuestos del primer y del segundo paso.

En una variante del procedimiento, éste comprende adicionalmente el paso de procedimiento g) reacción con M para dar (lc') y (lc''), seleccionándose M a partir de Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt.

## Ejemplos

Ecuación de reacción general para la síntesis del compuesto (11a')



## 5 Abreviaturas:

Agua VE = agua desmineralizada

KPG = aparato de vidrio de precisión extraído en el núcleo

ACN = acetonitrilo

EtOAc = acetato de etilo

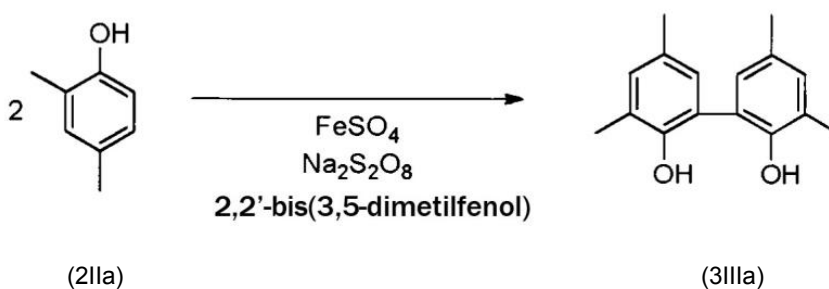
## 10 acac = acetilacetato

$\text{NEt}_3$  = trietilamina

TIPB = 1,2,4,5-tetraisopropilbenceno

Síntesis de 2,2'-bis(3,5-dimetilfenol) (3IIIa)

El bifenol (3IIIa) empleado como precursor se obtuvo según la siguiente prescripción de síntesis.



En un matraz Schlenk de 500 ml con agitador KPG, pieza superpuesta intermedia y agitador de vidrio, se dispusieron 1,42 g (0,005 mol) de sulfato de hierro (II) heptahidrato y 12,35 g (0,1 mol) de 2,4-dimetilfenol en 150 ml de agua VE y 5 ml de ciclohexano, y se calentó a 40°C.

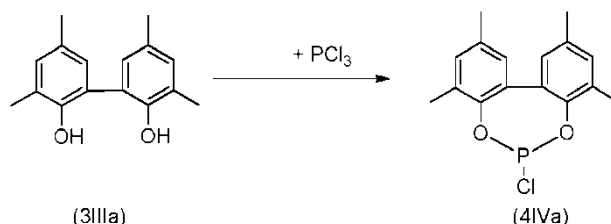
5 En un vaso de precipitados de 100 ml se disolvieron 25,36 g (0,146 mol) de peroxodisulfato sódico en 80 ml de agua VE. Para iniciar la reacción se añadió una pequeña porción de disolución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$  a fenol. A continuación se añadió una porción menor de disolución cada 10 min. Después de 30 min había concluido la adición de disolución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ .

10 Tras un tiempo de reacción de 5 horas se añadió 300 ml de ciclohexanol y 200 ml de agua a la disolución de reacción, se agitó 20 min, después se trasladó en caliente al embudo de decantación. La fase orgánica se separó y se concentró por evaporación hasta sequedad. El producto (3IIIa) se pudo obtener en rendimiento del 69 % (10,6 g).

Todas las preparaciones siguientes se llevaron a cabo con técnica Schlenck estándar bajo gas de protección. Los disolventes se secaron sobre agentes desecantes apropiados antes de empleo (Purification of Laboratory Chemicals, W. L. F. Armarego (Autor), Christina Chai (Autor), Butterworth Heinemann (Elsevier), 6ª edición, Oxford 2009).

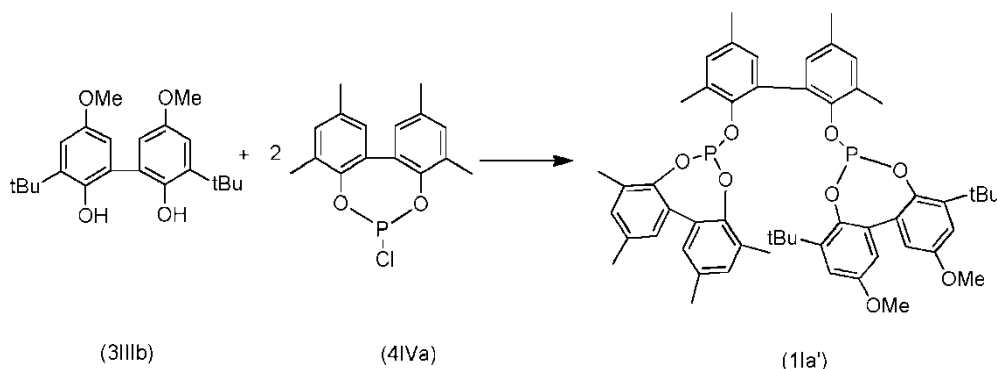
15 La caracterización del producto se efectuó por medio de espectroscopía NMR (espectrómetro Bruker Avance 500 MHz FT-NMR). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) en ppm. La referenciación de las señales de  $^{31}\text{P}$ -NMR se efectuó según:  $\text{SR}_{31\text{P}} = \text{SR}_{1\text{H}} * (\text{BF}_{31\text{P}} / \text{BF}_{1\text{H}}) = \text{SR}_{1\text{H}} * 0,4048$ . (Robin K. Harris, Edwin D. Becker, Sonia M. Cabral de Menezes, Robin Goodfellow, and Pierre Granger, Pure Appl. Chem., 2001, 73, 1795-1818; Robin K. Harris, Edwin D. Becker, Sonia M. Cabral de Menezes, Pierre Granger, Roy E. Hoffman and Kurt W. Zilm, Pure Appl. Chem., 2008, 80, 59-84). Por medio de  $^{31}\text{P}$ -NMR se determinó el contenido en ligandos.

Síntesis de clorofosfito de 2,2'-bis-(3,5-dimetilfenol) (4IVa)



25 En un matraz Schlenk asegurado de 2 l con agitador magnético se dispusieron 440 ml de tricloruro de fósforo. En un segundo matraz Schlenk asegurado de 1 l se pesaron 120 g de 2,2'-bis-(3,5-dimetilfenol), y se añadió bajo agitación 500 ml de tolueno anhidro. La suspensión de bifenol-tolueno se dosificó a tricloruro de fósforo en el intervalo de 4 horas a 63°C. Tras adición completa se agitó la mezcla de reacción a temperatura durante la noche. A la mañana siguiente se concentró por evaporación la disolución en calor (45°C), y el producto se pudo obtener en un rendimiento del 96,5 % (153 g).  $^{31}\text{P}$ -NMR: 175,59 (94,8% de clorofosfito de 2,2'-bis-(3,5-dimetilfenol), 4,4 % de diversos compuestos  $\text{PCl}$ , 0,8% de compuesto P-H).

30 Variaciones de síntesis según la invención para la obtención del ligando puro (1Ia')



Variante 1: ACN/NEt<sub>3</sub>

En un matraz Schlenk de 1000 ml se disolvieron bajo gas de protección 38,75 g (0,121 mol) de clorofosfito de 2,2'-bis-(3,5-dimetilfenilo) en 150 ml de ACN desgasificado, y se calentó a 35°C. En un segundo matraz Schlenk (500 ml) se disolvieron 20,1 g (0,056 mol) de 3,3'-di-terc-butil-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol en 150 ml de ACN desgasificado, y se mezcló con 40,9 ml (0,29 mol) de trietilamina desgasificada bajo agitación. Después se goteó lentamente la disolución de bifenol/trietilamina a la disolución de clorofosfito. Tras un tiempo de reacción de 1 hora se agitó la disolución de reacción durante la noche a 45°C.

Este producto sólido se agitó y se sinterizó en ACN desgasificado 1,5 horas a 75°C, y se lavó posteriormente con ACN. A continuación se agitó y se sinterizó el producto en tolueno desecado 1,5 h a 35°C. El producto objetivo se pudo obtener como material sólido blanco (33 g, 66 %). <sup>31</sup>P-NMR (202,4 MHz, tolueno-d<sub>8</sub>): 142,5 y 140,9 (100 %).

Variante 2: EtOAc/NEt<sub>3</sub>

En un matraz Schlenk de 100 ml se disolvieron bajo gas de protección 7,3 g (21,0 mmol) de clorofosfito de 2,2'-bis-(3,5-dimetilfenilo) en 15 ml de acetato de etilo desgasificado, y se calentó a 35°C. En un segundo matraz Schlenk (100 ml) se disolvieron 3,9 g (9,5 mmol) de 3,3'-di-terc-butil-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol en 7,0 ml de NEt<sub>3</sub>. A continuación se goteó la disolución de bifenol/trietilamina lentamente a la disolución de clorofosfito en el intervalo de 20 minutos. La disolución se agitó una hora más a 35°C, y a continuación durante la noche a 45°C.

Este producto sólido se agitó y se sinterizó en ACN desgasificado 1,5 horas a 75°C, y se lavó posteriormente con ACN. A continuación se agitó y se sinterizó el producto en tolueno desecado 1,5 h a 35°C.

El producto objetivo se pudo obtener como material sólido blanco (5,0 g, 58 %). <sup>31</sup>P-NMR (202,4 MHz, tolueno-d<sub>8</sub>): 142,5 y 140,9 (100 %).

## Variante 3: EtOAc/piridina

En un matraz Schlenk de 100 ml se disolvieron bajo gas de protección 10,07 g (31,0 mmol) de clorofosfito de 2,2'-bis-(3,5-dimetilfenilo) en 20 ml de acetato de etilo desgasificado, y se calentó a 45°C. En un segundo matraz Schlenk (50 ml) se disolvieron 5,54 g (15 mmol) de 3,3'-di-terc-butil-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol en 26 ml de acetato de etilo y 5,2 ml de piridina desgasificada. A continuación se goteó la disolución de bifenol/piridina lentamente a la disolución de clorofosfito en el intervalo de 30 minutos. La disolución se agitó durante la noche a 45°C.

Al día siguiente se filtró la disolución y se lavó el material sólido ACN. El producto objetivo se pudo obtener como material sólido blanco (4,2 g, 31 %). <sup>31</sup>P-NMR (202,4 MHz, tolueno-d<sub>8</sub>): 142,2 y 141,1 (100 %).

## Variante 4: puesta en práctica de un ensayo de baja temperatura a -20°C

En un matraz Schlenk de 250 ml se disolvieron bajo gas de protección 8,0 g (0,025 mol) de clorofosfito de 2,2'-bis-(3,5-dimetilfenilo) en 30 ml de ACN desgasificado, y se enfrió a -20°C. En un segundo matraz Schlenk (100 ml) se disolvieron 4,32 g (0,012 mol) de 3,3'-di-terc-butil-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol en 30 ml de ACN desgasificado y se mezclaron bajo agitación con 8,5 ml de trietilamina desgasificada. Después se goteó lentamente la disolución de bisfenol/trietilamina a -20°C a la disolución de clorofosfito. Tras adición completa se agitó adicionalmente durante 4 horas más a -20°C. Durante la noche se agitó la disolución de reacción a -10°C hasta la mañana. Este procedimiento, temperatura de reacción durante el día a -20°C y durante la noche a -10°C, se llevó a cabo reiteradamente durante 3 días. A continuación se llevó la carga de reacción a RT en el intervalo de 3 horas.

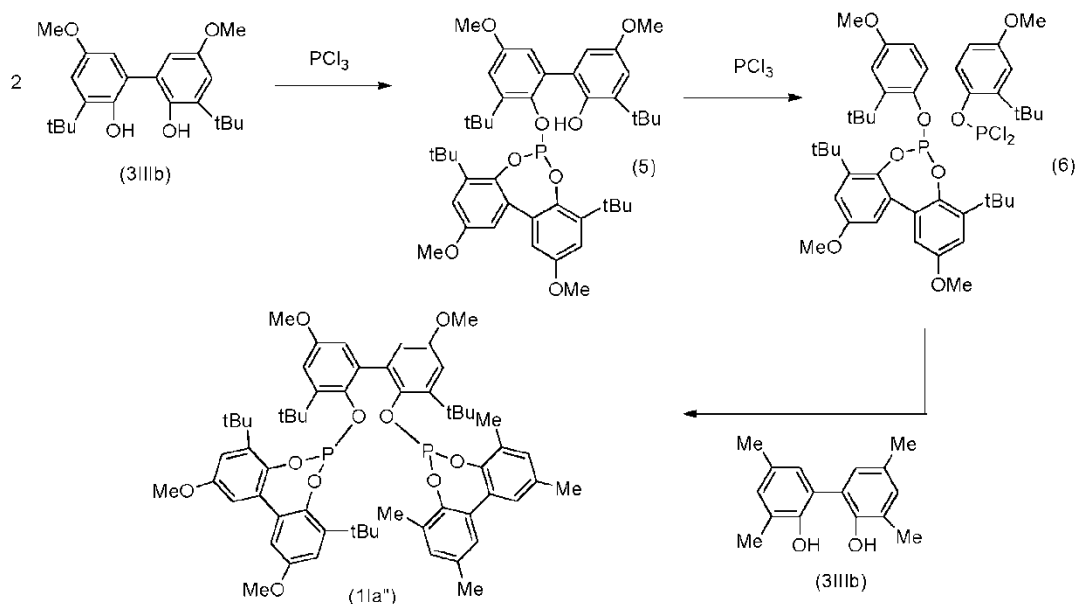
A continuación se filtró la disolución y se lavó el producto sólido con ACN frío. El producto objetivo se pudo obtener como material sólido blanco (7,6 g, 70 %). <sup>31</sup>P-NMR (202,4 MHz, tolueno-d<sub>8</sub>): 142,5 y 140,9 (100 %).

Por consiguiente, de modo completamente sorprendente y en contra del estado de la técnica, el bisfosfito asimétrico (11a') se pudo obtener en buenos rendimientos y excelente pureza también a bajas temperaturas.

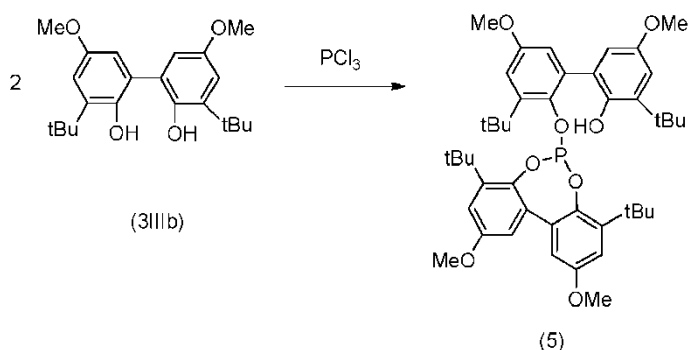
## Purificación del ligando (11a'):

Además de la suspensión del ligando en diversos disolventes (véase ejemplo anterior), también es posible purificar los ligandos por medio de recristalización. Esta recristalización se efectuó según el documento WO 2012095255. En lugar de o-xileno, de modo análogo también se puede emplear tolueno para la recristalización.

Síntesis de ligando (11a'') según la invención – ecuación de reacción general



Síntesis de fosfito (5)



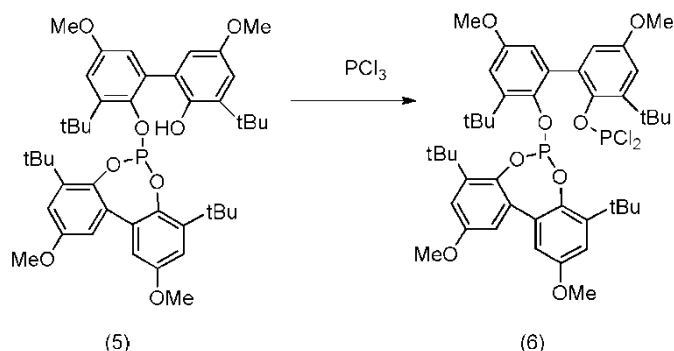
- 5 En un matraz Schlenk asegurado de 1000 ml se disponen 400 ml de tolueno desecado y se añaden 8,9 ml (0,1 mol) de tricloruro de fósforo por medio de una jeringa, y se enfría a 0°C.

En un matraz Schlenk de 500 ml se pesan 71,6 (0,2 mol) de 3,3'-di-terc-butil-2,2'-dihidroxi-5,5'-dimetoxibifenilo, y se disuelven los mismos en 325 ml de tolueno desecado y 49 ml (0,35 mol) de trietilamina desecada.

- 10 Ahora se gotea la suspensión de bifenol/ $\text{Et}_3\text{N}$ /tolueno en el intervalo de 2,5 h a la disolución de  $\text{PCl}_3$ /tolueno enfriada a 0°C, y se deja reaccionar durante la noche a RT.

A la mañana siguiente se filtró el producto sólido formado, se lavó posteriormente varias veces con tolueno desecado, y el filtrado se concentró por evaporación hasta sequedad. Para obtener un producto sólido blanco se lavó posteriormente con ACN varias veces. El producto obtenido se pudo obtener de este modo en un rendimiento de 79,5 % (59,1 g).

- 15 Síntesis de diclorofosfito de diorganofosfito (6)

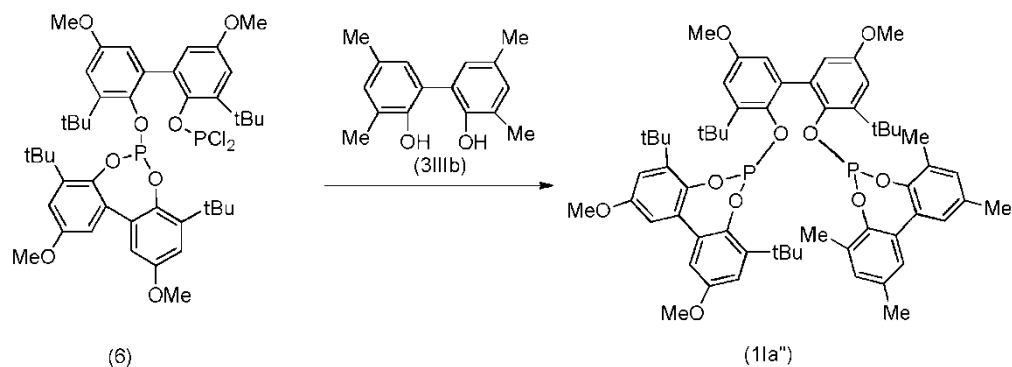


En un matraz Schlenk asegurado de 250 ml se pesaron 42 g (0,056 mol) de fosfito (5) y se añadieron bajo agitación 275 ml de tolueno desecado y 17 ml (0,168 mol) de trietilamina desecada.

- 5 En un segundo matraz Schlenk de 1000 ml se dispusieron en primer lugar 200 ml de tolueno desecado, y a continuación se añadieron 14,76 ml (0,169 mol) de tricloruro de fósforo. A continuación se añadió bajo agitación intensiva gota a gota la disolución de fosfito/amina/tolueno, obtenida previamente, a la disolución de tricloruro de fósforo/tolueno en el intervalo de 30 minutos a RT. Tras adición completa se calentó la mezcla de reacción durante 6 h a 80°C, y se dejó llegar a RT durante la noche.

- 10 A la mañana siguiente se filtró, se lavó posteriormente con 50 ml de tolueno desecado, y el filtrado se concentró por evaporación hasta sequedad. El producto se pudo obtener en un rendimiento del 89 % (45,6 g).

Síntesis de ligando (11a'') según la invención



En la vitrina de guantes de seguridad se pesaron en un matraz Schlenk de 100 ml asegurado 3,08 g (0,0036 mol) de diclorofosfito de diorganofosfito (6), y a continuación se disolvieron en 35 ml de tolueno desecado.

- 15 En un segundo matraz Schlenk de 250 ml asegurado se disolvieron 0,872 g (0,0036 mol) de 2,2'-bis(3,5-dimetilfenol) y 1,09 g (0,01 mol) de trietilamina desecada en 35 ml de tolueno.

Después se añadió gota a gota el diclorofosfito de diorganofosfito (6) a la disolución de bifenilo-trietilamina, lentamente y siempre bajo agitación intensiva a RT. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante la noche.

- 20 Para la elaboración, el producto sólido formado se filtró a la mañana siguiente y se lavó posteriormente con 5 ml de tolueno desecado. A continuación, el filtrado obtenido se concentró por evaporación a sequedad. El producto objetivo se pudo obtener como material sólido blanco (2,59 g; 71%).

Prescripción de trabajo para experimentos de hidroformilación

Descripción de ensayo – general

- 25 Los ensayos se llevaron a cabo en autoclaves de 100 ml de la firma Parr Instrument. Los autoclaves están equipados con una calefacción eléctrica. El mantenimiento de presión se efectúa mediante caudalómetro másico y regulador de presión. Durante el tiempo de ensayo se puede inyectar una cantidad de educto definida exactamente

bajo condiciones de reacción a través de una bomba de inyección. A través de conductos capilares y válvulas HPLC se pudieron extraer muestras durante el tiempo de ensayo, e investigar tanto a través de analítica por GC, como también a través de analítica por LC-MS.

5 Resultados según la invención del control de diversas mezclas de ligandos constituidas por los ligandos (11a') y (11a''), en la hidroformilación<sup>[a]</sup>:

el mezclado de ambos bisfosfitos (11a') y (11a'') se efectuó manualmente antes de empleo en la reacción de hidroformilación.

Tabla 4:

| Nº | Ligandos                         | Contenido en ligandos     | Proporción de ligandos en [%] <sup>[e]</sup> | Selectividad de pentanal en mol [%] <sup>[b]</sup> | Rendimiento en [%] <sup>[b]</sup> |
|----|----------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 1  | Ligando (11a')                   | 100%                      | L11a': 100%                                  | 94,0 <sup>[c]</sup>                                | 92,9 <sup>[c]</sup>               |
| 2  | Ligando (11a'')                  | 100%                      | L11a'': 100%                                 | 53,2                                               | 76,2                              |
| 3* | Ligando (11a') + ligando (11a'') | L11a':L11a'':Rh 2,3:2,2:1 | L11a': 51% + L11a'': 49%                     | 79,6                                               | 93,8                              |
| 4* | Ligando (11a') + ligando (11a'') | L11a':L11a'':Rh 3,3:1,3:1 | L11a': 72% + L11a'': 28%                     | 80,5                                               | 93,8                              |
| 5* | Ligando (11a') + ligando (11a'') | L11a':L11a'':Rh 1,2:2,8:1 | L11a': 30% + L11a'': 70%                     | 79,6                                               | 91,0                              |

\* según la invención

[a] Condiciones: cis-2-buteno, Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>, tolueno, compuesto (7), 120°C, 20 bar de CO/H<sub>2</sub> (1:1), 1,2,4,5-tetra-isopropil-benceno o mesitileno como patrón de GC interno. [b] Análisis por GC con 1,2,4,5-tetra-isopropil-benceno o mesitileno como patrón de GC interno. [c] Selectividad de pentanal y rendimiento en [%]. [d] Rendimiento en aldehído en [%]. [e] Proporción de ambos ligandos entre sí en porcentaje en moles y normalizada a un 100 %.

10 En una comparación de las diversas mezclas de ligandos, constituidas por los ligandos (11a') y (11a'') (tabla 4, entradas 4-6) con el resultado de hidroformilación del ligando puro (11a'') (tabla 4, entrada 2) se muestra que las mezclas presentan buena selectividad de pentanal y rendimientos, que son claramente más elevados que en el caso del ligando puro (11a'') (tabla 4, entradas 2 y 3-5).

15 Estos rendimientos y selectividades convenientes de bisfosfitos asimétricos son completamente sorprendentes y opuestos al estado de la técnica, en el que los bisfosfitos de estructura asimétrica presentan reactividades claramente menores y n-regioselectividades menores en el caso de empleo como ligando en la hidroformilación catalizada con metales de transición (véase en Rhodium-catalyzed Hydroformylation, editado por P.W.N.M. van Leeuwen et C. Claver, KluwerAcademic Publishers 2006, AA Dordrecht, NL, páginas 45-46). Además, mediante con el ligando con un bisfosfito asimétrico adicional se pudo generar una selectividad de pentanal claramente más elevada que con el ligando puro (11a'').

20 Por consiguiente se pudo mostrar que, en reacciones de hidroformilación, también se pueden emplear mezclas de ligandos constituidas por bisfosfitos asimétricos, que resuelven el problema técnico.

Para los siguientes ensayos se investigó el ligando (11a''), así como combinaciones de ambos ligandos asimétricos (11a') y (11a'').

Ejemplo 15 (no según la invención)

En un autoclave de 100 ml de la firma Fa. Parr Instruments se hidroformilaron a 120 °C y 20 bar 6,0 g de cis-2-buteno. Como precursor se dispusieron 0,0049 g de  $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$  en 44,38 g de tolueno. Como ligando se emplearon 0,0783 g de ligando (11a") en la disolución de carga de catalizador. Como amina orgánica se añadieron 0,0392 g de compuesto (7) y 0,4981 g de TIPB como patrón de GC. Una vez alcanzada la temperatura de reacción prevista se añadió el educto con dosificación.

Durante la reacción, la presión se mantuvo constante a través de una regulación de gas de síntesis con flujómetro másico. Después de 12 horas se extrajeron muestras de la mezcla de reacción. Se formaron un 53,2 % en moles de pentanal, un 16,6 % en moles de 2-metilbutanal y un 3,19 % en moles de n-butano. La regioselectividad respecto a n-pentanal asciende a un 76,2 %.

#### Ejemplo 16

En un autoclave de 100 ml de la firma Fa. Parr Instruments se hidroformilaron a 120 °C y 20 bar 5,9 g de cis-2-buteno. Como precursor se dispusieron 0,0045 g de  $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$  en 43,5 g de tolueno. Como ligando se emplearon 0,036 g de ligando (11a') y 0,0383 g de ligando (11a'') (proporción molar  $\text{L11a}' : \text{L11a}'' : \text{Rh} = 2,3 : 2,2 : 1$ ) en la disolución de carga de catalizador. Como amina orgánica se añadieron 0,0374 g de compuesto (7) y 0,5096 g de TIPB como patrón de GC. Una vez alcanzada la temperatura de reacción prevista se añadió el educto con dosificación.

Durante la reacción, la presión se mantuvo constante a través de una regulación de gas de síntesis con flujómetro másico. Después de 12 horas se extrajeron muestras de la mezcla de reacción. Se formaron un 79,6 % en moles de pentanal, un 5,27 % en moles de 2-metilbutanal y un 3,65 % en moles de n-butano. La regioselectividad respecto a n-pentanal asciende a un 93,8 %.

#### Ejemplo 17

En un autoclave de 100 ml de la firma Fa. Parr Instruments se hidroformilaron a 120 °C y 20 bar 6,3 g de cis-2-buteno. Como precursor se dispusieron 0,0049 g de  $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$  en 45,0 g de tolueno. Como ligando se emplearon 0,0568 g de ligando (11a') y 0,0249 g de ligando (11a'') (proporción molar  $\text{L11a}' : \text{L11a}'' : \text{Rh} = 3,3 : 1,3 : 1$ ) en la disolución de carga de catalizador. Como amina orgánica se añadieron 0,0376 g de compuesto (7) y 0,5103 g de TIPB como patrón de GC. Una vez alcanzada la temperatura de reacción prevista se añadió el educto con dosificación.

Durante la reacción, la presión se mantuvo constante a través de una regulación de gas de síntesis con flujómetro másico. Después de 12 horas se extrajeron muestras de la mezcla de reacción. Se formaron un 80,5 % en moles de pentanal, un 5,29 % en moles de 2-metilbutanal y un 3,08 % en moles de n-butano. La regioselectividad respecto a n-pentanal asciende a un 93,8 %.

#### Ejemplo 18

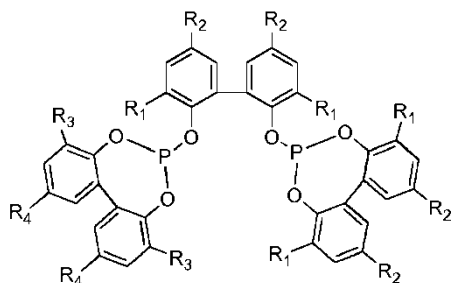
En un autoclave de 100 ml de la firma Fa. Parr Instruments se hidroformilaron a 120 °C y 20 bar 5,6 g de cis-2-buteno. Como precursor se dispusieron 0,0054 g de  $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$  en 45,6 g de tolueno. Como ligando se emplearon 0,0215 g de ligando (11a') y 0,0587 g de ligando (11a'') (proporción molar  $\text{L11a}' : \text{L11a}'' : \text{Rh} = 1,2 : 2,8 : 1$ ) en la disolución de carga de catalizador. Como amina orgánica se añadieron 0,0364 g de compuesto (7) y 0,5073 g de TIPB como patrón de GC. Una vez alcanzada la temperatura de reacción prevista se añadió el educto con dosificación.

Durante la reacción, la presión se mantuvo constante a través de una regulación de gas de síntesis con flujómetro másico. Después de 12 horas se extrajeron muestras de la mezcla de reacción. Se formaron un 79,6 % en moles de pentanal, un 7,9 % en moles de 2-metilbutanal y un 3,63 % en moles de n-butano. La regioselectividad respecto a n-pentanal asciende a un 91,0 %.



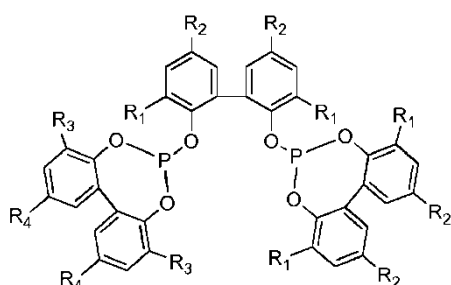
# REIVINDICACIONES

1.- Mezcla que comprende los compuestos asimétricos (Ia') y (Ia''):



(Ia')

5



(Ia'')

seleccionándose

R1 a partir de -Me, -tBu, -OMe;

10 R2 a partir de -Me, -tBu, -OMe;

R3 a partir de -Me, -tBu, -OMe;

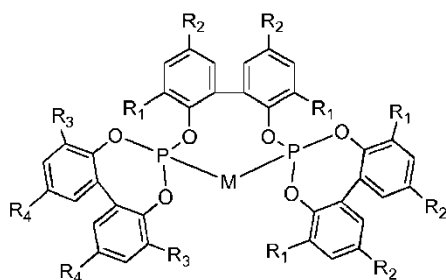
R4 a partir de -Me, -tBu, -OMe;

y pudiendo formar P otros enlaces,

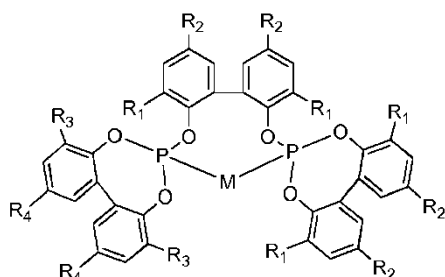
y no siendo idénticos los compuestos (Ia') y (Ia'').

15 2.- Mezcla según la reivindicación 1, situándose el contenido en compuesto (Ia') en un intervalo de un 99,5 a un 0,5 % en moles, el contenido en compuesto (Ia'') en un intervalo de un 0,5 a un 99,5 % en moles.

3.- Mezcla según una de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende los bisfosfitos de las fórmulas (Ib') y (Ib''):



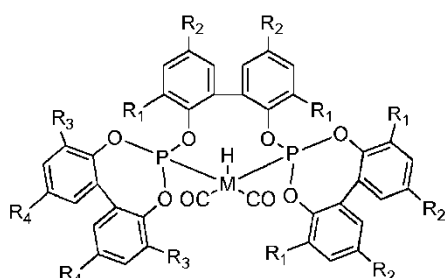
(Ib')



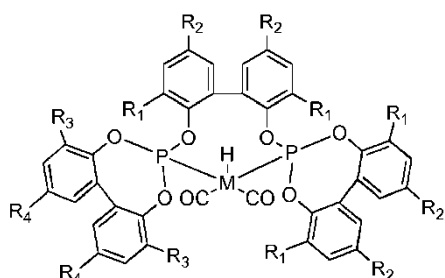
(Ib'')

seleccionándose M a partir de Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, y pudiendo formar M enlaces adicionales, y no siendo idénticos los compuestos (Ib') y (Ib'').

- 5 4.- Mezcla según una de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende los compuestos de las fórmulas (Ic') y (Ic''):



(Ic')



(Ic'')

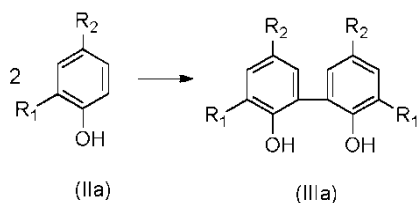
seleccionándose M a partir de Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, y no siendo idénticos los compuestos (Ic') y (Ic'').

- 10 5.- Mezcla según la reivindicación 4, que comprende adicionalmente al menos un compuesto (Ia') o (Ia''), que no están unidos a M.
- 6.- Mezcla según una de las reivindicaciones 3 a 5, representando M Rh.
- 7.- Mezcla según una de las reivindicaciones 1 a 6, siendo R1 -Me, y no siendo R3 -Me.
- 8.- Mezcla según una de las reivindicaciones 1 a 7, siendo R2 -Me, y no siendo R4 -Me.
- 15 9.- Mezcla según una de las reivindicaciones 1 a 8, siendo R1 y R2 -Me.
- 10.- Mezcla según una de las reivindicaciones 1 a 6, siendo R1 -tBu, y no siendo R3 -tBu.
- 11.- Mezcla según una de las reivindicaciones 1 a 6, siendo R2 -OMe, y no siendo R4 -OMe.
- 12.- Composición que comprende:
- una mezcla según una de las reivindicaciones 1 a 11,
- 20 - un componente adicional seleccionado a partir de: bases, aminas orgánicas, epóxidos, disoluciones tampón, intercambiadores iónicos.

13.- Composición según la reivindicación 12, presentando la amina orgánica al menos una unidad 2,2,6,6-tetrametilpiperidina.

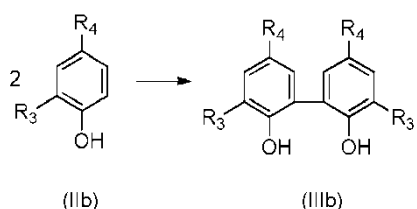
14.- Procedimiento para la obtención de una mezcla según la reivindicación 1, que comprende los pasos de procedimiento:

5 a) copulación oxidativa según el esquema de reacción A:



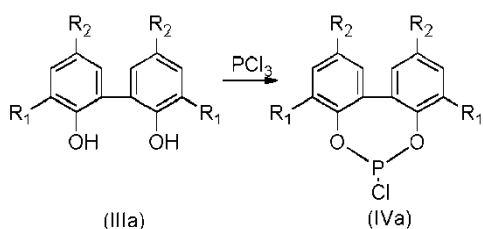
A

b) copulación oxidativa según el esquema de reacción B:



B

c) reacción del producto de a) con  $\text{PCl}_3$  según el esquema de reacción C:



C

10

d) reacción del producto de b) con el producto de c) para dar un bisfosfito,

e) repetición de los pasos de procedimiento a) a d), seleccionándose los restos R1 a R4 de modo que no sean idénticos en su totalidad en el primer paso,

f) mezclado de los compuestos del primer y del segundo paso.

15 15.- Procedimiento según la reivindicación 14, que comprende adicionalmente el paso de procedimiento:

g) reacción con M para dar (Ic') y (Ic''), seleccionándose M a partir de Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt.

16.- Empleo de una mezcla según una de las reivindicaciones 1 a 11 como catalizador en una reacción de hidroformilación de compuestos insaturados y sus mezclas.

20 17.- Procedimiento para la hidroformilación de compuestos insaturados y sus mezclas bajo empleo:  
- de una composición según una de las reivindicaciones 12 o 13, y

- de una mezcla gaseosa que comprende monóxido de carbono e hidrógeno.

18.- Procedimiento según la reivindicación 17, seleccionándose los compuestos insaturados y sus mezclas a partir de:

- mezclas de hidrocarburos de instalaciones de disociación de vapor;
- mezclas de hidrocarburos de instalaciones de disociación accionadas por vía catalítica;

- 5
- mezclas de hidrocarburos de procesos de oligomerización;
  - mezclas de hidrocarburos que comprenden compuestos poliinsaturados;
  - derivados de ácidos carboxílicos insaturados.

19.- Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado por que las mezclas de hidrocarburos presentan compuestos insaturados con 2 a 30 átomos de carbono.

Figura 1:

