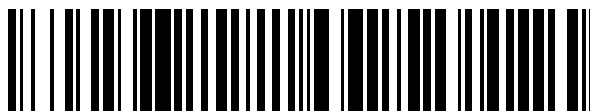


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 924**

51 Int. Cl.:

<b>B01J 31/22</b>	(2006.01)
<b>B01J 31/24</b>	(2006.01)
<b>C07C 67/38</b>	(2006.01)
<b>C07F 17/02</b>	(2006.01)
<b>C07F 9/572</b>	(2006.01)
<b>C07F 9/655</b>	(2006.01)
<b>C07F 9/6553</b>	(2006.01)
<b>C07F 15/00</b>	(2006.01)
<b>C07F 9/58</b>	(2006.01)
<b>C07F 9/6506</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2016 E 16180044 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 3121180**

54 Título: **Ligandos difosfina con puente butilo para la alcoxycarbonilación**

30 Prioridad:

**23.07.2015 DE 102015213918**

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

**06.03.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DONG, KAIWU;  
FANG, XIANGJIE;  
NEUMANN, HELFRIED;  
JACKSTELL, RALF;  
BELLER, MATTHIAS;  
FRANKE, ROBERT;  
HESS, DIETER;  
DYBALLA, KATRIN MARIE;  
FRIDAG, DIRK y  
GEILEN, FRANK**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 702 924 T3**

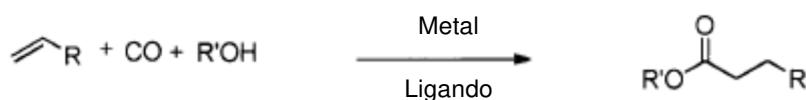
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 difosfina con puente butilo para la alcoxycarbonilación

La presente invención se refiere a ligandos difosfina con puente butilo, a complejos metálicos de estos compuestos y a su empleo para la alcoxycarbonilación.

- 5 La alcoxycarbonilación de compuestos con insaturación etilénica es un proceso con significado creciente. Se entiende por una alcoxycarbonilación la reacción de compuestos con insaturación etilénica (olefinas) con monóxido de carbono y alcoholes en presencia de un complejo metal-ligando, para dar los correspondientes ésteres. Habitualmente se emplea paladio como metal. El siguiente esquema muestra la ecuación de reacción general de una alcoxilación:



- 10 Entre las reacciones de alcoxycarbonilación, en especial la reacción de eteno y metanol para dar propionato de 3-metilo (metoxycarbonilación de eteno) es significativa como paso intermedio para la producción de metacrilato de metilo (S. G. Khokarale, E. J. García-Suárez, J. Xiong, U. V. Mentzel, R. Fehrmann, A. Riisager, *Catalysis Communications* 2014, 44, 73-75). La metoxycarbonilación de eteno se lleva a cabo en metanol como disolvente en condiciones suaves, con un catalizador de paladio modificado con ligandos fosfina.
- 15 En este caso se emplean habitualmente compuestos de difosfina bidentados como ligandos. Un buen sistema catalítico fue desarrollado por Lucite – ahora Mitsubishi Rayon – y emplea un ligando a base de 1,2-bis-(di-terc-butilfosfinometil)benceno (DTBPMB) (W. Clegg, G. R. Eastham, M. R. J. Elsegood, R. P. Tooze, X. L. Wang, K. Whiston, *Chem. Commun* 1999, 1877-1878).

- 20 El documento EP 0975574 A1 da a conocer la carbonilación de 3-metoxi-1-buteno para dar 3-pentenoato de metilo en presencia, por ejemplo, de 1,4-bis(difenilfosfino)-butano y 1,4-bis(diciclohexilfosfino)-butano. No se investiga la carbonilación de compuestos de cadena larga con insaturación etilénica, como por ejemplo octeno.

- 25 Los compuestos de 1,4-bis(dialquilfosfino)-butano se emplean también en otros campos como ligandos para catalizadores de paladio. De este modo, el documento WO 02/10178 da a conocer, a modo de ejemplo, el empleo de 1,4-bis(diadamantilfosfino)-butano como ligando para el refinado de compuestos aromáticos halogenados y para la producción de arilolefinas, dienos, diarilo, derivados de ácido benzoico y ácido acrílico, arilalcanos y aminas. No obstante, no se describe el empleo de estos ligandos para la alcoxycarbonilación.

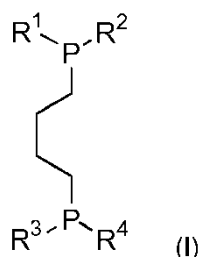
- 30 En NIFANT'EV I. E. ET AL, "Steric and electronic factors in the promoting activity of diphosphine ligands in cyclohexene hydrocarbomethoxylation catalyzed by palladium acetate", *KINETICS AND CATALYSIS* (2012), 53, N° 4, páginas 462-469 se describe un procedimiento para la hidrocarboximetilación de ciclohexeno. Como catalizador se emplea un complejo de Pd con ligandos difosfito.

La presente invención tiene el cometido de poner a disposición nuevos ligandos para la alcoxycarbonilación, con los que se puedan obtener buenos rendimientos en ésteres. Los ligandos según la invención debían ser apropiados en especial para la alcoxycarbonilación de compuestos de cadena larga con insaturación etilénica, a modo de ejemplo C<sub>8</sub>-olefinas, y de mezclas de compuestos con insaturación etilénica.

- 35 Esta tarea se soluciona mediante compuestos difosfina con puente butilo, que están sustituidos con al menos un resto heteroarilo en al menos un átomo de fósforo. Estos compuestos son especialmente apropiados como ligandos bidentados para complejos de paladio, y conducen a rendimientos elevados en la alcoxycarbonilación de compuestos con insaturación etilénica, en especial de C<sub>8</sub>-olefinas.

Los compuestos de difosfina según la invención son compuestos según la fórmula (I)

40



representando los restos  $R^1$  y  $R^3$  respectivamente un resto  $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo;

y representando  $R^2$  y  $R^4$  respectivamente un resto  $-(C_1-C_{12})$ -alquilo,

5 y pudiendo  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , si éstos representan  $-(C_1-C_{12})$ -alquilo o  $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo,

estar sustituidos, en cada caso independientemente entre sí, con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir de  $-(C_1-C_{12})$ -alquilo,  $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo,  $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo,  $-O-(C_1-C_{12})$ -alquilo,  $-O-(C_1-C_{12})$ -alquil- $(C_6-C_{20})$ -arilo,  $-O-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo,  $-S-(C_1-C_{12})$ -alquilo,  $-S-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo,  $-COO-(C_1-C_{12})$ -alquilo,  $-COO-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo,  $-CONH-(C_1-C_{12})$ -alquilo,  $-CONH-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo,  $-CO-(C_1-C_{12})$ -alquilo,  $-CO-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo,  $-N-[(C_1-C_{12})$ -alquilo] $_2$ ,  $-(C_6-C_{20})$ -arilo,  $-(C_6-C_{20})$ -arilo- $(C_1-C_{12})$ -alquilo,  $-(C_6-C_{20})$ -arilo- $O-(C_1-C_{12})$ -alquilo,  $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo,  $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo- $(C_1-C_{12})$ -alquilo,  $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo- $O-(C_1-C_{12})$ -alquilo,  $-COOH$ ,  $-OH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-NH_2$ , halógeno.

El concepto  $(C_1-C_{12})$ -alquilo comprende grupos alquilo de cadena lineal y ramificados con 1 a 12 átomos de carbono. En este caso se trata preferentemente de grupos  $(C_1-C_8)$ -alquilo, de modo especialmente preferente  $(C_1-C_6)$ -alquilo, en la mayor parte de los casos preferentemente  $(C_1-C_4)$ -alquilo.

Son grupos  $(C_1-C_{12})$ -alquilo apropiados en especial metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, *n*-hexilo, 2-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etilbutilo, 1-etil-2-metilpropilo, *n*-heptilo, 2-heptilo, 3-heptilo, 2-etilpentilo, 1-propilbutilo, *n*-octilo, 2-etilhexilo, 2-propilheptilo, nonilo, decilo.

Las explicaciones respecto al concepto  $(C_1-C_{12})$ -alquilo se consideran en especial también para los grupos alquilo en  $-O-(C_1-C_{12})$ -alquilo,  $-S-(C_1-C_{12})$ -alquilo,  $-COO-(C_1-C_{12})$ -alquilo,  $-CONH-(C_1-C_{12})$ -alquilo,  $-CO-(C_1-C_{12})$ -alquilo y  $-N-[(C_1-C_{12})$ -alquilo] $_2$ .

25 El concepto  $(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo comprende grupos hidrocarburo mono-, bi o tricíclicos con 3 a 12 átomos de carbono. En este caso se trata preferentemente de  $(C_5-C_{12})$ -cicloalquilo.

Los grupos  $(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo presentan preferentemente 3 a 8, de modo especialmente preferente 5 o 6 átomos de anillo.

30 Son grupos  $(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo apropiados en especial ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclododecilo, ciclopentadecilo, norbonilo, adamantilo.

Las explicaciones respecto al concepto  $(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo se consideran en especial también para los grupos cicloalquilo en  $-O-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo,  $-S-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo,  $-COO-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo,  $-CONH-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo,  $-CO-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo.

35 El concepto  $(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo comprende grupos cicloalifáticos no aromáticos, saturados o parcialmente insaturados, con 3 a 12 átomos de carbono, estando sustituidos uno o varios de los átomos de carbono de anillo por heteroátomos. Los grupos  $(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo presentan preferentemente 3 a 8, de modo especialmente preferente 5 o 6 átomos de anillo, y están sustituidos, en caso dado, con cadenas laterales alifáticas. En los grupos heterocicloalquilo, a diferencia de los grupos cicloalquilo, uno o varios de los átomos de carbono de anillo están sustituidos por heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos. Los heteroátomos o los grupos que contienen heteroátomos se seleccionan preferentemente entre O, S, N, N (=O), C (=O), S (=O). Por consiguiente, un grupo  $(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo en el sentido de esta invención es también óxido de etileno.

Son grupos  $(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo apropiados en especial tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiraniilo y

dioxanilo.

El concepto (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-arilo comprende restos hidrocarburo aromáticos mono- o policíclicos con 6 a 20 átomos de carbono. En este caso se trata preferentemente de (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arilo, de modo especialmente preferente (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-arilo.

5 Son grupos (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-arilo apropiados en especial fenilo, naftilo, indenilo, fluorenilo, antraceno, fenantrenilo, naftaceno, crisenilo, pirenilo, coronenilo. Son grupos (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-arilo preferentes fenilo, naftilo y antraceno.

10 El concepto (C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo comprende restos hidrocarburo aromáticos mono- o policíclicos con 3 a 20 átomos de carbono, pudiendo estar sustituido uno o varios de los átomos de carbono por heteroátomos. Son heteroátomos preferentes N, O y S. Los grupos (C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo presentan 3 a 20, preferentemente 6 a 14, de modo especialmente preferente 6 a 10 átomos de carbono. Por consiguiente, piridilo en el ámbito de esta invención es, a modo de ejemplo, un resto C<sub>6</sub>-heteroarilo, furilo o un resto C<sub>5</sub>-heteroarilo.

Son grupos (C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo apropiados en especial furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo.

El concepto halógeno comprende en especial flúor, cloro, bromo y yodo. Son especialmente preferentes flúor y cloro.

15 En una forma de realización, los restos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, si éstos representan -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo o -(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo, en cada caso de modo independiente entre sí, pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir de -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cicloalquilo, -(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-heterocicloalquilo, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquil-(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-arilo, -O-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cicloalquilo, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -S-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cicloalquilo, -(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-arilo, -(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-arilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-arilo-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo, -(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -COOH, -OH, -SO<sub>3</sub>H, -NH<sub>2</sub>, halógeno.

25 En una forma de realización, los restos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, si éstos representan -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo o -(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo, en cada caso de modo independiente entre sí, pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir de -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cicloalquilo, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquil-(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-arilo, -O-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cicloalquilo, -(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-arilo, -(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-arilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-arilo-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo, -(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo.

En una forma de realización, los restos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, si éstos representan -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo o -(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo, en cada caso de modo independiente entre sí, pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir de -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquil-(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-arilo, -(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo, -(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo.

30 En una forma de realización, los restos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, si éstos representan -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo o -(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo, en cada caso de modo independiente entre sí, pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir de -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo y -(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo.

En una forma de realización, los restos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> no están sustituidos si éstos representan -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo o -(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo.

35 En una forma de realización, los restos R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, independientemente entre sí en cada caso, se seleccionan a partir de restos heteroarilo con cinco a diez átomos de anillo, preferentemente cinco o seis átomos de anillo.

En una forma de realización, los restos R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> representan un resto heteroarilo con cinco átomos de anillo.

En una forma de realización, los restos R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, independientemente entre sí en cada caso, se seleccionan a partir de restos heteroarilo con seis a diez átomos de anillo.

40 En una forma de realización, los restos R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> representan un resto heteroarilo con seis átomos de anillo.

En una forma de realización, los restos R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> se seleccionan a partir de furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, pudiendo estar sustituidos los citados restos heteroarilo como se describe anteriormente.

45 En una forma de realización, los restos R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> se seleccionan a partir de furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, pudiendo estar sustituidos los citados restos heteroarilo como se describe anteriormente.

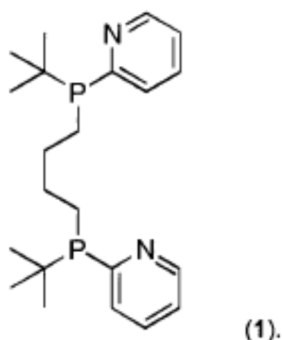
En una forma de realización, los restos  $R^1$ ,  $R^3$  se seleccionan a partir de 2-furilo, 2-tienilo, 2-pirrolilo, 2-imidazolilo, 2-piridilo, 2-pirimidilo, 2-indolilo, pudiendo estar sustituidos los citados restos heteroarilo como se describe anteriormente.

- 5 En una forma de realización, los restos  $R^1$ ,  $R^3$  se seleccionan a partir de 2-furilo, 2-tienilo, N-metil-2-pirrolilo, N-fenil-2-pirrolilo, N-(2-metoxifenil)-2-pirrolilo, 2-pirrolilo, N-metil-2-imidazolilo, 2-imidazolilo, 2-piridilo, 2-pirimidilo, N-fenil-2-indolilo, 2-idolilo, no estando sustituidos ulteriormente los citados restos heteroarilo.

De modo especialmente preferente, los restos  $R^1$ ,  $R^3$  representan piridilo, en especial 2-piridilo.

En una forma de realización,  $R^1$  y  $R^3$  representan un resto piridilo, preferentemente 2-piridilo, y  $R^2$  y  $R^4$  representan  $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, pudiendo  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  estar sustituidos en cada caso como se describe anteriormente.

- 10 En una forma de realización, en el caso de los compuestos de difosfina según la invención se trata de un compuesto según la fórmula (1):



- 15 La invención se refiere además a complejos que comprenden Pd y a un compuesto de difosfina según la invención. En estos complejos, el compuesto de difosfina según la invención sirve como ligando bidentado para el átomo metálico. Los complejos sirven, a modo de ejemplo, como catalizadores para la alcoxicarbonilación. Con los complejos según la invención se pueden obtener rendimientos elevados en la alcoxicarbonilación de una variedad de compuestos con insaturación etilénica diferentes.

- 20 Los complejos según la invención pueden comprender además otros ligandos, que se coordinan en el átomo metálico. En este caso se trata, a modo de ejemplo, de compuestos con insaturación etilénica o aniones. Son ligandos apropiados, a modo de ejemplo, estireno, aniones acetato, maleinimidas (por ejemplo N-metilmaleinimida), 1,4-naftoquinona, aniones trifluoracetato o aniones cloruro.

La invención se refiere además al empleo de un compuesto difosfina según la invención para la catálisis de una reacción de alcoxicarbonilación. En este caso, el compuesto según la invención se emplea en especial como complejo metálico según la invención.

- 25 La invención se refiere además a un procedimiento que comprende los pasos de procedimiento:

- a) disposición de un compuesto con insaturación etilénica;
- b) adición de un compuesto de difosfina según la invención y un compuesto que comprende Pd, o adición de un complejo según la invención que comprende Pd y un compuesto de difosfina según la invención;
- c) adición de un alcohol;
- 30 d) alimentación de CO;
- e) calentamiento de la mezcla de reacción, haciéndose reaccionar el compuesto con insaturación etilénica para dar un éster.

- 35 En este caso, los pasos de procedimiento a), b), c) y d) se pueden efectuar en cualquier orden. No obstante, la adición de CO se efectúa después de disponer los reactivos en los pasos a) a c). Los pasos d) y e) se pueden efectuar simultánea o sucesivamente. Además, también se puede alimentar CO en varios pasos, de modo que, por

ejemplo, en primer lugar se alimenta una parte de CO, después se calienta, y a continuación se alimenta una parte adicional de CO.

5 Los compuestos con insaturación etilénica empleados como educto en el procedimiento según la invención contienen uno o varios dobles enlaces carbono-carbono. En lo sucesivo, para la simplificación, éstos compuestos se denominan también olefinas. Los dobles enlaces pueden ser terminales o internos.

Son preferentes compuestos con insaturación etilénica con 2 a 30 átomos de carbono, preferentemente 2 a 22 átomos de carbono, de modo especialmente preferente 2 a 12 átomos de carbono.

10 En una forma de realización, el compuesto con insaturación etilénica comprende 4 a 30 átomos de carbono, preferentemente 6 a 22 átomos de carbono, de modo especialmente preferente 8 a 12 átomos de carbono. En una forma de realización especialmente preferente, el compuesto con insaturación etilénica comprende 8 átomos de carbono.

15 Los compuestos con insaturación etilénica pueden contener otros grupos funcionales adicionalmente a uno o varios dobles enlaces. El compuesto con insaturación etilénica comprende preferentemente uno o varios grupos funcionales seleccionados a partir de grupos carboxilo, tiocarboxilo, sulfato, sulfonilo, anhídrido de ácido carboxílico, imida, carboxilato, sulfonato, carbamoilo, sulfamoilo, ciano, carbonilo, carbonotioilo, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, éter, tioéter, arilo, heteroarilo o sililo y/o sustituyentes halógeno. En este caso, el compuesto con insaturación etilénica comprende preferentemente en total 2 a 30 átomos de carbono, preferentemente 2 a 22 átomos de carbono, de modo especialmente preferente 2 a 12 átomos de carbono.

20 En una forma de realización, el compuesto con insaturación etilénica no comprende grupos funcionales adicionales, además de dobles enlace carbono-carbono.

En el caso de una forma de realización especialmente preferente, en el caso del compuesto con insaturación etilénica se trata de un alqueno no funcionalizado con al menos un doble enlace y 2 a 30 átomos de carbono, preferentemente 6 a 22 átomos de carbono, además preferentemente 8 a 12 átomos de carbono, en la mayor parte de los casos 8 átomos de carbono.

25 Son compuestos con insaturación etilénica apropiados, a modo de ejemplo:

eteno;

propeno;

C4-olefinas, como 1-buteno, cis-2-buteno, trans-2-buteno, mezcla de cis- y trans-2-buteno, isobuteno, 1,3-butadieno; refinado I a III, fracción de craqueo C4

30 C5-olefinas, como 1-penteno, 2-penteno, 2-metil-1-buteno, 2-metil-2-buteno, 2-metil-1,3-butadieno (isopreno), 1,3-pentadieno;

C6-olefinas, como tetrametiletileno, 1,3-hexadieno, 1,3-ciclohexadieno;

C7-olefinas, como 1-metilciclohexeno, 2,4-heptadieno, norbornadieno;

C8-olefinas, como 1-octeno, 2-octeno, cicloocteno, di-n-buteno, di-iso-buteno, 1,5-ciclooctadieno, 1,7-octadieno;

35 C9-olefinas, como tripropeno;

C10-olefinas, como dicitlopentadieno;

undecenos;

dodecenos;

C14-olefinas internas;

40 C15- a C18-olefinas internas;

C15- a C30-olefinas internas lineales o ramificadas, cíclicas, acíclicas o parcialmente cíclicas;

triisobuteno, tri-n-buteno;

terpenos, como limoneno, geraniol, farnesol, pineno, mirceno, carvona, 3-careno;

compuestos con insaturación etilénica con 18 átomos de carbono, como ácido linoleico o ácido linoléico;

5 ésteres de ácidos carboxílicos insaturados, como ésteres vinílicos de ácido acético o propanoico, ésteres alquílicos de ácidos carboxílicos insaturados, ésteres metílicos o etílicos de ácido acrílico o ácido metacrílico, oleatos, oleato de metilo o etilo, ésteres de ácido linoleico o linoléico;

compuestos vinílicos, como acetato de vinilo, vinilciclohexeno, estireno, alfa-metilestireno, 2-isopropenilnaftalina;

2-metil-2-pentanal, 3-pentenoato de metilo, anhídrido metacrílico.

10 En una variante del procedimiento, el compuesto con insaturación etilénica se selecciona a partir de propeno, 1-buteno, *cis-* y/o *trans*-2-buteno, o mezclas de los mismos.

En una variante del procedimiento, el compuesto con insaturación etilénica se selecciona a partir de 1-penteno, *cis-* y/o *trans*-2-penteno, 2-metil-1-buteno, 2-metil-2-buteno, 3-metil-1-buteno, o mezclas de los mismos.

15 En una forma de realización preferente, el compuesto con insaturación etilénica se selecciona a partir de eteno, propeno, 1-buteno, *cis-* y/o *trans*-2-buteno, iso-buteno, 1,3-butadieno, 1-penteno, *cis-* y/o *trans*-2-penteno, 2-metil-1-buteno, 3-metil-1-buteno, 2-metil-2-buteno, hexeno, tetrametiletileno, hepteno, n-octeno, 1-octeno, 2-octeno, o mezclas de los mismos.

20 En una variante se emplea una mezcla de compuestos con insaturación etilénica. En el sentido de esta invención se emplea como mezcla una composición que contiene al menos dos compuestos con insaturación etilénica diferentes, ascendiendo la proporción de cada uno de los compuestos con insaturación etilénica individuales preferentemente al menos un 5 % en peso, referido al peso total de la mezcla.

Preferentemente se emplea una mezcla de compuestos con insaturación etilénica con 2 a 30 átomos de carbono en cada caso, preferentemente 4 a 22 átomos de carbono, de modo especialmente preferente 6 a 12 átomos de carbono, en la mayor parte de los casos preferentemente 8 a 10 átomos de carbono.

25 Son mezclas apropiadas de compuestos con insaturación etilénica los denominados refinados I a III. El refinado I comprende un 40 a un 50 % de iso-buteno, un 20 a un 30 % de 1-buteno, un 10 a un 20 % de *cis-* y *trans*-2-buteno, hasta un 1 % de 1,3-butadieno y un 10 a un 20 % de n-butano e isobutano. El refinado II es una parte de la fracción C<sub>4</sub> producida en el craqueo de nafta, y está constituida esencialmente por los isómeros n-butenos, isobutano y n-butano tras separación de isobuteno del refinado I. El refinado III es una parte de la fracción C<sub>4</sub> y está constituido esencialmente por los n-butenos isómeros y n-butano.

30 Otra mezcla apropiada es di-n-buteno, también denominado dibuteno, DNB o DnB. Di-n-buteno es una mezcla de isómeros de C<sub>8</sub>-olefinas, que se produce a partir de la dimerización de mezclas de 1-buteno, *cis*-2-buteno y *trans*-2-buteno. Por regla general, las corrientes de refinado I o refinado III se someten técnicamente a una oligomerización catalítica, resultando inalterados los butanos contenidos (n/iso), y haciéndose reaccionar las olefinas contenidas completa o parcialmente. Además de los dímeros di-n-buteno, por regla general también se producen oligómeros (tributeno C<sub>12</sub>, tetrabuteno C<sub>16</sub>), que se separan por destilación tras la reacción. Éstos se pueden emplear igualmente como eductos.

35 En una variante preferente se emplea una mezcla que comprende iso-buteno, 1-buteno, *cis-* y *trans*-2-buteno. La mezcla comprende preferentemente 1-buteno, *cis-* y *trans*-2-buteno.

40 La alcoxycarbonilación según la invención se cataliza mediante el complejo de Pd según la invención. En este caso, el complejo de Pd se puede añadir en el paso de procedimiento b) como complejo preformado que comprende Pd y los ligandos fosfina según la invención, o bien formar *in situ* a partir de un compuesto que comprende Pd, y los ligandos fosfina libres. En este caso, el compuesto que comprende Pd se denomina también precursor de catalizador.

45 En el caso de que el catalizador se forme *in situ*, el ligando se puede añadir en exceso, de modo que en la mezcla de reacción también se presenta ligando no enlazado.

En una variante, el compuesto que comprende Pd se selecciona a partir de dicloruro de paladio (PdCl<sub>2</sub>), acetilacetato de paladio (II) [Pd (acac)<sub>2</sub>], acetato de paladio (II) [Pd (OAc)<sub>2</sub>], dicloro (1,5-ciclooctadieno)paladio (II)

[Pd (cod)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], bis (dibencilidenacetona)paladio [Pd (dba)<sub>2</sub>], bis (acetonitrilo)dicloropaladio (II) [Pd (CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], dicloruro de paladio (cinamilo) [Pd (cinamilo)Cl<sub>2</sub>].

En el caso del compuesto que comprende Pd se trata preferentemente de PdCl<sub>2</sub>, Pd (acac)<sub>2</sub> o Pd (OAc)<sub>2</sub>. Es especialmente apropiado PdCl<sub>2</sub>.

- 5 El alcohol en el paso de procedimiento c) puede ser lineal o ramificado, cíclico, alicíclico, parcialmente cíclico o alifático, y representa en especial un C<sub>1</sub>- a C<sub>30</sub>-alcohol. Se pueden emplear monoalcoholes o polialcoholes.

El alcohol en el paso de procedimiento c) comprende preferentemente 1 a 30 átomos de carbono, preferentemente 1 a 22 átomos de carbono, de modo especialmente preferente 1 a 12 átomos de carbono. En este caso se puede tratar de un monoalcohol o un polialcohol.

- 10 El alcohol puede contener otros grupos funcionales adicionalmente a uno o varios grupos hidroxilo. El alcohol puede contener adicionalmente uno o varios grupos funcionales seleccionados a partir de grupos carboxilo, tiocarboxilo, sulfo, sulfínico, anhídrido de ácido carboxílico, imida, carboxilato, sulfonato, carbamoilo, sulfamoilo, ciano, carbonilo, carbonotioilo, sulfhidrido, amino,éter, tioéter, arilo, heteroarilo o sililo, y/o sustituyentes halógeno.

En una forma de realización, el alcohol no comprende otros grupos funcionales aparte de grupos hidroxilo.

- 15 El alcohol puede contener grupos insaturados y aromáticos. No obstante, preferentemente se trata de un alcohol alifático.

En el ámbito de esta invención, se denomina un alcohol se denomina un alcohol que no comprende grupos aromáticos, es decir, a modo de ejemplo un alcanol, alquenol o alquínol. Por consiguiente, también son admitidos alcoholes insaturados, no aromáticos.

- 20 En una forma de realización, en el caso del alcohol se trata de un alcanol con uno o varios grupos hidroxilo y 1 a 30 átomos de carbono, preferentemente 1 a 22 átomos de carbono, de modo especialmente preferente 1 a 12 átomos de carbono, en la mayor parte de los casos preferentemente 1 a 6 átomos de carbono.

En una variante del procedimiento, en el paso de procedimiento c) el alcohol se selecciona a partir del grupo de monoalcoholes.

- 25 En una variante del procedimiento, en el paso de procedimiento c) el alcohol se selecciona a partir de: metanol, etanol, 1-propanol, iso-propanol, iso-butanol, terc-butanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 1-hexanol, ciclohexanol, fenol, 2-etilhexanol, isononanol, 2-propilheptanol.

En una variante preferente, en el paso de procedimiento c) el alcohol se selecciona a partir de metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-pentanol, 1-hexanol, 2-propanol, *terc*-butanol, 3-pentanol, ciclohexanol, fenol, o mezclas de los mismos.

- 30

En una variante del procedimiento, en el paso de procedimiento c) el alcohol se selecciona a partir del grupo de polialcoholes.

En una variante del procedimiento, en el paso de procedimiento c) el alcohol se selecciona a partir de: dioles, trioles, tetraoles.

- 35 En una variante del procedimiento, en el paso de procedimiento c) el alcohol se selecciona a partir de: ciclohexano-1,2-diol, 1,2-etanodiol, 1,3-propanodiol, glicerol, 1,2,4-butanotriol, 2-hidroximetil-1,3-propanodiol, 1,2,6-trihidroxihexano, pentaeritritol, 1,1,1-tri (hidroximetil)etano, brezocatequina, resorcina e hidroxihidroquinona.

En una variante del procedimiento, en el paso de procedimiento c) el alcohol se selecciona a partir de: sucrosa, fructosa, manosa, sorbosa, galactosa y glucosa.

- 40 En una variante preferente del procedimiento, en el paso de procedimiento c) el alcohol se selecciona a partir de metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-pentanol, 1-hexanol.

En una variante especialmente preferente del procedimiento, en el paso de procedimiento c) el alcohol se selecciona a partir de: metanol, etanol.

En una variante especialmente preferente del procedimiento, en el paso de procedimiento c) el alcohol es metanol.



## ES 2 702 924 T3

En una variante del procedimiento, en el paso de procedimiento c) el alcohol se emplea en exceso.

En una variante del procedimiento, en el paso de procedimiento c) el alcohol se emplea simultáneamente como disolvente.

5 En una variante del procedimiento se emplea un disolvente adicional seleccionado a partir de: tolueno, xileno, tetrahidrofurano (THF) o cloruro de metileno ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

En el paso d) se alimenta CO preferentemente a una presión parcial de CO entre 0,1 y 10 MPa (1 a 100 bar), preferentemente entre 1 y 8 MPa (10 a 80 bar), de modo especialmente preferente entre 2 y 4 MPa (20 a 40 bar).

10 En el paso e) del procedimiento según la invención, la mezcla de reacción se calienta preferentemente a una temperatura entre 10°C y 180°C, preferentemente entre 20 y 160°C, de modo especialmente preferente entre 40 y 120°C, para transformar el compuesto con insaturación etilénica en un éster.

La proporción molar de compuesto con insaturación etilénica dispuesto en el paso a) respecto al alcohol añadido en el paso c) asciende preferentemente hasta 1:1 a 1:20, preferentemente 1:2 a 1:10, de modo especialmente preferente 1:3 a 1:4.

15 La proporción másica de Pd respecto al compuesto con insaturación etilénica dispuesto en el paso a) se sitúa preferentemente entre un 0,001 y un 0,5 % en peso, preferentemente entre un 0,01 y un 0,1 % en peso, de modo especialmente preferente entre un 0,01 y un 0,05 % en peso.

La proporción molar de compuesto de difosfina según la invención respecto a Pd se sitúa preferentemente entre 0,1:1 y 400:1, preferentemente entre 0,5:1 y 400:1, de modo especialmente preferente entre 1:1 y 100:1, en la mayor parte de los casos preferentemente entre 2:1 y 50:1.

20 El procedimiento se lleva a cabo preferentemente bajo adición de un ácido. Por lo tanto, en una variante, el procedimiento comprende adicionalmente el paso c'): adición de un ácido a la mezcla de reacción. En este caso se puede tratar preferentemente de un ácido de Brønsted o de Lewis.

25 Ácidos de Brønsted apropiados tienen preferentemente una fortaleza de ácido de  $\text{pK}_s \leq 5$ , preferentemente una fortaleza de ácido de  $\text{pK}_s \leq 3$ . La fortaleza de ácido  $\text{pK}_s$  indicada se refiere al valor de  $\text{pK}_s$  determinado en las condiciones normales (25°C, 1,01325 bar). En el caso de un ácido multiprotónico, la fortaleza de ácido  $\text{pK}_s$  en el ámbito de esta invención se refiere al valor de  $\text{pK}_s$  del primer paso de protólisis.

Preferentemente, el ácido no es un ácido carboxílico.

30 Son ácidos de Brønsted apropiados, por ejemplo, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metilfosfónico y ácidos sulfónicos. En el caso del ácido se trata preferentemente de ácido sulfúrico o un ácido sulfónico. Son ácidos sulfónicos apropiados, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido terc-butanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico (PTSA), ácido 2-hidroxiopropano-2-sulfónico, ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico y ácido dodecilsulfónico. Son ácidos especial preferentes ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

Como ácido de Lewis se puede emplear, por ejemplo, triflato de aluminio.

35 En una forma de realización, la cantidad de ácido añadido en el paso c') asciende a 0,3 hasta 40 % en moles, preferentemente 0,4 a 15 % en moles, de modo especialmente preferente 0,5 a 5 % en moles, en la mayor parte de los casos preferentemente 0,6 a 3 % en moles, referido a la cantidad de sustancia de compuesto con insaturación etilénica en el paso a).

Ejemplos

40 Prescripciones de trabajo generales

Todas las preparaciones siguientes se llevaron a cabo con técnica de Schlenk estándar. Los disolventes se desecaron antes de empleo a través de agentes desecantes apropiados (Purification of Laboratory Chemicals, W. L. F. Armarego (autor), Christina Chai (autora), Butterworth Heinemann (Elsevier), 6ª edición, Oxford 2009).

45 Antes del empleo se destiló tricloruro de fósforo (Aldrich) bajo argón. Todos los trabajos preparativos se efectuaron en recipientes calentados. La caracterización de los productos se efectuó por medio de espectroscopía de NMR. Los

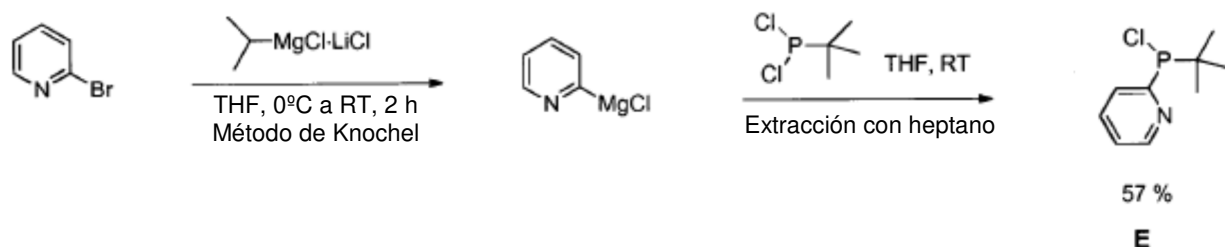
desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se indican en ppm. La referenciación de las señales de  $^{31}\text{P}$ -NMR se efectuó según:  $\text{SR}_{31\text{P}} = \text{SR}_{1\text{H}} * (\text{BF}_{31\text{P}} / \text{BF}_{1\text{H}}) = \text{SR}_{1\text{H}} * 0,4048$ . (Robin K. Harris, Edwin D. Becker, Sonia M. Cabral de Menezes, Robin Goodfellow, und 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 und Kurt W. Zilm, Pure Appl. Chem., 2008, 80, 59-84).

5

El registro de espectros de resonancia nuclear se efectuó en aparatos Bruker Avance 300, o bien Bruker Avance 400, el análisis por cromatografía de gases en Agilent GC 7890A, el análisis elemental en Leco TruSpec CHNS y Varian ICP-OES 715, y la espectroscopía de masas ESI-TOF en Thermo Electron Finnigan MAT 95-XP y Agilent 6890 N/5973.

#### 10 Síntesis de cloro-2-piridil-terc-butilfosfina (precursor A)

El Grignard para la síntesis de cloro-2-piridil-t-butilfosfina se sintetiza según el "método de Knochel" con cloruro de isopropilmagnesio (Angew. Chem. 2004, 43, 2222-2226). La elaboración se efectúa según el método de Budzelaar (Organometallics 1990, 9, 1222-1227).



Esquema 1: síntesis de precursor A

15 En un matraz de 50 ml con agitador magnético y séptum se añaden bajo argón 8,07 ml de una disolución de cloruro de isopropilmagnesio 1,3 M (reactivo de Knochel) y se enfrían a  $-15^{\circ}\text{C}$ . Después se añaden rápidamente 953,5  $\mu\text{l}$  (10 mmoles) de 2-bromopiridina gota a gota. La disolución se vuelve amarilla inmediatamente. Se calienta a  $-10^{\circ}\text{C}$ . La conversión de la reacción se determina como sigue: se extraen aproximadamente 100  $\mu\text{l}$  de disolución y se añaden a 1 ml de una disolución de cloruro amónico saturada. Si la disolución "borbotea", aún no se ha formado mucho Grignard. La disolución acuosa se extrae con una pipeta y la fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . De la disolución etérea se registra una GC.

20

Si se ha formado mucha piridina en comparación con 2-bromopiridina, entonces se tienen conversiones elevadas. A  $-10^{\circ}\text{C}$  se ha transformado poco. Tras calentamiento a temperatura ambiente y agitación de 1-2 horas, la disolución de reacción se vuelve amarillo parduzco. Un test de GC muestra conversión completa. Ahora se puede gotear lentamente la disolución de Grignard a una disolución de 1,748 g (11 mmol) de dicloro-terc-butilfosfina en 10 ml de THF, que se ha enfriado previamente a  $-15^{\circ}\text{C}$ , con una bomba de inyección. Es importante que se enfríe la disolución de dicloro-terc-butilfosfina. A temperatura ambiente se obtuvieron cantidades considerables de dipiridil-terc-butilfosfina. Inicialmente se produce una disolución clara amarilla, que se enturbia entonces. Se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Según CGMS se ha formado mucho producto. Se elimina el disolvente en alto vacío y se obtiene un producto sólido blancuzco, que contiene puntos marrones. El producto sólido se suspende con 20 ml de heptano y el producto sólido se desmenuza en baño ultrasónico. Tras la sedimentación del producto sólido blanco se decanta la disolución. El proceso se repite dos veces con 10-20 ml de heptano respectivamente. Tras la concentración por evaporación de la disolución de heptano en alto vacío se destila ésta bajo vacío. A 4,6 mbar,  $120^{\circ}\text{C}$  de baño de aceite y  $98^{\circ}\text{C}$  de temperatura de transición se puede destilar el producto. Se obtienen 1,08 g de un aceite incoloro. (50 %).

35

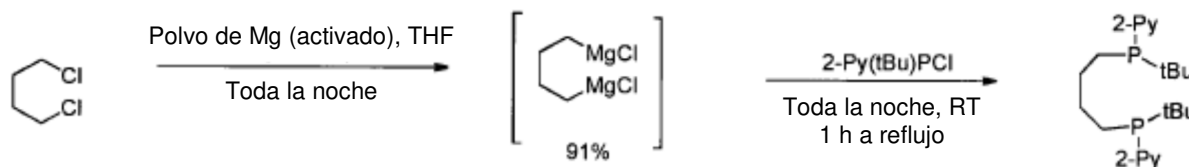
Datos analíticos:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  8,36 (m, 1H, Pi), 7,67 (m, 1H, Pi), 7,03-6,93 (m, 1H, Pi), 6,55-6,46 (m, 1H, Pi), 1,07 (d,  $J = 13,3$  Hz, 9H, t-Bu)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  162,9, 162,6, 148,8, 135,5, 125,8, 125,7, 122,8, 35,3, 34,8, 25,9 y 25,8.

$^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  97,9.

40 MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa) 201 ( $\text{M}^+$ , 2), 147 (32), 145 (100), 109 (17), 78 (8), 57,1 (17).

Producción de compuesto 1



(Lit: Graham Eastham et al., patente US 6335471)

Se pesan 675 mg (27,8 mmoles, 4 equivalentes) de polvo de Mg en la vitrina con guantes en un matraz esférico de 250 ml con grifo de nitrógeno y núcleo agitador magnético, y se cierra con un séptum. Se aplica alto vacío (aproximadamente  $5 \times 10^{-2}$  mbar) en el matraz esférico y se calienta el mismo a 90°C durante 45 minutos. Tras enfriamiento a temperatura ambiente se añaden 2 granulos de yodo y se disuelven en 20 ml de THF. Se agita la suspensión aproximadamente 10 minutos hasta que el color amarillo del yodo ha desaparecido. Tras sedimentación del polvo de magnesio se decanta la disolución de THF turbia y se lava el polvo de magnesio activado dos veces con 1-2 ml de THF. Después se añaden de nuevo 20 ml de THF fresco. A temperatura ambiente se añade gota a gota lentamente una disolución de 755,5  $\mu$ l (6,9 mmoles) de 1,4-diclorobutano en 70 ml de THF con la bomba de inyección. La disolución de THF es clara y ligeramente amarilla. Al día siguiente se presenta una disolución de color gris oscuro pero clara, que se filtra a través de celita. Se extingue y se analiza en GC una muestra de disolución de Grignard como sigue:

se extinguen 300  $\mu$ l de disolución de Grignard con 1 ml de disolución saturada acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con éter. Tras secado sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  se registra una GC de la disolución de éter. Ya no es detectable 1,4-diclorobutano, pero el butano producido no se puede observar en la GC.

El contenido en compuesto de Grignard se determina como sigue:

se extingue 1 ml de disolución de Grignard con 3 ml de HCl 0,1 M, y se titra el ácido excedente con NaOH 0,1 M. Como indicador es apropiada una disolución acuosa de bromocresol al 0,04 %. El viraje de color va de amarillo a azul. Se han consumido 1,70 ml de NaOH 0,1 M. 3 ml-1,70 ml = 1,3 ml, esto corresponde a 0,13 mmoles de compuesto de Grignard. Ya que está presente un Digrignard, la disolución de Grignard es 0,065 M. Respecto a 90 ml de disolución, esto es un 85 % de disolución de Grignard. El Grignard se puede hacer reaccionar entonces con clorofosfina: en un matraz de tres bocas de 250 ml con refrigerante de reflujo, pez agitador y grifo de nitrógeno se disuelven bajo argón 1,94 g (9,75 mmoles, 2,5 eq) de cloro-2-piridil-*t*-butilfosfina (precursor A) en 10 ml de THF y se enfría a -60°C. Después se añaden lentamente 60 ml de la disolución de Grignard indicada anteriormente (0,065M, 3,9 mmoles) a esta temperatura con la bomba de inyección. La disolución sigue siendo clara en primer lugar, y después se vuelve amarilla oscura. Se calienta durante la noche a temperatura ambiente y se obtiene una disolución amarilla clara. Para completar la reacción se calienta 2 horas bajo reflujo. Tras enfriamiento se añade 1 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y la disolución se decolora y se forma un precipitado blanco.

Tras eliminación de THF en alto vacío se obtiene un producto sólido viscoso, amarillo claro. Se añaden 15 ml de agua y 20 ml de éter, y se obtienen dos fases homogéneas claras, que se pueden separar convenientemente. Se extrae la fase acuosa 2 veces con éter. Tras secado de la fase orgánica con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  se elimina el éter en alto vacío, y se obtiene un aceite viscoso casi incoloro. Éste se disuelve en 4 ml de MeOH bajo calentamiento en el baño de agua, y se filtra a través de celita. A -28 °C se obtienen durante la noche 660 mg de producto en forma de cristales blancos pegajosos. (44%)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  8,54 (m, 2H, pi), 7,37 (m, 2H, pi), 6,96 (m, 2H, pi), 6,58 (m, 2H, pi), 2,68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,74 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1,52 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,03 (d, J = 11,5 Hz, 18H, *t*Bu).

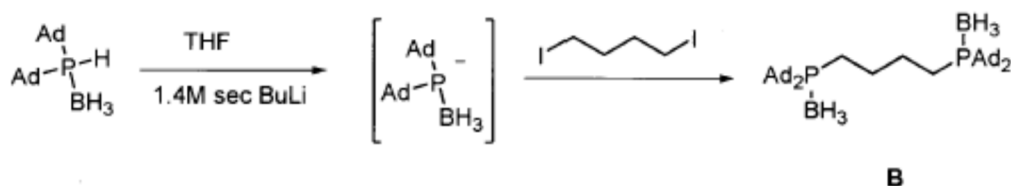
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  162,8, 162,5 (q), 149,9, 134,3, 134,1, 132,0, 131,5 y 122,4 (pi), 29,4, 29,3, 29,1, 29,0, 20,7, 20,5 ( $\text{CH}_2$ ), 28,1 y 27,9 (*t*Bu).

$^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  8,2.

HRMS (ESI)  $m/z^+$  calculado para:  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{P}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  389,227; hallado: 389,2273.

EA calculado para:  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{P}_2$ : C, 68,02; H, 8,82; N, 7,21; P, 15,95. hallado: C, 68,16; H, 8,97; N, 7,07; P, 15,91.

Síntesis de bis(aducto de diadamantilfosfinbutanoborano) (precursor B)



Esquema 14: síntesis de precursor B

5 En un matraz esférico de 100 ml con grifo de nitrógeno y núcleo agitador magnético se pesan 214,7 mg (0,679 mmoles) de aducto de diadamantilfosfinborano. Se cierra el matraz con un séptum y se añaden 10 ml de THF tras inertización con argón. El aducto de borano es convenientemente soluble en THF, y se obtiene una disolución clara incolora que se enfría a -78°C con hielo seco. Después de 15 minutos de agitación se añade gota a gota lentamente

10 0,5 ml (0,70 mmoles) de una disolución de sec-BuLi 1,4 M. Tras la adición gota a gota se obtiene una disolución amarillenta clara, que se lleva a temperatura ambiente en el intervalo de 3 horas. La disolución aún ligeramente amarillenta se agita de modo adicional una hora a temperatura ambiente, y la disolución se refrigera de nuevo a -78°C. A esta disolución se añaden ahora gota a gota 42,6 µl (0,323 mmoles) de diyodobutano, diluidos con 5 ml de THF. En este caso, la disolución amarilla se decolora. Se calienta durante la noche y se forma bastante precipitado blanco a partir de la disolución. Se añaden 8 ml de agua y se agita 20 minutos intensivamente. El producto sólido blanco flota sobre la disolución. La disolución se decanta y el producto sólido blanco se lava tres veces con MeOH

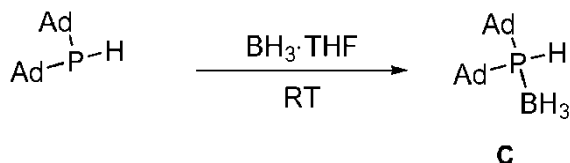
15 para eliminar agua aún presente. Tras secado en vacío se obtienen 210 mg (95%) de rendimiento de un producto sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,11-1,89 (m, 36H, Ad), 1,79-1,68 (m, 24H, Ad), 1,67-1,49 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 1,03-(-0,51) (m, ancho), 6H, BH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 37,8 y 36,6(Ad), 36,5 y 36,4(C), 28,1 y 28,0 (Ad), 27,9, 27,7, 15,1 y 14,7((CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>).

20 <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 36,6-33,4 (m).

Síntesis de aducto de diadamantilfosfinborano (precursor C)



Esquema 15: síntesis de precursor C

25 Se pesan 4,0 g (13,22 mmoles) de diadamantilfosfina en un matraz esférico de 100 ml con grifo de nitrógeno y núcleo agitador magnético ovalado, se cierra con un séptum y se inertiza. Se suspende el producto sólido en 9 ml de THF y se añaden rápidamente a esta suspensión 18,9 ml (18,9 mmoles, 1 M) de aducto de BH<sub>3</sub>·THF. La suspensión comienza a disolverse primeramente. No obstante, después de algún tiempo se forma un precipitado blanco. Se agita durante la noche y se elimina el THF en alto vacío. El residuo blanco se absorbe en 250 ml de acetato de etilo bajo calentamiento (60°C) en el baño de agua. El aducto de borano es convenientemente soluble en acetato de etilo

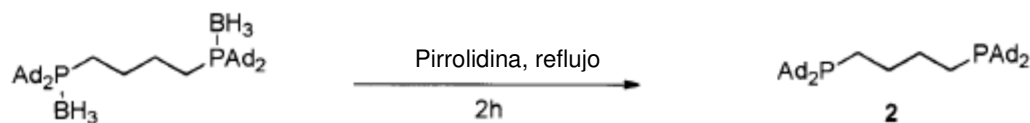
30 caliente. Tras adición de 6 cucharadas de gel de sílice 60 (aproximadamente 12 g) se elimina completamente el disolvente en el evaporador rotatorio, y se cromatografía el producto absorbido en gel de sílice con una instalación Combi-Flash. Como agente eluyente se emplea 1:10 (acetato de etilo/heptano). Se obtienen 3,1 g (74%) de aducto de diadamantilfosfinborano.

35 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,71 (dq, 350,8 Hz y 6,6 Hz, 1H, PH), 2,01-1,94 (m, 18H, Ad), 1,74 (m, 12H, Ad), 1,05-(-0,35) (m, 3H, BH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 37,9 y 36,4 (CH<sub>2</sub>), 34,8 y 34,4 (C), 28,1 y 28,0 (CH).

<sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 42,8-40,0 (m).

Producción de ligando 2: bis(diadamantilfosfino)butano (ligando comparativo)



Esquema 16: síntesis de compuesto 2

Se pesan 500 mg (0,728 mmoles) de aducto de borano en un matraz esférico de 25 ml con grifo de nitrógeno, y se mezclan con 10 ml de pirrolidina absoluta. La suspensión se calienta bajo reflujo hasta que la disolución es incolora y clara (aproximadamente 2 h). Tras enfriamiento se elimina la pirrolidina en alto vacío, y se obtiene un residuo blanco. Éste se absorbe en 15 ml de tolueno y se calienta a 90°C. La disolución casi clara se puede filtrar con dificultad, ya que el producto precipita de nuevo en el enfriamiento. A partir del filtrado precipita un producto sólido blanco cristalino en la nevera (3 °C). Los cristales se lavan dos veces con tolueno y se secan en alto vacío. Se obtienen 300 mg (62 %) de cristales blancos. Debido a la mala solubilidad a temperatura ambiente se registra una NMR de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y <sup>31</sup>P en benceno-d<sub>6</sub> a 323 K.

5 <sup>1</sup>H NMR (323 K, 400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 2,12-1,92 (m, 16H, CH<sub>2</sub>, Ad), 1,92-1,79 (m, 11H, CH<sub>2</sub>, Ad), 1,75-1,64 (m, 16H, CH<sub>2</sub>, Ad), 1,64-1,47 (m, 6H, CH<sub>2</sub>, Ad), 1,45-1,23 (m, 18H, CH<sub>2</sub>, Ad).

10 <sup>13</sup>C NMR (323 K, 100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 41,5 y 41,4(Ad), 37,5 (Ad), 36,5 y 36,3 (C), 30,1 (CH<sub>2</sub>), 29,3 y 29,2 (Ad, 17,5 y 17,3 (CH<sub>2</sub>)).

<sup>31</sup>P NMR (323 K, 162 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 25,71.

15 Experimentos de alta presión

Sustancias de empleo

El di-n-buteno se denominó también como sigue: dibuteno, DNB o DnB.

20 Di-n-buteno es una mezcla de isómeros de C<sub>8</sub>-olefinas, que se produce a partir de la dimerización de mezclas de 1-buteno, cis-2-buteno y trans-2-buteno. Por regla general, las corrientes de refinado II o refinado III se someten a una oligomerización catalítica por regla general, produciéndose los butanos contenidos (n/iso) sin modificar, y haciéndose reaccionar completa o parcialmente las olefinas contenidas. Además del di-n-buteno dímero, por regla general se producen también oligómeros superiores (tributeno C12, tetrabuteno C16), que se separan por destilación tras la reacción.

25 Un procedimiento practicado industrialmente para la oligomerización de C<sub>4</sub>-olefinas es el denominado "proceso OCTOL".

Dentro de la literatura de patentes, a modo de ejemplo el documento DE102008007081A1 describe una oligomerización basada en el proceso OCTOL. El documento EP1029839A1 se ocupa del fraccionamiento de C<sub>8</sub>-olefinas producidas en el proceso OCTOL.

30 Por regla general, el di-n-buteno técnico está constituido en un 5 a un 30 % por n-octenos, en un 45 a un 75 % por 3-metilheptenos y en un 10 a un 35 % por 3,4-dimetilhexenos. Las corrientes preferentes contienen un 10 a un 20 % de n-octenos, un 55 a un 65 % de 3-metilheptenos y un 15 a un 25 % de 3,4-dimetilhexenos.

El ácido para-toluenosulfónico se abrevió como sigue: pTSA, PTSA o p-TSA. En este texto, PTSA designa siempre el ácido para-toluenosulfónico monohidrato.

Prescripción general para la puesta en práctica de experimentos de alta presión

35 Prescripción de ensayo general para ensayos en autoclave en viales de vidrio:

40 Se emplea un reactor Parr de 300 ml. A éste se adapta un bloque de aluminio fabricado por el cliente, de dimensiones correspondientes, que es apropiado para el calentamiento por medio de agitador magnético comercial, por ejemplo de la firma Heidolph. Para el interior del autoclave se elaboró una placa metálica redonda de grosor de aproximadamente 1,5 cm, que contiene 6 orificios que corresponden al diámetro externo de los viales de vidrio. Éstos se equipan con pequeños agitadores magnéticos en ajuste a estos viales de vidrio. Estos viales de vidrio se equipan con tapones y de rosca y séptums apropiados y se cargan bajo argón con los correspondientes reactivos, disolventes y catalizadores con una instalación, fabricada para el insuflado de gas. A tal efecto se cargan 6

recipientes simultáneamente, esto posibilita la puesta en práctica de 6 reacciones a la misma temperatura y la misma presión en un experimento. Después se cierran estos recipientes de vidrio con tapones de rosca y séptums, y se clava respectivamente una pequeña cánula de inyección de tamaño apropiado a través de los séptums. Esto posibilita más tarde el intercambio de gas en la reacción. Estos viales se colocan ahora en la placa metálica y ésta se traslada al autoclave bajo argón. El autoclave se lava con CO y se carga con la presión de CO prevista a temperatura ambiente. Después se calienta a temperatura de reacción bajo agitación magnética por medio del agitador magnético, y la reacción se lleva a cabo el tiempo correspondiente. A continuación se enfría a temperatura ambiente y se evacua la presión lentamente. A continuación se lava el autoclave con nitrógeno. Los viales se extraen del autoclave y se mezclan con una cantidad definida de un estándar apropiado. Se efectúa un análisis por GC con cuyos resultados se determinaron rendimientos y selectividades.

Analítica:

Analítica por GC de di-n-buteno: para el análisis por GC se emplea un cromatógrafo de la firma Agilent GC Agilent 7890A con una columna HP5 de 30 m. Perfil de temperaturas: 35 °C, 10 min; 10 °C/min a 200 °C; el volumen de inyección asciende a 1 µl con un split de 50:1. Tiempos de retención para di-n-buteno y productos: 10,784-13,502 min

Los ésteres formados a partir de di-n-buteno se denominan MINO en lo sucesivo (isononanoato de metilo).

Tiempo de retención para productos de éter de distribución de isómeros desconocida: 15,312, 17,042, 17,244, 17,417 min

Tiempo de retención para iso-C9-éster 19,502-20,439 min (pico principal: 19,990 min)

Tiempo de retención para n-C9-éster: 20,669, 20,730, 20,884, 21,266 min.

Valoración de los ensayos

Para la valoración de los experimentos catalíticos, a continuación se emplean determinados índices característicos, que permiten una comparación de los diferentes sistemas catalizadores.

TON: número de rotación, definido como mol de producto por mol de catalizador, es una medida de la productividad del complejo catalítico.

TOF: frecuencia de rotación, definida como TON por tiempo para la consecución de una determinada conversión, por ejemplo 50 %. La TOF es una medida de la actividad del sistema catalítico.

Las n-selectividades indicadas a continuación se refieren a la proporción de metoxicarbonilación terminal respecto al rendimiento total de productos de metilcarbonilación.

La proporción n/iso indica la proporción de olefinas transformadas en ésteres en posición terminal respecto a olefinas transformadas en ésteres en posición interna.

Metoxicarbonilación de di-n-buteno

Ligando **2** (ejemplo comparativo): se cargó un matraz Schlenk de 25 ml con una disolución de partida de [Pd(acac)<sub>2</sub>] (1,95 mg, 6,4 µmoles), ácido p-toluenosulfónico (PTSA) (18,24 mg, 95,89 µmoles) y MeOH (10 ml). Se cargó un frasco de 4 ml con **2** (2,11 mg, 0,16 % en moles, respecto a la cantidad de sustancia de di-n-buteno), y se añadió una vara agitadora magnética. Después se inyectaron con una jeringa 1,25 ml de disolución de partida clara amarilla y di-n-buteno (315 µl, 2 mmoles). Por consiguiente, respecto a la cantidad de sustancia de di-n-buteno, las proporciones molares ascienden a un 0,04 moles para Pd(acac)<sub>2</sub> y a un 0,6 % en moles para PTSA. Se colocó el frasco en un portamuestras, que se introdujo a su vez en un autoclave Parr de 300 ml bajo atmósfera de Argón. Tras lavado triple del autoclave con nitrógeno se ajustó la presión de CO a 40 bar. La reacción transcurrió 20 horas a 120°C. Una vez concluida la reacción se refrigeró el autoclave a temperatura ambiente y se descomprimió cuidadosamente. Se empleó isooctano como patrón de GC interno. Se determinaron rendimiento y regioselectividad por medio de GC. No se observó una formación de MINO.

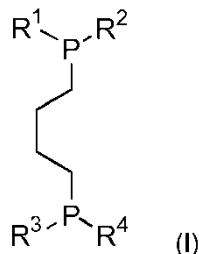
Ligando **1** (ejemplo comparativo): se cargó un matraz Schlenk de 25 ml con una disolución de partida de [Pd(acac)<sub>2</sub>] (1,95 mg, 6,4 µmoles), ácido p-toluenosulfónico (PTSA) (18,24 mg, 95,89 µmoles) y MeOH (10 ml). Se cargó un frasco de 4 ml con **1** (1,24 mg, 0,16 % en moles, respecto a la cantidad de sustancia de di-n-buteno), y se añadió una vara agitadora magnética. Después se inyectaron con una jeringa 1,25 ml de disolución de partida clara amarilla y di-n-buteno (315 µl, 2 mmoles). Por consiguiente, respecto a la cantidad de sustancia de di-n-buteno, las

5 proporciones molares ascienden a un 0,04 moles para Pd(acac)<sub>2</sub> y a un 0,6 % en moles para PTSA. Se colocó el frasco en un portamuestras, que se introdujo a su vez en un autoclave Parr de 300 ml bajo atmósfera de Argón. Tras lavado triple del autoclave con nitrógeno se ajustó la presión de CO a 40 bar. La reacción transcurrió 20 horas a 120°C. Una vez concluida la reacción se refrigeró el autoclave a temperatura ambiente y se descomprimió cuidadosamente. Se empleó isooctano como patrón de GC interno. Se determinaron rendimiento y regioselectividad por medio de GC. (Rendimiento en MINO: 13 %, regioselectividad n/iso: 59/41).

Este ensayo muestra que el ligando **1** según la invención forma un complejo de paladio con actividad catalítica, que cataliza la alcoxicarbonilación de di-n-buteno. Por el contrario, el ligando **2**, similar estructuralmente, no es apropiado para catalizar la alcoxicarbonilación.

## REIVINDICACIONES

1.- Compuesto según la fórmula (I)



5

representando los restos R<sup>1</sup> y

R<sup>3</sup> respectivamente un resto -(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo;

y representando R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> respectivamente un resto -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo,

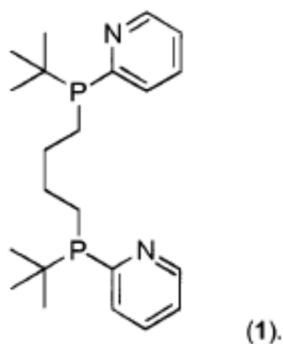
y pudiendo R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, si éstos representan -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo o -(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo,

10 estar sustituidos, en cada caso independientemente entre sí, con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir de -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cicloalquilo, -(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-heterocicloalquilo, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquil-(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-arilo, -O-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cicloalquilo, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -S-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cicloalquilo, -COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -COO-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cicloalquilo, -CONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -CONH-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cicloalquilo, -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -CO-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cicloalquilo, -N-[(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo]<sub>2</sub>, -(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-arilo, -(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-arilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-arilo-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo, -(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-heteroarilo-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo, -COOH, -OH, -SO<sub>3</sub>H, -NH<sub>2</sub>, halógeno.

15

2.- Compuesto según la reivindicación 1, seleccionándose R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, en cada caso independientemente entre sí, a partir de furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo.

20 3.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 o 2, según la fórmula (1)



4.- Complejo que comprende Pd y un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3.

5.- Procedimiento que comprende los pasos de procedimiento:

a) disposición de un compuesto con insaturación etilénica;

25 b) adición de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 y de un compuesto que comprende Pd; o adición de un complejo según la reivindicación 4;



- c) adición de un alcohol;
  - d) alimentación de CO;
  - e) calentamiento de la mezcla de reacción, haciéndose reaccionar el compuesto con insaturación etilénica para dar un éster.
- 5 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, comprendiendo el compuesto con insaturación etilénica 2 a 30 átomos de carbono y presentando éste opcionalmente uno o varios grupos funcionales seleccionados a partir de carboxilo, tiocarboxilo, sulfo, sulfino, anhídrido de ácido carboxílico, imida, carboxilato, sulfonato, carbamoilo, sulfamoilo, ciano, carbonilo, carbonotioilo, hidroxilo, sulfohidrido, amino, éter, tioéter, arilo, heteroarilo o sililo y/o sustituyentes halógeno.
- 10 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 5 a 6, seleccionándose el compuesto con insaturación etilénica a partir de eteno, propeno, 1-buteno, *cis*- y/o *trans*-2-buteno, iso-buteno, 1,3-butadieno, 1-penteno, *cis*- y/o *trans*-2-penteno, 2-metil-1-buteno, 3-metil-1-buteno, 2-metil-2-buteno, hexeno, tetrametileno, hepteno, 1-octeno, 2-octeno, di-n-buteno, o mezclas de los mismos.
- 15 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 5 a 7, comprendiendo el compuesto con insaturación etilénica 6 a 22 átomos de carbono.
- 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 5 a 8, seleccionándose el compuesto que comprende Pd a partir de dicloruro de paladio, acetilacetato de paladio (II), acetato de paladio (II), dicloro(1,5-ciclooctadien)paladio (II), bis(dibencilidenacetone)paladio, bis(acetonitril)dicloropaladio (II), dicloruro de paladio(cinamilo), en el paso de procedimiento b).
- 20 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 5 a 9, seleccionándose el alcohol a partir de metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-pentanol, 1-hexanol, 2-propanol, *tert*-butanol, 3-pentanol, ciclohexanol, fenol, o mezclas de los mismos, en el paso de procedimiento c).
- 11.- Empleo de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 o de un complejo según la reivindicación 4 para la catálisis de una reacción de alcoxycarbonilación.