

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 723**

51 Int. Cl.:

B01J 31/22 (2006.01)

B01J 31/24 (2006.01)

C07C 67/38 (2006.01)

C07F 17/02 (2006.01)

C07F 9/572 (2006.01)

C07F 9/655 (2006.01)

C07F 9/6553 (2006.01)

C07F 15/00 (2006.01)

C07F 9/58 (2006.01)

C07F 9/6506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2016** **E 16180045 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018** **EP 3121184**

54 Título: **Ligandos difosfina basados en benceno para la alcoxycarbonilación**

30 Prioridad:

23.07.2015 DE 102015213918

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

26.03.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DONG, KAIWU;
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 2 705 723 T3

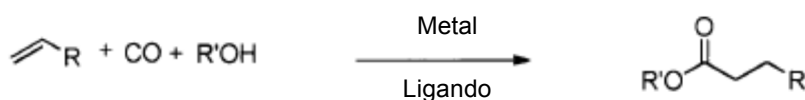
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Ligandos difosfina basados en benceno para la alcoxycarbonilación

La presente invención se refiere a ligandos difosfina basados en benceno, 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:



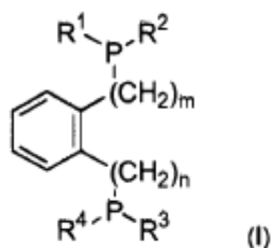
- 10 Entre las reacciones de alcoxycarbonilación, en especial la reacción de eteno y metanol para dar propionato de 3-metilo (metoxycarbonilación de eteno) es significativa como paso intermedio para la producción de metacrilato de metilo (S. G. Khokarale, E. J. García-Suárez, J. Xiong, U. V. Mentzel, 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 En el documento WO 2011/083305 se describen ligandos bidentados que presentan un resto con un átomo de nitrógeno, que presenta un valor de pK_b que se sitúa en el intervalo de 4 a 14 en una disolución acuosa a 18°C. El ligando se puede emplear para la catálisis de una reacción de carbonilación de compuestos con insaturación etilénica.

- 25 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 C₈-olefinas, y de mezclas de compuestos con insaturación etilénica. También se tolera la presencia de grupos funcionales.

- 30 Esta tarea se soluciona mediante compuestos difosfina basados en benceno, 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 un gran número de compuestos con insaturación etilénica diferentes. Los ligandos según la invención conducen además a una menor formación de éteres como producto secundario, y mejoran la selectividad n/iso de la alcoxycarbonilación.

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



35

siendo m y n 0 o 1 independientemente entre sí en cada caso;

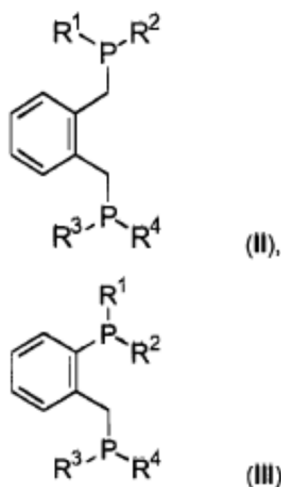
representando los restos R¹ y R⁴ respectivamente un resto -(C₃-C₂₀)-heteroarilo;

y seleccionándose R^2 y R^4 , independientemente entre sí en cada caso, a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, y

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, $-N-[(C_1-C_{12})\text{-alquilo}]_2$, $-(C_6-C_{20})$ -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.

- 10 En una forma de realización, en el caso de los compuestos de difosfina según la invención se trata de compuestos según una de las Fórmulas (II) y (III)



En este caso, los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen el significado citado anteriormente en cada caso.

- 15 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.

- 20 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.

- 25 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 $-N-[(C_1-C_{12})\text{-alquilo}]_2$.

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.

- El concepto (C₃-C₁₂)-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 (C₃-C₁₂)-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
- 5 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 (C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo en el sentido de esta invención es también óxido de etileno.
- 10 Son grupos (C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo apropiados en especial tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo y dioxanilo.
- El concepto (C₆-C₂₀)-arilo comprende restos hidrocarburo aromáticos mono- o policíclicos con 6 a 20 átomos de carbono. En este caso se trata preferentemente de (C₆-C₁₄)-arilo, de modo especialmente preferente (C₆-C₁₀)-arilo.
- Son grupos (C₆-C₂₀)-arilo apropiados en especial fenilo, naftilo, indenilo, fluorenilo, antracenilo, fenantrenilo, naftacenilo, crisenilo, pirenilo, coronenilo. Son grupos (C₆-C₂₀)-arilo preferentes fenilo, naftilo y antracenilo.
- 15 El concepto (C₃-C₂₀)-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 (C₃-C₂₀)-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 C₆-heteroarilo, furilo o un resto C₅-heteroarilo.
- 20 Son grupos (C₃-C₂₀)-heteroarilo apropiados en especial furilo, tienilo, pirrolilo, oxaxolilo, 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.
- 25 En una forma de realización, los restos R¹, R², R³, R⁴, si éstos representan -(C₁-C₁₂)-alquilo o -(C₃-C₂₀)-heteroarilo, en cada caso de modo independiente entre sí, pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir de -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquil-(C₆-C₂₀)-arilo, -O-(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -S-(C₁-C₁₂)-alquilo, -S-(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-arilo-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo-O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₂₀)-heteroarilo, -(C₃-C₂₀)-heteroarilo-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₂₀)-heteroarilo-O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -COOH, -OH, -SO₃H, -NH₂, halógeno.
- 30 En una forma de realización, los restos R¹, R², R³, R⁴, si éstos representan -(C₁-C₁₂)-alquilo o -(C₃-C₂₀)-heteroarilo, en cada caso de modo independiente entre sí, pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir de -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquil-(C₆-C₂₀)-arilo, -O-(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-arilo-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo-O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₂₀)-heteroarilo, -(C₃-C₂₀)-heteroarilo-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₂₀)-heteroarilo-O-(C₁-C₁₂)-alquilo.
- 35 En una forma de realización, los restos R¹, R², R³, R⁴, si éstos representan -(C₁-C₁₂)-alquilo o -(C₃-C₂₀)-heteroarilo, en cada caso de modo independiente entre sí, pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir de -(C₁-C₁₂)-alquilo, -O-(C₁-C₁₂)-alquil-(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₃-C₂₀)-heteroarilo, -(C₃-C₂₀)-heteroarilo-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₂₀)-heteroarilo-O-(C₁-C₁₂)-alquilo.
- 40 En una forma de realización, los restos R¹, R², R³, R⁴, si éstos representan -(C₁-C₁₂)-alquilo o -(C₃-C₂₀)-heteroarilo, en cada caso de modo independiente entre sí, pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir de -(C₁-C₁₂)-alquilo y -(C₃-C₂₀)-heteroarilo.
- En una forma de realización, los restos R¹, R², R³, R⁴ no están sustituidos si éstos representan -(C₁-C₁₂)-alquilo o -(C₃-C₂₀)-heteroarilo.
- 45 En una forma de realización, los restos R¹, R³, 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 R¹, R³ representan un resto heteroarilo con cinco átomos de anillo.
- En una forma de realización, los restos R¹, R³, independientemente entre sí en cada caso, se seleccionan a partir de restos heteroarilo con seis a diez átomos de anillo.

En una forma de realización, los restos R^1 , R^3 representan un resto heteroarilo con seis átomos de anillo.

En una forma de realización, los restos R^1 , R^3 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.

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

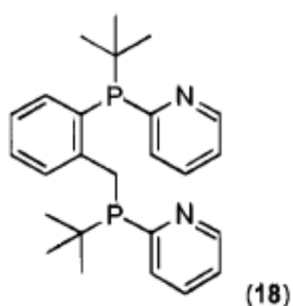
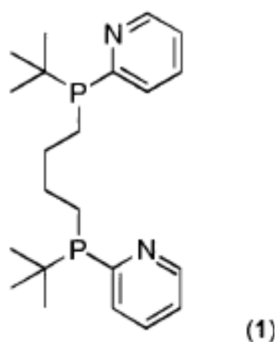
En una forma de realización, los restos R^1 , R^3 se seleccionan a partir de 2-furilo, 2-tienilo, 2-pirrolilo, 2-imidazolilo, 2-piridilo, 2-pirimidilo, 2-indolilo, pudiendo estar sustituidos los citados restos heteroarilo como se describe anteriormente.

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.

En una forma de realización, los compuestos de difosfina según la invención se seleccionan a partir de uno de las Fórmulas (1) y (18):



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 alcoxycarbonilación. Con los complejos según la invención se pueden obtener rendimientos elevados en la alcoxycarbonilación de una variedad de compuestos con insaturación etilénica diferentes.

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, maleinimidas (por ejemplo N-metilmaleinimida), 1,4-naftoquinona, aniones acetato, 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 alcoxycarbonilación. En este caso, el compuesto según la invención se emplea en especial como complejo metálico según la invención.

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

- a) disposición de un compuesto con insaturación etilénica;
- 5 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;
- d) alimentación de CO;
- 10 e) calentamiento de la mezcla de reacción, haciéndose reaccionar el compuesto con insaturación etilénica para dar un éster.

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 habitualmente 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.

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.

En una forma de realización, el compuesto con insaturación etilénica comprende 2 a 30 átomos de carbono, preferentemente 6 a 22 átomos de carbono, de modo especialmente preferente 8 a 12 átomos de carbono, en la mayor parte de los casos preferentemente 8 átomos de carbono.

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, sulfo, sulfinilo, 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.

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 preferentemente 8 átomos de carbono.

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

eteno;

propeno;

40 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

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;

C9-olefinas, como tripropeno;

5 C10-olefinas, como dicitopentadieno;

undecenos;

dodecenos;

C14-olefinas internas;

C15- a C18-olefinas internas;

10 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 linolénico;

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

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

20 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.

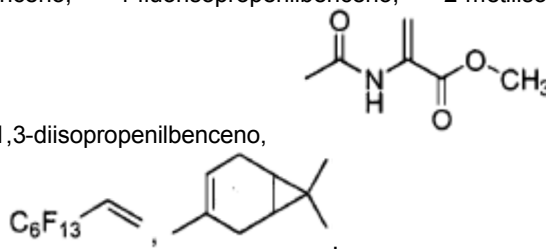
En una variante del procedimiento, el compuesto con insaturación etilénica se selecciona a partir de 1-penteno, *cis*- y/o *trans*-2-penteno, 2-metil-1-buteno, 2-metil-2-buteno, 3-metil-1-buteno, o mezclas de los mismos.

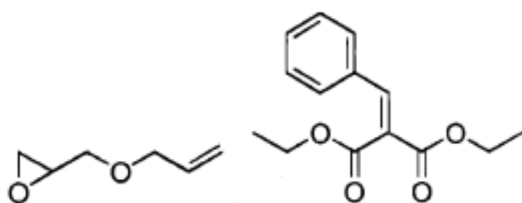
25 En una forma de realización preferente, el compuesto con insaturación etilénica se selecciona a partir de eteno, propeno, 1-buteno, *cis*- y/o *trans*-2-buteno, iso-buteno, 1,3-butadieno, 1-penteno, *cis*- y/o *trans*-2-penteno, 2-metil-1-buteno, 3-metil-1-buteno, 2-metil-2-buteno, hexeno, tetrametiletileno,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

El compuesto con insaturación etilénica se puede seleccionar adicionalmente entre 1,7-octadieno, cicloocteno, 10-undecenoato de metilo, 1-metilciclohexeno, 5-hexenonitrilo, 6-cloro-1-hexeno, viniltrietilsilano, carvona, isopropilbenceno, 4-cloroisopropenilbenceno, 4-fluorisopropenilbenceno, 2-metilisopropenilbenceno, 2-

30 isopropenilnaftaleno, 1,1-difeniletileno, 1,3-diisopropenilbenceno, , tetrametiletileno, N-

vinilftalimida, 2,3,4,5,6-pentafluorestireno,





, trans-2-butenato de etilo.

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.

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 C₄ 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 C₄ y está constituido esencialmente por los n-butenos isómeros y n-butano.

Otra mezcla apropiada es di-n-buteno, también denominado dibuteno, DNB o DnB. Di-n-buteno es una mezcla de isómeros de C₈-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 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 C₁₂, tetrabuteno C₁₆), que se separan por destilación tras la reacción. Éstos se pueden emplear igualmente como eductos.

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.

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.

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.

También en el caso del complejo, que se añade igualmente al comienzo, se puede añadir un ligando ulterior, de modo que en la mezcla de reacción se presenta también ligando no enlazado.

En una variante, el compuesto que comprende Pd se selecciona a partir de dicloruro de paladio (PdCl₂), acetilacetato de paladio (II) [Pd (acac)₂], acetato de paladio (II) [Pd (OAc)₂], dicloro (1,5-ciclooctadieno)paladio (II) [Pd (cod)₂Cl₂], bis (dibencilidenacetona)paladio [Pd (dba)₂], bis (acetonitrilo)dicloropaladio (II) [Pd (CH₃CN)₂Cl₂], dicloruro de paladio (cinamilo) [Pd (cinamilo)Cl₂].

En el caso del compuesto que comprende Pd se trata preferentemente de PdCl₂, Pd(acac)₂ o Pd(OAc)₂. Es especialmente apropiado PdCl₂.

El alcohol en el paso de procedimiento c) puede ser lineal o ramificado, cíclico, alicíclico, parcialmente cíclico o alifático, y representa en especial un C₁- a C₃₀-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.

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, sulfinilo, anhídrido de ácido carboxílico, imida, carboxilato, sulfonato, carbamoilo, sulfamoilo, ciano, carbonilo, carbonotioilo, sulfohidrido, 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.

- 5 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 alquinol.

- 10 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.

- 15 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.

- 20 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.

- 25 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, brencatequina, 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.

- 30 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.

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

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

En una variante del procedimiento se emplea un disolvente adicional seleccionado a partir de: tolueno, xileno, tetrahidrofurano (THF) o cloruro de metileno (CH_2Cl_2).

- 40 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).

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.

- 5 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.

- 10 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.

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

Preferentemente, el ácido no es un ácido carboxílico.

- 20 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-butanossulfónico, ácido p-toluenossulfónico (PTSA), ácido 2-hidroxipropano-2-sulfónico, ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico y ácido dodecilsulfónico. Son ácidos especial preferentes ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y ácido p-toluenossulfónico.

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

- 25 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).

Descripción de las imágenes

- 30 Figura 1: metoxicarbonilación de di-n-buteno con ligando 1 a 120°C y 40 bar

Figura 2: metoxicarbonilación de di-n-buteno con ligando 1 a 100°C y 12 bar

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Prescripciones de trabajo generales

- 35 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).

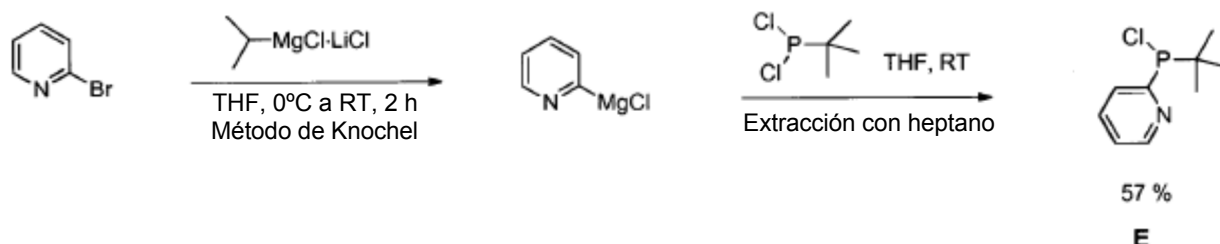
- 40 Antes del empleo se destiló tricloruro de fósforo (Aldrich) bajo argón. Todos los trabajos preparativos se efectuaron en recipientes calentados. La caracterización de los productos se efectuó por medio de espectroscopía de NMR. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en ppm. La referenciación de las señales de ^{31}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).

- 45 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.

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

- 5 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

- 10 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°C . Después se añaden rápidamente 953,5 μl (10 mmoles) de 2-bromopiridina gota a gota. La disolución se vuelve amarilla inmediatamente. Se calienta a -10°C . La conversión de la reacción se determina como sigue: se extraen aproximadamente 100 μl 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 Na_2SO_4 . De la disolución
- 15 etérea se registra una GC. Si se ha formado mucha piridina en comparación con 2-bromopiridina, entonces se tienen conversiones elevadas. A -10°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 mmoles) de dicloro-terc-butilfosfina en 10 ml de THF, que se ha enfriado previamente a -15°C , con una bomba de inyección. Es
- 20 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
- 25 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°C de baño de aceite y 98°C de temperatura de transición se puede destilar el producto. Se obtienen 1,08 g de un aceite incoloro. (50 %).

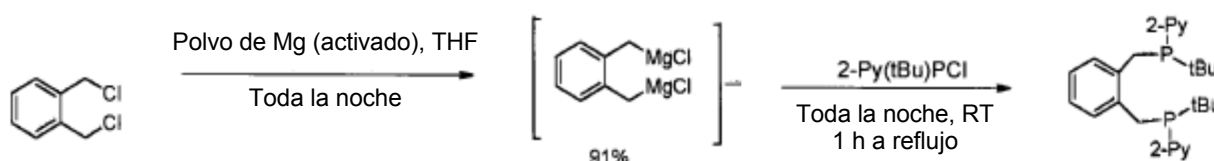
30 Datos analíticos: ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 8,36 (m, 1H, Pi), 7,67 (m, 1H, Pi), 7,03-6,93 (m, 1H, Pi), 6,55-6,46 (m, 1H, Pi), 1,07 (d, $J = 13,3$ Hz, 9H, t-Bu).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ 162,9, 162,6, 148,8, 135,5, 125,8, 125,7, 122,8, 35,3, 34,8, 25,9 y 25,8.

^{31}P NMR (121 MHz, C_6D_6) δ 97,9.

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

Síntesis de compuesto 1 (α,α' -bis(2-piridil(t-butil)fosfino)o-xileno)



Esquema 2: síntesis 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 5×10^{-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 2 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 1,21 g (6,9 mmoles) de α, α' -dicloro-o-xileno en 70 ml de THF con la bomba de inyección. La disolución de THF se oscurece lentamente. Al día siguiente se filtra la suspensión de THF del polvo de magnesio no transformado, y se determina el contenido en compuesto de Grignard como sigue:

se extingue 1 ml de disolución de Grignard en una disolución saturada acuosa de NH_4Cl y se extrae con éter. Tras secado sobre Na_2SO_4 se registra una GC de la disolución de éter. Se observa cualitativamente que se ha formado exclusivamente o-xileno.

Determinación cuantitativa del contenido de la disolución de grignard

Se extingue 1 ml de disolución de Grignard con 2 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 0,74 ml de NaOH 0,1 M. 2 ml-0,74 ml = 1,26 ml, esto corresponde a 0,126 mmoles de compuesto de Grignard. Ya que está presente un Digrignard, la disolución de Grignard es 0,063 M. Estos corresponden a más de un 90 % de rendimiento.

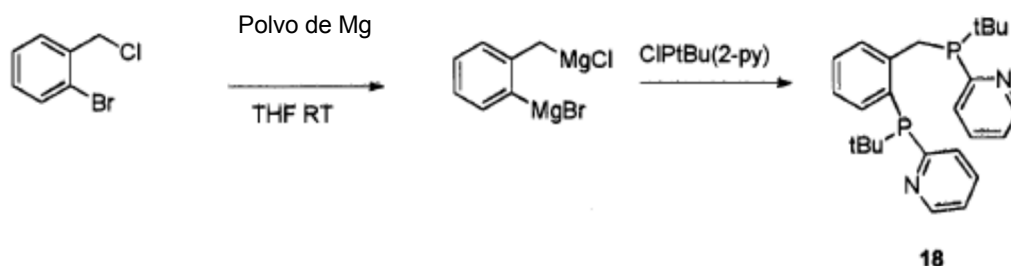
En un matraz de tres bocas de 250 ml con refrigerante de reflujo y agitador magnético se disuelven bajo argón 1,8 g (8,66 mmoles) de clorofosfina (2-Py(tBu)PCl) en 10 ml de THF y se enfría a -60 °C. Después se añaden lentamente gota a gota 55 ml de la disolución de Grignard definida anteriormente (0,063 M, 3,46 mmoles) a esta temperatura con la bomba de inyección. La disolución sigue siendo clara primeramente, y después se vuelve amarilla oscura. Después de 1,5 horas, la disolución se enturbia. Se calienta durante la noche a temperatura ambiente y se obtiene una disolución clara amarilla. Para completar la reacción se calienta 1 hora bajo reflujo. Tras enfriamiento se añade 1 ml H_2O y la disolución se decolora y se vuelve turbia lechosa. Tras eliminación de THF en alto vacío se obtiene un producto sólido viscoso, amarillo claro. Se añaden 10 ml de agua y 10 ml de éter, y se obtienen dos fases homogéneas claras, que se pueden separar convenientemente. La fase acuosa se extrae dos veces con éter. Tras secado de la fase orgánica con Na_2SO_4 se elimina el éter en alto vacío y se obtiene un producto sólido viscoso casi incoloro. Éste se disuelve en 5 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 772 mg de producto en forma de cristales blancos (51 %). De la disolución madre se pudieron aislar de nuevo 100 mg tras concentración por evaporación. El rendimiento total asciende a un 57,6 %.

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 8,58 (m, 2H, pi), 7,31-7,30 (m, 2H, benceno), 7,30-7,22 (m, 2H, pi), 6,85-6,77 (m, 2H, pi), 6,73 (m, 2H, benceno), 6,57-6,50 (m, 2H, py), 4,33(dd, $J = 13,3$ und $4,3$ Hz, 2H, CH_2), 3,72-3,62 (m, 2H, CH_2), 121(d, $J = 11,8$ Hz, 18H, tBu),

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ 161,3, 161,1, 149,6, 137,8, 137,7, 134,5, 133,3, 132,7, 131,4, 131,3, 125,7, 122,9, 30,7, 30,5, 28,2, 28,0, 26,5, 26,4, 26,2, y 26,1.

^{31}P NMR (121 MHz, C_6D_6) δ 8,8, EA calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{P}_2$: C, 71,54; H, 7,85; N, 6,56; P, 14,35, hallado: C, 71,21; H, 7,55; N, 6,56; P, 14,35.

Síntesis de compuesto 18 (1-(2-piridil(t-butil)fosfino)-2-(2-piridil(t-butil)fosfinometil)benceno)



Esquema 3: síntesis de compuesto 18

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 5×10^{-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 920,7 µl (6,9 mmoles) de cloruro de 2-bromobencilo en 70 ml de THF con la bomba de inyección. La disolución de THF se vuelve turbia y ligeramente verdosa. Al día siguiente se presenta una suspensión verdosa, lechosa. Tras sedimentación del polvo de Mg excedente se decanta la suspensión y se determina el contenido en compuesto de Grignard:

se extingue 1 ml de disolución de Grignard con 2 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 0,4 ml de NaOH 0,1 M. 2 ml-0,4 ml = 1,6 ml, esto corresponde a 0,15 mmoles de compuesto de Grignard. Ya que está presente un Digrignard, la disolución de Grignard es 0,075 M.

En un matraz de tres bocas de 250 ml con agitador de reflujo se disuelven bajo argón 2,64 g (13,12 moles, 2,5 eq) de clorofosfina (2-Py(tBu)PCl) en 15 ml de THF y se enfría a -60 °C. Después se añaden lentamente gota a gota 70 ml de disolución de Grignard lechosa-versosa (0,075 M, 5,25 mmoles) a esta temperatura con la bomba de inyección. Durante la adición gota a gota de tres horas no es visible una modificación esencial de la disolución de reacción. Se calienta durante la noche a temperatura ambiente y se obtiene una disolución clara, amarilla oscura. Para completar la reacción se calienta 2 horas bajo reflujo. Tras refrigeración se añade 1 ml de H₂O y se elimina el THF en alto vacío. Se obtiene un producto sólido viscoso amarillento. Después se añaden 20 ml de agua y 30 ml de éter y se obtiene una disolución heterogénea con mala separación de fases. Mediante adición de metanol abs. se puede acelerar la separación de fases. La fase acuosa se extrae dos veces con éter. La fase etérica recogida es clara y amarilla. Tras extracción de éter se obtienen 2,1 g de un producto crudo naranja oscuro. Éste no se puede cristalizar a partir de metanol. Para la purificación del producto se transforma la fosfina en el correspondiente aducto de borano: se disuelve el producto bruto en 15 ml de THF y se añaden 11,55 ml (2,3 eq) de complejo de borano/THF 1 M de una vez. Se agita un día a temperatura ambiente y se cromatografía el aducto de borano con una instalación Combi-Flash (acetato de etilo/heptano = 1:10). Se obtienen 1,18 g (52 %) de un producto sólido blanco, poroso. De los espectros se desprenden que se deben presentar 2 diastereómeros:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,76 y 8,73 (m, 2H, arom), 8,10 (m, 1H, arom), 7,92-7,62 (m, 3H, arom), 7,40 (m, 2H, arom), 7,31 (m, 1H, arom), 4,22-3,92 (m, 2H, CH₂), 1,51 (d, J = 14,5 Hz, tBu, 3H), 1,45 (d, J = 14,5 Hz, tBu, 6H), 1,23 (d, J = 14,5 Hz, 3H, tBu), 1,22 (d, J = 14,5 Hz, tBu, 6H).

³¹P NMR (161 MHz, CDCl₃) δ 37,71 (d, ancho, J = 52,8 Hz), 36,52 (d, ancho, J = 52,9 Hz), 33,65 (s, ancho), 31,90 (s, ancho).

Para obtener la fosfina libre, el aducto de borano se disuelve en 20 ml de morfolina y se calienta 4 horas a 50°C. Después se elimina la morfolina en alto vacío y se cromatografía el residuo bajo argón. (Acetato de etilo/heptano = 1:2). El producto avanza en la columna y se puede aislar fácilmente de este modo. El disolvente se elimina de nuevo y se obtienen 1,1 g (98 %) de un aceite incoloro viscoso. En el espectro se observan de nuevo dos diastereómeros en una proporción de 1: 2.

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ 8,65, 8,57 y 8,51 (m, 2H, arom), 7,58 y 7,51-7,33 (m, 4H, arom), 7,01 y 7,02-6,76 (m, 4H, arom), 6,63-6,45 (m, 2H, arom), 4,84, 4,47, 4,23 y 3,80 (m, 2H, CH₂), 1,53 (d, J = 12,8 Hz, 3H, tBu), 1,51 (d, J = 12,8 Hz, 6H, tBu), 1,27-1,15 (m, 9H, tBu).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆): δ 167,2, 167,0, 149,7, 149,2, 149,0, 148,9, 137,1, 136,7, 136,3, 134,2, 134,1, 133,2, 132,6, 130,2, 130,1, 130,0, 129,6, 129,5, 129,2, 128,8, 125,6, 122,7, 122,5, 120,8, 120,6 (arom), 33,2, 33,0, 32,1, 31,4, 31,2 (q, tBu), 29,2, 28,9, 28,4, 28,2, 28,1, 27,9 (tBu), 27,6, 27,3 (CH₂), 22,9, 14,2.

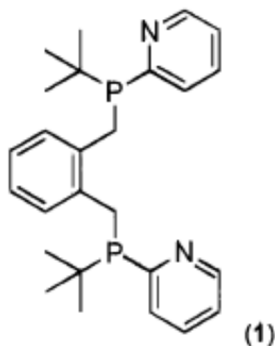
³¹P NMR (121 MHz, C₆D₆) δ 17,90 (d, J = 29,2 Hz), 16,13 (d, J = 21,9 Hz), -0,59 (d, J = 21,9 Hz), -0,73 (d, J = 29,2 Hz).

Análisis elemental calculado para C₂₅H₃₂N₂P₂: C, 71.07; H, 7.63; N, 6.63; P, 14.66. Hallado: C, 71.15; H, 8.20; N, 6.63; P, 14.94.

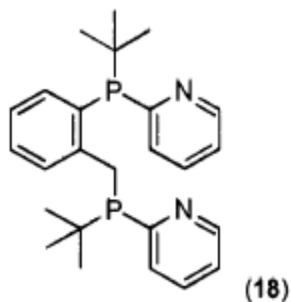
Ligandos

En los siguientes ensayos de alcoxicarbonilación se emplean los siguientes ligandos:

Ligando 1, Ejemplo según la invención

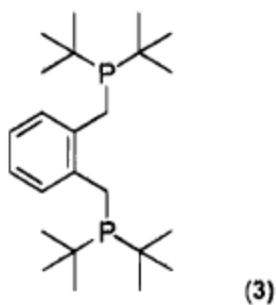


Ligando 18, Ejemplo según la invención



5

Ligando 3, 1,2-bis(di-terc-butilfosfinometil)benceno (DTBPMB), Ejemplo comparativo



Experimentos de alta presión

Sustancias de empleo

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

Di-n-buteno es una mezcla de isómeros de C8-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, 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.

15

Un procedimiento practicado industrialmente para la oligomerización de C4-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 C8-olefinas producidas en el proceso OCTOL.

- 5 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

- 10 Descripción general de ensayo para reacciones en ensayo discontinuo:

Se mezclan las cantidades correspondientes de sustrato, sal de paladio, ácido y alcohol bajo argón y agitación magnética en un matraz Schlenk de 50 ml.

- 15 Un autoclave de acero de 100 ml de la firma Parr, provisto de una entrada de gas y una válvula de salida de gas, un transductor de presión digital, un sensor de temperatura y una válvula esférica, así como un capilar incorporado para la toma de muestras, se libera de oxígeno tres veces bajo vacío y barrido de argón. A continuación, la disolución de reacción del matraz de Schlenk se carga por medio de un capilar en los autoclaves en contracorriente de argón a través de la válvula esférica. A continuación se aplica a presión la cantidad correspondiente de CO a temperatura ambiente, y después se calienta a temperatura de reacción (reacciones que no se realizan bajo presión constante), o bien se calienta a temperatura de reacción y después se aplica a presión el CO a través de una bureta, que está unida al autoclave por medio de un reductor de presión. Esta bureta se carga a continuación a 100 bar con CO, y proporciona adicionalmente el CO necesario a una presión constante durante la reacción. Esta bureta tiene un volumen muerto de aproximadamente 30 ml, y está provisto de un transductor de presión digital. Después se lleva a cabo la reacción a la temperatura necesaria el tiempo correspondiente bajo agitación. En este caso, por medio de un software (Specview de la firma SpecView Corporation) y un controlador de proceso de la firma Parr 4870, así como un controlador de potencia 4875, se registran datos sobre el desarrollo de presión en el autoclave y en la bureta de gas. A partir de éstos se generan tablas de Excel, a partir de las cuales se elaboran más tarde diagramas que reflejan los consumos de gas y, de este modo, conversiones a lo largo del tiempo. En caso necesario, a través de los capilares se recogen y se analizan muestras de GC. A tal efecto, antes de la reacción se añade concomitantemente una cantidad exacta apropiada (2-10 ml) de isooctano como patrón interno en el matraz Schlenk. Éstas proporcionan también información sobre el desarrollo de reacción. Al final de la reacción se enfría el autoclave a temperatura ambiente, se descarga la presión cuidadosamente, en caso necesario se añade isooctano como patrón interno, y se lleva a cabo un análisis por GC, o bien también un análisis por GC MS en el caso de productos nuevos.
- 20
- 25
- 30

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

- 35 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.
- 40
- 45
- 50

Prescripción general para ensayos en el autoclave de 12 compartimentos (autoclave Parr de 600 ml):

En viales de vidrio calentados se disponen respectivamente di-n-buteno (DnB) y metanol, se mezclan con una disolución de Pd (acac)₂ (0,5 mg, 0,0016 mmoles) y ligando (0,0064 mmoles) en 0,2 ml de metanol y H₂SO₄ disolución: 1 ml de H₂SO₄ en 50 ml de MeOH). En el autoclave se lavan las cargas dos veces con 10 bar de CO, se

cargan con la presión de CO deseada y se agitan 20 h a la temperatura deseada. Una vez concluida la reacción se añaden respectivamente isooctano (patrón interno) y 1 ml de EtOAc. La fase orgánica se analiza por GC.

Los rendimientos de las reacciones se determinan por medio de GC (isooctano como patrón interno).

Analítica

- 5 Analítica por GC de los productos de eteno: para el análisis por GC se emplea un cromatógrafo de la firma Agilent GC Agilent 7890A con una columna HP de 30 m. Perfil de temperaturas: 35 °C, 10 min; 10 °C/min a 200 °C, 16,5 min; el volumen de inyección asciende a 1 µl con un split de 50:1. Tiempo de retención de propionato de metilo: 6,158 min.

- 10 Analítica por GC de los productos de tetrametileteno: para el análisis por GC se emplea un cromatógrafo de la firma Agilent GC Agilent 7890A con una columna HP de 30 m. Perfil de temperaturas: 35 °C, 10 min; 10 °C/min a 200 °C, 16,5 min; el volumen de inyección asciende a 1 µl con un split von 50:1.

Tiempo de retención para tetrametiletileno y productos: 7,436 min

Tiempo de retención para den éter: 11,391 min

Tiempo de retención para 3,4-dimetilpentanoato de metilo: 17,269 min

- 15 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 von 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).

- 20 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

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

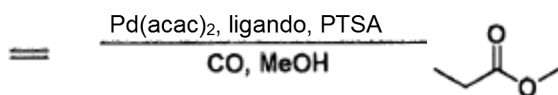
TON: número de rotación, definido como mol de producto por mol de catalizador, es una medida de la productividad del complejo catalítico.

- 30 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 metoxycarbonilación 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.

- 35 Metoxycarbonilación de eteno



Esquema 4: metoxycarbonilación de eteno.

a) Ligando 1

Se cargó un autoclave de acero de 25 ml bajo argón con PdCl_2 (2,53 mg, 0,04 % en moles), **1** (24,9 mg, 0,16 % en moles) y MeOH (5 ml). Después se introdujo eteno (1 g, 35,7 mmoles) en el autoclave (control de masa a través de balanza). Se calentó el autoclave a 80°C (presión aproximadamente 20 bar), después se aplicaron a presión 30 bar de CO. La reacción se llevó a cabo 20 horas a 80°C.

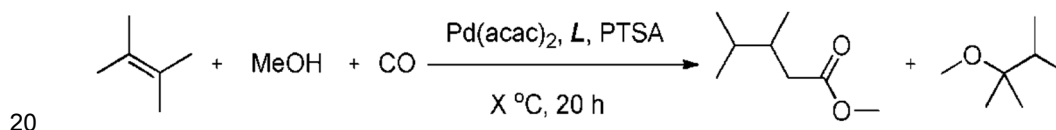
A continuación se enfrió el autoclave a temperatura ambiente y se descomprimió. Se trasladó el contenido a un matraz Schlenk de 50 ml y se añadió isooctano (5 ml) como patrón de GC interno. Se determinó el rendimiento por medio de análisis por GC. (Rendimiento: >99 %).

b) Ligando 18

Se carga un autoclave de acero de 100 ml con $\text{Pd}(\text{acac})_2$ (6,52 mg, 0,04 % en moles) y ligando 18 (36,1 mg, 0,16 % en moles) y PTSA (61,1 mg, 0,6 % en moles) y metanol (20 ml) bajo argón. Después se trasladan 1,5 g (53,6 mmoles) de etileno (3.5 de Linde AG) al autoclave. (Control de masa del autoclave). Tras el calentamiento a una temperatura de reacción de 80°C (presión aproximadamente 10 bar) se aplica a presión CO (30 bar). La reacción se lleva a cabo 20 horas a esta temperatura. Después se enfría y se descomprime el autoclave. EL contenido se transfiere a un matraz Schlenk de 50 ml y se añade isooctano (patrón interno, 5,0 ml). Se determinó el rendimiento y la selectividad por medio de análisis por GC. (Rendimiento: 92%).

Por consiguiente, los ligandos **1** y **18** obtienen un rendimiento elevado en la metoxycarbonilación de eteno.

Metoxycarbonilación de tetrametileteno en presencia de PTSA



Esquema 5: metoxycarbonilación de tetrametileteno

a) Temperatura de reacción: 100°C

(i) Ligando 3 (Ejemplo comparativo)

Se cargó un matraz Schlenk de 25 ml con $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ (4,87 mg, 0,1 % en moles), ácido p-toluenosulfónico (PTSA) (24,32 mg, 0,8 % en moles) y MeOH (8 ml). Se cargó un frasco de 4 ml con **3** (6,3 mg, 0,4 % en moles) y se añadió una varilla agitadora magnética. Después se inyectaron 2 ml de disolución clara amarilla y tetrametileteno (478 μl , 4 mmoles) con una jeringa. 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 100°C. Una vez concluida la reacción se enfrió el autoclave a temperatura ambiente y se descomprimió cuidadosamente. Se añadió isooctano (200 μl) como patrón de GC interno. Se determinaron rendimiento y regioselectividad por medio de GC. (Conversión: 40%, ningún rendimiento de productos estéricos; rendimiento de productos etéricos 38 %).

(ii) Ligando 1

Se cargó un matraz Schlenk de 25 ml con $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ (4,87 mg, 0,1 % en moles), ácido p-toluenosulfónico (PTSA) (24,32 mg, 0,8 % en moles) y MeOH (8 ml). Se cargó un frasco de 4 ml con **1** (7,0 mg, 0,4 % en moles) y se añadió una varilla agitadora magnética. Después se inyectaron 2 ml de disolución clara amarilla y tetrametileteno (478 μl , 4 mmoles) con una jeringa. 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 100°C. Una vez concluida la reacción se enfrió el autoclave a temperatura ambiente y se descomprimió cuidadosamente. Se añadió isooctano (200 μl) como patrón de GC interno. Se determinaron rendimiento y regioselectividad por medio de GC. (Conversión: 82%, rendimiento en productos estéricos: 60 %, rendimiento de productos etéricos 20 %).

b) Temperatura de reacción: 120°C

(i) Ligando 3 (Ejemplo comparativo)

Se cargó un matraz Schlenk de 25 ml con $[Pd(acac)_2]$ (4,87 mg, 0,1 % en moles), ácido p-toluenosulfónico (PTSA) (24,32 mg, 0,8 % en moles) y MeOH (8 ml). Se cargó un frasco de 4 ml con **3** (6,3 mg, 0,4 % en moles) y se añadió una varilla agitadora magnética. Después se inyectaron 2 ml de disolución clara amarilla y tetrametileteno (478 μ l, 4 mmoles) con una jeringa. 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 enfrió el autoclave a temperatura ambiente y se descomprimió cuidadosamente. Se añadió isooctano (200 μ l) como patrón de GC interno. Se determinaron rendimiento y regioselectividad por medio de GC. (Conversión: 54%, ningún rendimiento de productos estéricos; rendimiento de productos etéricos 52 %).

10 (ii) Ligando 1

Se cargó un matraz Schlenk de 25 ml con $[Pd(acac)_2]$ (4,87 mg, 0,1 % en moles), ácido p-toluenosulfónico (PTSA) (24,32 mg, 0,8 % en moles) y MeOH (8 ml). Se cargó un frasco de 4 ml con **1** (7,0 mg, 0,4 % en moles) y se añadió una varilla agitadora magnética. Después se inyectaron 2 ml de disolución clara amarilla y tetrametileteno (478 μ l, 4 mmoles) con una jeringa. 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 enfrió el autoclave a temperatura ambiente y se descomprimió cuidadosamente. Se añadió isooctano (200 μ l) como patrón de GC interno. Se determinaron rendimiento y regioselectividad por medio de GC. (Conversión: >99%, rendimiento en productos estéricos: 98 %, ningún rendimiento en productos etéricos).

20 Como se puede extraer de los resultados, el ligando 1 conduce a un mayor rendimiento en productos estéricos que el ligando comparativo **3**, ya a 100°C y a 40 bar de presión de CO. Además, con ligando 1 se forma una menor proporción de producto secundario (éter).

Metoxycarbonilación de tetrametileteno en presencia de ácido trifluorometanosulfónico

Se carga un autoclave de acero de 100 ml con $Pd(acac)_2$ (4,87 mg, 0,04 % en moles), ligando1 (28,0 mg, 0,16 % en moles) y CF_3SO_2OH (72,1 mg, 1,28 % en moles). Después se añaden bajo argón MeOH (20 ml), isooctano (5 ml) y tetrametileno (4,8 ml, 40 mmoles). Se carga el autoclave con 40 bar de CO a temperatura ambiente. La reacción se lleva a cabo 20 horas a 120°C. Durante este tiempo se toman muestras en diversos momentos por medio de una válvula de HPLC instalada en el autoclave y un capilar interno. Éstas se investigan por medio de análisis por GC y se determinan los rendimientos en los productos esperados. Una vez concluidas las toma de muestras se enfria el autoclave, se descomprime y se extrae otra muestra de GC final, y se determina los rendimientos de ésta (98 % de rendimiento en 3,4-dimetilpentanoato de metilo).

Metoxycarbonilación de di-n-buteno en presencia de PTSA

El di-n-buteno es una mezcla de diversos isómeros de olefina con 8 átomos de carbono. Procedencia y composición general se explicaron ya anteriormente. El DnB empleado contenía aproximadamente un 16 % (w/w) de n-octenos, un 65 % de metilheptenos y un 19 % de dimetilhexenos.

El di-n-buteno se hace reaccionar con metanol para dar isononanoato de metilo (MINO).

En la alcoxilación es muy importante alcanzar rendimientos lo mejores posible con selectividades medias a elevadas hacia el producto final, y obtener en último término buenos rendimientos espacio-tiempo con tiempos de reacción cortos hasta un rendimiento final para un procedimiento técnico.

40 Ligando 1: se carga un autoclave de acero de 100 ml bajo argón con $Pd(acac)_2$ (5,85 mg, 0,04 % en moles), **1** (33,5 mg, 0,16 % en moles), MeOH (20 ml), 7,54 ml de di-n-buteno (48 mmoles) y PTSA (ácido para-toluenosulfónico monohidrato) (54,7 mg, 0,6 % en moles). Después se aplican a presión 40 bar de CO a temperatura ambiente en el autoclave. La reacción se llevó a cabo 20 horas a 120°C. Tras la reacción se enfria el autoclave a temperatura ambiente y se descarga la presión. Se añaden 5 ml de isooctano como patrón interno a la disolución. Se determinó el rendimiento y la selectividad por medio de análisis por GC. (Rendimiento: 96%, n/iso: 73:27).

La Figura 1 muestra el transcurso rendimiento-tiempo de esta reacción.

50 Ligando 3 (Ejemplo comparativo): se carga un autoclave de acero de 100 ml bajo argón con $[Pd(acac)_2]$ (5,85 mg, 0,04 % en moles), **3** (30,3 mg, 0,16 % en moles). A continuación se añaden MeOH (30 ml) y di-n-buteno (7,54 ml, 48 mmoles) y PTSA (54,7 mg, 0,6 % en moles). Se carga el autoclave a temperatura ambiente con 40 bar de CO de pureza 4.7, y se lleva a cabo la reacción 20 horas a 120°C. A continuación se enfria el autoclave y se descarga la presión lentamente. Se traslada el contenido del autoclave a un matraz Schlenk. Se añaden 5 ml de isooctano como patrón interno y se determina el rendimiento y la selectividad por medio de análisis por GC (60 % de rendimiento en

MINO, (60 % Ausbeute an MINO, *n/iso*: 93/7).

Estos ensayos muestran que el ligando **1** según la invención obtiene un mayor rendimiento en la metoxycarbonilación de di-n-buteno que el ligando comparativo **3**.

Metoxycarbonilación de di-n-buteno en presencia de ácido sulfúrico

- 5 Ligando **1**: en un matraz Schlenk calentado se disponen respectivamente un 0,04 % en moles de Pd(acac)₂ (15 mg) y un 0,16 % en moles de **1** (105 mg). Después se añaden 12,4 ml (300 mmoles) de metanol (tecn.), 18,8 ml (120 mmoles) de di-n-buteno y 32 µl (0,5 % en moles) de H₂SO₄ (al 98%), y se trasladan a un autoclave de 100 ml. Después se lava el autoclave dos veces con 10 bar de CO, se carga con 6 bar de CO y se calienta a 100°C.
- 10 Después se carga el autoclave con 12 bar de CO por medio de una bureta de gas, y se agita bajo presión de CO constante (12 bar) 20 h a 100 °C. Una vez concluida la reacción se añadió isooctano (patrón interno) y 10 ml de EtOAc. Se analiza la fase orgánica por GC. El rendimiento asciende a un 91 %, la *n*-selectividad a un 79 %.

La curva de consumo de gas se representa en la Figura 2.

Como se puede extraer de la figura, la reacción ha concluido sensiblemente después de 20 horas. La absorción de gas de aproximadamente 20 bar se corresponde con el rendimiento de un 91 %.

- 15 Metoxycarbonilación de etileno y di-n-buteno en presencia de H₂

Los siguientes ensayos muestran que, en el caso de empleo de los ligandos según la invención, el rendimiento en la metoxycarbonilación de eteno o di-n-buteno no se reduce sensiblemente debido a una contaminación del gas de CO con H₂. Por consiguiente, el procedimiento según la invención se puede llevar a cabo también en presencia de cantidades reducidas de H₂.

- 20 a) Metoxycarbonilación de eteno con ligando **1**

- Se carga un autoclave de acero de 100 ml con Pd(acac)₂ (6,5 mg, 0,04 % en moles), **1** (37,7 mg, 0,16 % en moles), PTSA (61,1 mg, 0,6 % en moles) y MeOH (20 ml) bajo atmósfera de argón. Después se traslada eteno (3.5 Linde) (1,5 g, 53,6 mmoles) al autoclave (control de masa por balanza). Se introducen H₂ (3 bar) y CO (30 bar) en el autoclave a temperatura ambiente. Después se lleva a cabo la reacción a 80°C durante 20 horas. A continuación se
- 25 enfría y se descomprime el autoclave. Se traslada el contenido a un matraz Schlenk de 50 ml y se añade isooctano (patrón interno, 3,0 ml). Se determinó el rendimiento por medio de análisis por GC. (Rendimiento en propionato de metilo: 99 %).

b) Metoxycarbonilación de di-n-buteno con ligando **1**

- Se carga un autoclave de acero de 100 ml bajo argón con Pd(acac)₂ (5,8 mg, 0,04 % en moles), ligando **1** (33,5 mg, 0,16 % en moles) y PTSA (54,7 mg, 0,6 % en moles). Después se añaden MeOH (30 ml) y di-n-buteno (7,54 ml, 48 mmoles) bajo argón. Se carga el autoclave a temperatura ambiente con H₂ (3 bar) y CO (40 bar). Tras la reacción a 120°C y 20 horas se enfría y se descomprime el autoclave. Se traslada el contenido a un matraz Schlenk de 50 ml y se mezcla con isooctano (patrón interno, 8 ml). Se determinó el rendimiento y la regioselectividad por medio de análisis por GC (rendimiento: 94%, *n/iso*: 74/26).
- 30

- 35 Metoxycarbonilación de diversas olefinas con los ligandos **3** y **1**

- Condiciones de reacción para ligando **3** (Ejemplo comparativo): se carga un matraz 25 Schlenk con una disolución madre de [Pd(acac)₂] (12,2 mg, 0,04 moles), **3** (63,1 mg, 0,16 mmoles), PTSA (114 mg, 0,6 mmoles) y MeOH (25 ml) bajo argón. Se carga un vial de vidrio de 4 ml, provisto de un agitador magnético, con 2 mmoles de olefina. Por medio de una jeringa se añaden a éstos 1,25 ml de la disolución madre producida previamente. Se coloca este vial
- 40 en una placa metálica en un autoclave Parr de 300 ml bajo argón. Se lava el autoclave tres veces con CO y a continuación se aplican a presión 40 bar de CO. Después se lleva a cabo la reacción 20 h a 120°C bajo agitación magnética. A continuación se enfría y se descarga la presión lentamente. Se añaden 0,2 ml de isooctano como patrón interno. Se determinan conversión y rendimiento por medio de analítica por GC y GC MS.

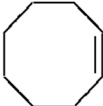
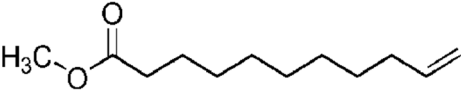
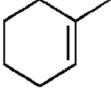
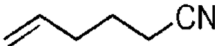
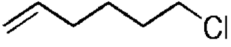
- Condiciones de reacción para ligando **1**: se carga un matraz 25 Schlenk con una disolución madre de [Pd(acac)₂] (12,2 mg, 0,04 moles), **1** (69,8 mg, 0,16 mmoles), PTSA (114 mg, 0,6 mmoles) y MeOH (25 ml) bajo argón. Se carga un vial de vidrio de 4 ml, provisto de un agitador magnético, con 2 mmoles de olefina. Por medio de una jeringa se añaden a éstos 1,25 ml de la disolución madre producida previamente. Se coloca este vial en una placa metálica en un autoclave Parr de 300 ml bajo argón. Se lava el autoclave tres veces con CO y a continuación se aplican a presión 40 bar de CO. Después se lleva a cabo la reacción 20 h a 120°C bajo agitación magnética. A continuación
- 50

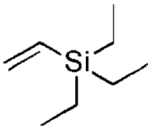
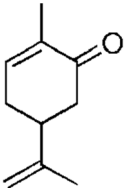
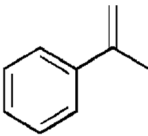
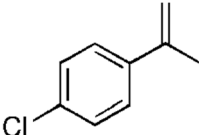
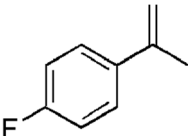
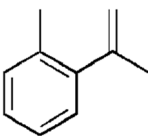
se enfría y se descarga la presión lentamente. Se añaden 0,2 ml de isooctano como patrón interno. Se determinan conversión y rendimiento por medio de analítica por GC y GC MS.

5 Para el análisis por GC se emplea en ambos casos un cromatógrafo de la firma Agilent GC Agilent 7890A con una columna HP de 30 m. Perfil de temperaturas: 35 °C, 10 min; 10 °C/min a 285 °C, 285°C 5 min; el volumen de inyección asciende a 1 µl con un split de 50:1.

Los resultados se representan en las dos tablas siguientes.

Tabla 3: detección de sustrato con los ligandos **3** (Ejemplo comparativo) y **1** (ligando según la invención)

Sustrato	Ligando	Rendimiento en éster [%] (n/iso)
	3	10
Rt: 24,232-25,903	1*	94 (n,n/n,iso/iso,iso = 47/35/18)
	3	19
	1*	89
Rt: 22,285		
	3	30 (92/8)
	1*	96 (72/28)
Rt: 26,7-27,838		
	3	0
	1*	95 ^a (19/81)
Rt: 19,252-20,245		
	3	0
Rt: iso:21,483, n: 22,327	1*	65 (84/16)
	3	8
Rt: iso:21,22, n: 222,062	1*	91 (70/30)
	3	34 (100/0)

Sustrato	Ligando	Rendimiento en éster [%] (n/iso)
	1*	88 (100/0)
Rt: 22,212		
	3	25 (100/0)
	1*	97 (100/0)
Rt : 26,113		
	3	60 (100/0)
	1*	95 (100/0)
Rt: 22,279		
	3	28 (100/0)
	1*	97 (100/0)
Rt:24,477		
	3	23 (100/0)
	1*	96 (100/0)
Rt: 22,334		
	3	35 (100/0)
	1*	96 (100/0)
Rt: 23,328		

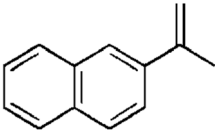
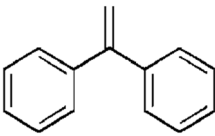
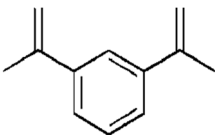
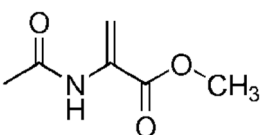
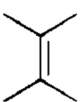
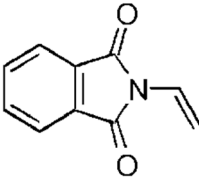
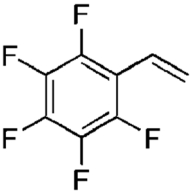
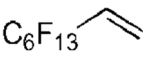
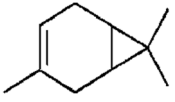
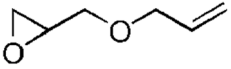
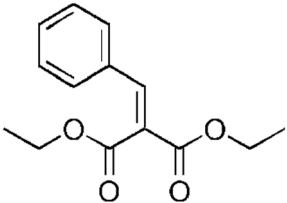
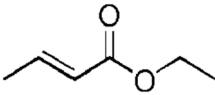
Sustrato	Ligando	Rendimiento en éster [%] (n/iso)
	3	30 (100/0)
	1*	97 (100/0)
Rt: 28,013		
	3	5 (100/0)
	1*	99 (100/0)
RT: 27,883		
	3	10 (100/0)
	1*	99 (100/0)
Rt: 28,261		
	3	0
	1*	100 (100/0)
Rt : 23,814		
	3	0
	1*	98
Rt: 17,269		
^a Rendimiento por GC. Rt: tiempo de retención en minutos; * Ligando según la invención		

Tabla 4: otros sustratos en detección con los ligandos **3** (Ejemplo comparativo) y **1** (ligando según la invención) en comparación directa

Sustrato	Ligando	Rendimiento en éster (n/iso) [%]
----------	---------	----------------------------------

Sustrato	Ligando	Rendimiento en éster (n/iso) [%]
	3	90
	1*	100
Rt: 28,321		
	3	100
	1*	100
Rt:21 ,038		
	3	100
	1*	100
Rt: 17.822		
	3	0
	1*	40
Rt: 26.978-27.824		
	3	100
	1*	100
Rt: 18.514		
	3	100
	1*	100
Rt: 27.32		

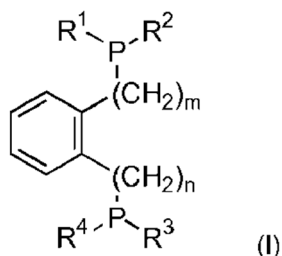
Sustrato	Ligando	Rendimiento en éster (n/iso) [%]
	3	100
	1*	100
Rt: tiempo de retención en minutos * Ligando según la invención		

Como muestran los resultados, con el procedimiento según la invención se pueden hacer reaccionar un gran número de compuestos con insaturación etilénica diferentes. De este modo, el ligando **1** según la invención presenta un mejor rendimiento en éster, un menor grado de isomerización, menor formación de productos secundarios, y una mejor n/iso-selectividad que el ligando comparativo **3** en la mayor parte de los casos.

5

REIVINDICACIONES

1.- Compuesto según la fórmula (I)



siendo m y n 0 o 1 independientemente entre sí en cada caso;

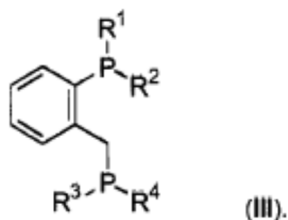
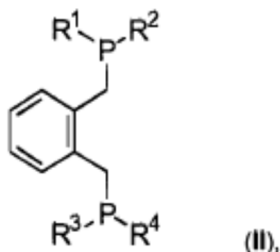
5 representando los restos R^1 y R^4 respectivamente un resto $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo;

y seleccionándose R^2 y R^4 , independientemente entre sí en cada caso, a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, y

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

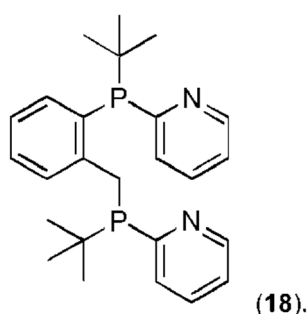
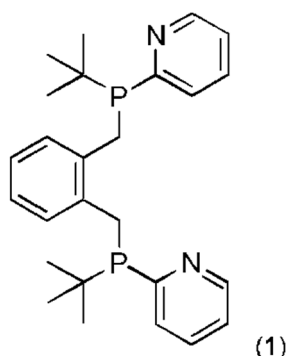
10 estar sustituidos, en cada caso independientemente entre sí, con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo, $-O-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-O-(C_1-C_{12})$ -alquil- (C_6-C_{20}) -arilo, $-O-(C_3-C_{12})$ -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, $-N[(C_1-C_{12})\text{-alquilo}]_2$, $-(C_6-C_{20})$ -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.

15 2.- Compuesto según la reivindicación 1 según una de las Fórmulas (II) y (III)



20 3.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 2, seleccionándose R^1 , R^3 , independientemente entre sí en cada caso, a partir de furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo.

4.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, según una de las fórmulas (1) y (18):



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

5 6.- Procedimiento que comprende los pasos de procedimiento:

a) disposición de un compuesto con insaturación etilénica;

b) adición de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 y un compuesto que comprende Pd, o adición de un complejo según la reivindicación 5;

c) adición de un alcohol;

10 d) alimentación de CO;

e) calentamiento de la mezcla de reacción, haciéndose reaccionar el compuesto con insaturación etilénica para dar un éster.

15 7.- Procedimiento según la reivindicación 6, 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 grupos carboxilo, tiocarboxilo, sulfo, sulfinilo, 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.

20 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 6 a 7, 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, tetrametiletileno, hepteno, n-octeno, 1-octeno, 2-octeno, o mezclas de los mismos.

25 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 6 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-ciclooctadieno)paladio (II), bis (dibencilidenacetona)paladio, bis (acetonitrilo)dicloropaladio (II), dicloruro de paladio (cinamilo) en el paso de procedimiento b).

10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 6 a 9, seleccionándose el alcohol 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 en el paso de procedimiento c).

11.- Empleo de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 o de un complejo según la reivindicación 5

para la catálisis de una reacción de alcoxycarbonilación.

Fig. 1

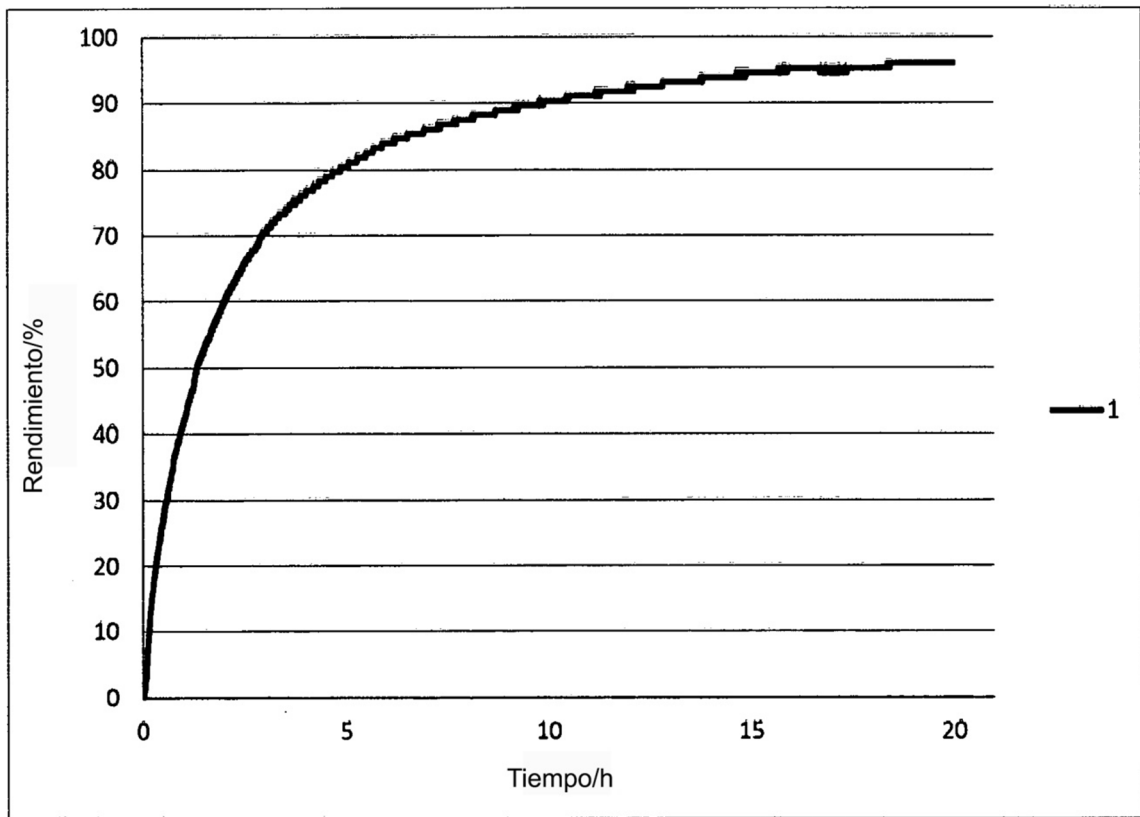


Fig. 2

