

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 749**

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 16180046 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 3121185**

54 Título: **Ligando de fosfina y catalizadores de paladio basados en el mismo para la alcoxycarbonilación de compuestos etilénicamente insaturados**

30 Prioridad:
23.07.2015 DE 102015213918

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.05.2019

73 Titular/es:
**EVONIK DEGUSSA GMBH (100.0%)
Rellinghauser Straße 1-11
45128 Essen, DE**

72 Inventor/es:
**JENNERJAHN, REIKO;
GÚLAK, SAMET;
FANG, XIANGJIE;
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 2 711 749 T3

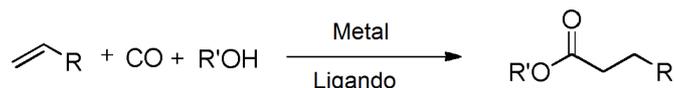
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Ligando de fosfina y catalizadores de paladio basados en el mismo para la alcoxicarbonilación de compuestos etilénicamente insaturados

La presente invención se refiere a un ligando de fosfina mejorado y a su uso en la alcoxicarbonilación.

- 5 La alcoxicarbonilación de compuestos etilénicamente insaturados es un proceso con una importancia creciente. Por una alcoxicarbonilación se entiende la reacción de compuestos etilénicamente insaturados, tales como olefinas, con monóxido de carbono y alcoholes en presencia de un metal o bien de un complejo metálico y de un ligando para dar los correspondientes ésteres:



- 10 Esquema 1: Ecuación de la reacción general de la alcoxicarbonilación de un compuesto etilénicamente insaturado

Entre las reacciones de alcoxicarbonilación es importante la metoxycarbonilación de eteno para dar propionato de 3-metilo como etapa intermedia para la preparación 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 por ligandos de fosfina.

Un sistema catalítico muy bueno fue desarrollado por Lucite - actualmente Mitsubishi Rayon - y utiliza un ligando a base de 1,2-bis(di-terc.-fosfinometil)benzeno (DTBPMB) (W. Clegg, G. R. Eastham, M. R. J. Elsegood, R. P. Tooze, X. L. Wang, K. Whiston, *Chem. Commun* 1999, 1877-1878).

- 20 Aplicaciones de la metoxycarbonilación a sustratos de cadena larga se describen, p. ej., en el documento EP 0 662 467 A1. El documento de patente describe un proceso para la preparación de adipato de dimetilo a partir de 3-pentenoato de metilo. Como fuente de Pd se utiliza acetato de Pd(II). Como ejemplos de ligandos de fosfina bidentados adecuados se mencionan, entre otros, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 1-(difenilfosfino)-1'-(diisopropilfosfino)ferroceno y 1,1'-bis(isopropilfenilfosfino)ferroceno. Sin embargo, los ligandos alcanzan solo rendimientos insuficientes en la metoxycarbonilación de olefinas, en particular de olefinas de cadena larga, tales como 2-octeno y di-n-buteno.

- 25 En BIANCHINI C ET AL, "METHOXYCARBONYLATION OF ETHENE BY PALLADIUM(II) COMPLEXES WITH 1,1'-BIS(DIPHENYLPHOSPHINO)FERROCENE (DPPF) AND 1,1'-BIS(DIPHENYLPHOSPHINO)OCTAMETHYLFERROCENE (DPPOMF)", *ORGANO-METALLICS*, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EE.UU., (20030609), Tomo 22, Nº 12, páginas 2409 - 2421, se describe el empleo de DPPF y DPPOMF para la catálisis de la metoxycarbonilación de eteno. En este caso, se forman los siguientes complejos de Pd: [Pd(H₂O)₂(dppf)](OTs)₂ o bien [Pd(H₂O)₂(dppomf)](OTs)₂.

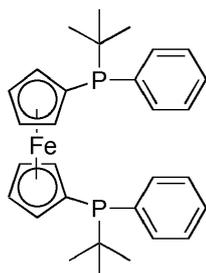
- 35 El problema técnico en el que se fundamenta la presente invención es la provisión de ligandos mejorados para reacciones de alcoxicarbonilación. Estos ligandos han de conseguir rendimientos mejorados, en particular en el caso de la reacción de olefinas de cadena larga, tales como 2-octeno o di-n-buteno. En particular, en el caso de la reacción de alcoxicarbonilación se ha de aumentar el rendimiento espacio-tiempo.

Este problema se resuelve mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1.

- 40 Sorprendentemente, se ha demostrado que el ligando de fosfina de acuerdo con la invención, 1,1'-bis-(terc.-butilfenilfosfino)-ferroceno, presenta propiedades mejoradas frente a los ligandos estructuralmente similares descritos en el documento EP 0 662 467 A1. En particular, el ligando de acuerdo con la invención alcanza mayores rendimientos en la alcoxicarbonilación de olefinas de cadena larga tales como 2-octeno y di-n-buteno.

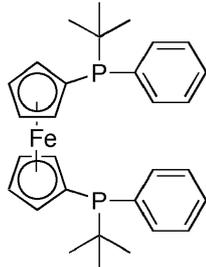
La invención se refiere a un procedimiento, que comprende las etapas de procedimiento:

- a) disposición de un compuesto etilénicamente insaturado;
- b) adición de un compuesto de acuerdo con la fórmula (1)



(1)

y un compuesto que comprende Pd,
o adición de un complejo que comprende Pd y un compuesto de acuerdo con la fórmula (1)



(1)

- 5 c) adición de un alcohol;
d) aportación de CO;
e) calentamiento de la mezcla de reacción, en donde el compuesto etilénicamente insaturado se hace reaccionar para formar un éster.

10 En este caso, las etapas a), b), c) y d) del procedimiento pueden tener lugar en una secuencia arbitraria. Habitualmente, la adición de CO tiene lugar, sin embargo, después de haber dispuesto los participantes en la reacción en las etapas a) a c). Las etapas d) y e) pueden tener lugar al mismo tiempo o sucesivamente. Además de ello, también puede aportarse CO en varias etapas, de modo que, por ejemplo, primeramente se aporta una parte del CO, luego se calienta y, a continuación, se aporta otra parte de CO.

15 Los compuestos etilénicamente insaturados empleados en el procedimiento de acuerdo con la invención como educto contienen uno o varios dobles enlaces carbono-carbono. Estos compuestos se designan también en lo que sigue como olefinas por motivos de simplificación. Los dobles enlaces pueden ser terminales o internos.

Se prefieren compuestos etilénicamente insaturados con 2 a 30 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 22 átomos de carbono, de manera particularmente preferida 2 a 12 átomos de carbono.

20 En una forma de realización, el compuesto etilénicamente insaturado comprende 4 a 30 átomos de carbono, preferiblemente 6 a 22 átomos de carbono, más preferiblemente 8 a 22 átomos de carbono, de manera particularmente preferida 8 a 12 átomos de carbono, lo más preferiblemente 8 átomos de carbono.

25 Los compuestos etilénicamente insaturados pueden contener, adicionalmente al uno o varios dobles enlaces, otros grupos funcionales. Preferiblemente, el compuesto etilénicamente insaturado comprende uno o varios grupos funcionales elegidos de grupos carboxilo, tiocarboxilo, sulfo, sulfínico, anhídrido del ácido carboxílico, imida, éster del ácido carboxílico, éster del ácido sulfónico, carbamoilo, sulfamoilo, ciano, carbonilo, carbonotioilo, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, éter, tioéter, arilo, heteroarilo o sililo y/o sustituyentes halogenados. En este caso, el compuesto etilénicamente insaturado abarca preferiblemente en total 2 a 30 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 22 átomos de carbono, de manera particularmente preferida 2 a 12 átomos de carbono.

30 En una forma de realización, el compuesto etilénicamente insaturado no contiene grupos funcionales adicionales, a excepción de dobles enlaces carbono-carbono.

En una forma de realización particularmente preferida, en el caso del compuesto etilénicamente insaturado se trata de un alqueno no funcionalizado con al menos un doble enlace y 2 a 30 átomos de carbono, preferiblemente 6 a 22 átomos de carbono, más preferiblemente 8 a 22 átomos de carbono, de manera particularmente preferida 8 a 12 átomos de carbono, lo más preferiblemente 8 átomos de carbono.

35 Compuestos etilénicamente insaturados son, por ejemplo:

eteno;
 propeno,
 olefinas C4, tales como 1-buteno, *cis*-2-buteno, *trans*-2-buteno, mezclas de *cis*- y *trans*-2-buteno, isobuteno, 3-butadieno; refinado I a III, craqueo C4
 5 olefinas C5, tales como 1-penteno, 2-penteno, 2-metil-1-buteno, 2-metil-2-buteno, 2-metil-1,3-butadieno (isopreno), 1,3-pentadieno;
 olefinas C6, tales como tetrametiletileno, 1,3-hexadieno, 1,3-ciclohexadieno;
 olefinas C7, tales como 1-metilciclohexeno, 2,4-heptadieno, norbornadieno;
 10 olefinas C8, tales como 1-octeno, 2-octeno, cicloocteno, di-*n*-buteno, di-*iso*-buteno, 1,5-ciclooctadieno, 1,7-octadieno;
 olefinas C9, tales como tripropeno;
 olefinas C10, tales como dicitopentadieno;
 undecenos;
 dodecenos;
 15 olefinas C14 internas;
 olefinas C15 a C18 internas;
 olefinas C15 a C30 internas, lineales o ramificadas, cíclicas, acíclicas o parcialmente cíclicas;
 triisobuteno, tri-*n*-buteno;
 terpenos, tales como limoneno, geraniol, farnesol, pineno, mirceno, carvon, 3-careno;
 20 compuestos con 18 átomos de carbono varias veces insaturados, tales como ácido linoleico o ácido linolénico;
 ésteres de ácidos carboxílicos insaturados, tales como ésteres vinílicos del ácido acético o propanoico, ésteres alquílicos de ácidos carboxílicos insaturados, ésteres metílico o etílico de ácido acrílico o ácido metacrílico, éster de ácido oleico éster metílico o etílico del ácido oleico, éster del ácido linoleico o linolénico;
 25 compuestos vinílicos, tales como acetato de vinilo, vinilciclohexano, estireno, alfa-metilestireno, 2-isopropenilnaftaleno;
 2-metil-2-pental, 3-pentenoato de metilo, anhídrido metacrílico.

En una variante del procedimiento, el compuesto etilénicamente insaturado se elige de propeno, 1-buteno, *cis*- y/o *trans*-2-buteno, o mezclas de los mismos.

30 En una variante del procedimiento, el compuesto etilénicamente insaturado se elige 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.

En una forma de realización preferida, el compuesto etilénicamente insaturado se elige 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.

35 En una variante, se emplea una mezcla de compuestos etilénicamente insaturados. Como mezcla en el sentido de esta invención se designa una composición que contiene al menos dos compuestos etilénicamente insaturados distintos, ascendiendo la proporción de cada uno de los compuestos etilénicamente insaturados individuales preferiblemente al menos a 5 % en peso, referido al peso total de la mezcla.

40 Preferiblemente, se emplea una mezcla de compuestos etilénicamente insaturados con en cada caso 2 a 30 átomos de carbono, preferiblemente 4 a 22 átomos de carbono, de manera particularmente preferida 6 a 12 átomos de carbono, lo más preferiblemente 8 a 10 átomos de carbono.

45 Mezclas adecuadas de compuestos etilénicamente insaturados son los denominados refinados I a III. El refinado I comprende 40 a 50 % de *iso*-buteno, 20 a 30 % de 1-buteno, 10 a 20 % de *cis*- y *trans*-2-buteno, hasta 1 % de 1,3-butadieno y 10 a 20 % de *n*-butano e isobutano. El refinado II es una parte de la fracción C₄ que resulta en el craqueo de nafta y se compone esencialmente de los isómeros *n*-buteno, isobutano y *n*-butano después de la separación de isobuteno a partir del refinado I. El refinado III es una parte de la fracción C₄ que resulta en el craqueo de nafta y se compone esencialmente de los isómeros *n*-buteno y *n*-butano.

50 Otra mezcla adecuada es di-*n*-buteno, también denominado dibuteno, DNB o DnB. Di-*n*-buteno es una mezcla de isómeros de olefinas C8 que resulta de la dimerización de mezclas a base de 1-buteno, *cis*-2-buteno y *trans*-2-buteno. Técnicamente, por norma general, corrientes de refinado II o de refinado III son sometidas a una oligomerización catalítica, en donde los butanos (*n*/*iso*) contenidos se desprenden de manera no modificada, y las olefinas contenidas se hacen reaccionar en su totalidad o en pare. Junto al di-*n*-buteno dímero, por norma general resultan también oligómeros superiores (tributeno C12, tetrabuteno C16) que son separados por destilación después de la reacción. Estos pueden emplearse asimismo como eductos.

En una variante preferida, se emplea una mezcla que comprende iso-buteno, 1-buteno, cis- y trans-2-buteno. Preferiblemente, la mezcla comprende 1-buteno, cis y trans-2-buteno.

5 La alcoxicarbonilación de acuerdo con la invención es catalizada mediante el complejo de Pd de acuerdo con la invención. El complejo de Pd puede añadirse en este caso en la etapa b) del procedimiento en forma de un complejo pre-conformado que comprende Pd y los ligandos de fosfina de acuerdo con la invención o puede formarse *in situ* a partir de un compuesto que comprende Pd y el ligando de fosfina libre. En este caso, el compuesto que comprende Pd se denomina también precursor del catalizador.

En el caso de que el catalizador se forme *in situ*, el ligando puede ser añadido en exceso, de modo que en la mezcla de reacción está presente también ligando no unido.

10 También en el caso del complejo, el cual se añade al comienzo, puede añadirse también ligando adicional, de modo que en la mezcla de reacción se presenta también ligando no unido.

15 En una variante, el compuesto que comprende Pd se elige de dicloruro de paladio (PdCl_2), acetilacetato de paladio(II) [$\text{Pd}(\text{acac})_2$], acetato de paladio(II) [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$], dicloro(1,5-ciclooctadieno)paladio(II) [$\text{Pd}(\text{cod})_2\text{Cl}_2$], bis(dibencilideno)acetona)paladio [($\text{Pd}(\text{dba})_2$), bis(acetonitrilo)dicloropaladio(II) [$\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$], dicloruro de (cinamil)paladio [$\text{Pd}(\text{cinamil})\text{Cl}_2$].

Preferiblemente, en el caso del compuesto que comprende Pd se trata de PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{acac})_2$ o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Particularmente adecuado es $\text{Pd}(\text{acac})_2$.

El alcohol en la etapa c) del procedimiento puede ser ramificado o lineal, cíclico, alicíclico, parcialmente cíclico o alifático y representa, en particular, un alcohol C_1 a C_{30} . Pueden utilizarse monoalcoholes o polialcoholes.

20 El alcohol en la etapa c) del procedimiento comprende preferiblemente 1 a 30 átomos de carbono, de preferencia 1 a 22 átomos de carbono, de manera particularmente preferida 1 a 12 átomos de carbono. En este caso, se puede tratar de un monoalcohol o de un polialcohol.

25 El alcohol puede contener, adicionalmente al uno o varios grupos hidroxilo, otros grupos funcionales. Preferiblemente, el alcohol puede contener adicionalmente uno o varios grupos funcionales elegidos de grupos carboxilo, tiocarboxilo, sulfo, sulfínico, anhídrido del ácido carboxílico, imida, éster del ácido carboxílico, éster del ácido sulfónico, carbamoilo, sulfamoilo, ciano, carbonilo, carbonotioilo, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, éter, tioéter, arilo, heteroarilo o sililo, y/o sustituyentes halogenados.

En una forma de realización, el alcohol no comprende grupos funcionales adicionales, a excepción de grupos hidroxilo.

30 El alcohol puede contener grupos insaturados y aromáticos. Preferiblemente, se trata, sin embargo, de un alcohol alifático.

Como alcohol alifático se designa en el marco de esta invención un alcohol que no comprende grupos aromáticos, es decir, por ejemplo, un alcohol, alqueno o alquino.

35 En una forma de realización, en el caso del alcohol se trata de un alcohol con uno o varios grupos hidroxilo y 1 a 30 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 22 átomos de carbono, de manera particularmente preferida 1 a 12 átomos de carbono, lo más preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono.

En una variante del procedimiento, el alcohol en la etapa c) del procedimiento se elige del grupo de los monoalcoholes.

40 En una variante del procedimiento, el alcohol en la etapa c) del procedimiento se elige 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 preferida, el alcohol en la etapa c) del procedimiento se elige de metanol, etano, 1-propanol, 1-butanol, 1-pentanol, 1-hexanol, 2-propanol, terc.-butanol, 3-pentanol, ciclohexanol, fenol o mezclas de los mismos.

En una variante del procedimiento, el alcohol en la etapa c) del procedimiento se elige del grupo de los polialcoholes.

45 En una variante del procedimiento, el alcohol en la etapa c) del procedimiento se elige de: dioles, trioles, tetraoles.

ES 2 711 749 T3

- En una variante del procedimiento, el alcohol en la etapa c) del procedimiento se elige de: ciclohexan-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, pirocatequina, resorcina e hidroxihidroquinona.
- 5 En una variante del procedimiento, el alcohol en la etapa c) del procedimiento se elige de: sacarosa, fructosa, manosa, sorbosa, galactosa y glucosa.
- En una variante preferida del procedimiento, el alcohol en la etapa c) del procedimiento se elige de metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-pentanol, 1-hexanol.
- En una variante particularmente preferida del procedimiento, el alcohol en la etapa c) del procedimiento se elige de: metanol, etanol.
- 10 En una variante particularmente preferida del procedimiento, el alcohol en la etapa c) del procedimiento es metanol.
- En una variante del procedimiento, el alcohol en la etapa c) del procedimiento se emplea en exceso.
- En una variante del procedimiento, el alcohol en la etapa c) del procedimiento se emplea al mismo tiempo como disolvente.
- 15 En una variante del procedimiento, se utiliza un disolvente adicional elegido de: tolueno, xileno, tetrahidrofurano (THF) o cloruro de metileno (CH_2Cl_2).
- CO se aporta en la etapa d) preferiblemente en el caso de una presión parcial de CO entre 0,1 y 10 MPa (1 a 100 bar), preferiblemente entre 1 y 8 MPa (10 a 80 bar), de manera particularmente preferida entre 2 y 4 MPa (20 a 40 bar).
- 20 La mezcla de reacción se calienta en la etapa e) del procedimiento de acuerdo con la invención preferiblemente a una temperatura entre 10 °C y 180 °C, preferiblemente entre 20 y 160 °C, de manera particularmente preferida entre 40 y 120 °C con el fin de hacer reaccionar el compuesto etilénicamente insaturado para dar un éster.
- La relación molar del compuesto etilénicamente insaturado dispuesto en la etapa a) al añadido en la etapa c) oscila preferiblemente entre 1:1 y 1:20, preferiblemente entre 1:2 y 1:10, de manera particularmente preferida entre 1:3 y 1:4.
- 25 La relación en masa de Pd al compuesto etilénicamente insaturado dispuesto en la etapa a) oscila preferiblemente entre 0,001 y 0,5 % en peso, preferiblemente entre 0,01 y 0,1 % en peso, de manera particularmente preferida entre 0,01 y 0,05 % en peso.
- La relación molar del ligando de fosfina de acuerdo con la invención a Pd oscila preferiblemente entre 0,1:1 y 400:1, preferiblemente entre 0,5:1 y 400:1, de manera particularmente preferida entre 1:1 y 100:1, lo más preferiblemente entre 2:1 y 50:1
- 30 Preferiblemente, el procedimiento se lleva a cabo bajo la adición de un ácido. En una variante, el procedimiento comprende, por lo tanto, adicionalmente la etapa c'): adición de un ácido a la mezcla de reacción. En este caso, se puede tratar preferiblemente de un ácido de Brønsted o de un ácido de Lewis.
- 35 Ácidos de Brønsted adecuados tienen preferiblemente una fuerza del ácido de $\text{pK}_s \leq 5$, preferiblemente una fuerza del ácido de $\text{pK}_s \leq 3$. La fuerza del ácido pK_s indicada se refiere al valor pK_s determinado en condiciones normales (25 °C, 1,0132 bar). En el caso de un ácido de múltiples protones, la fuerza del ácido pK_s en el marco de esta invención se refiere al valor pK_s de la primera etapa de protólisis.
- Preferiblemente, el ácido no es un ácido carboxílico.
- 40 Ácidos de Brønsted adecuados son, por ejemplo, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metilfosfónico y ácidos sulfónicos. Preferiblemente, en el caso del ácido se trata de ácido sulfúrico o de un ácido sulfónico. Ácidos sulfónicos adecuados son, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido terc.-butanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico (PTSA), ácido 2-hidroxiopropan-2-sulfónico, ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico y ácido dodecilsulfónico. Ácidos particularmente preferidos son ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y ácido p-toluensulfónico.
- 45 Como ácido de Lewis puede emplearse, por ejemplo, triflato de aluminio.

En una forma de realización, la cantidad de ácido añadido en la etapa c') asciende a 0,3 hasta 40 % en moles, preferiblemente a 0,4 hasta 15 % en moles, de manera particularmente preferida a 0,5 hasta 5 % en moles, lo más preferiblemente a 0,6 hasta 3 % en moles, referido a la cantidad de sustancia del compuesto etilénicamente insaturado empleado en la etapa a).

5 Ejemplos

Los siguientes Ejemplos explican la invención

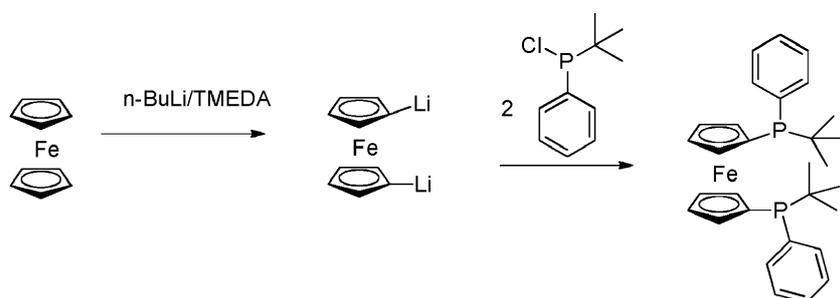
Prescripciones de trabajo generales

10 Todas las preparaciones que siguen se llevaron a cabo con técnica estándar de Schlenk bajo gas protector. Los disolventes se secaron antes del uso a través de agentes de secados adecuados (Purification of Laboratory Chemicals, W. L. F. Amarego (Autor), Christina Chai (Autor) Buitenworth Heinemann (Elsevier), 6ª edición, Oxford 2009).

15 Tricloruro de fósforo (Aldrich) se destiló bajo argón antes del empleo. Todos los trabajos preparativos tuvieron lugar en recipientes caldeados. La caracterización de los productos tuvo lugar mediante espectroscopía de RMN. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en ppm. La referencia de las señales de ^{31}P -RMN tuvo lugar de acuerdo con: $\text{SR}_{31\text{P}} = \text{SR}_{1\text{H}} * (\text{BF}_{31\text{P}} / \text{BF}_{1\text{H}}) = \text{SR}_{1\text{H}} * 0,4048$. (Robin K. Harris, Edwin D. Becker, Sonia M. Cabral de Menezes, Robin Goodfellow y 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 y Kurt W. Zilm, Pure Appl. Chem., 2008, 80, 59-84).

20 La toma de espectros de resonancia nuclear tuvo lugar en aparatos Bruker Avance 300 o bien Bruker Avance 400, el análisis por cromatografía de gases en Agilent GC 7890 A, 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.

Preparación de 1,1'-bis-(terc.-butilfenilfosfino)ferroceno



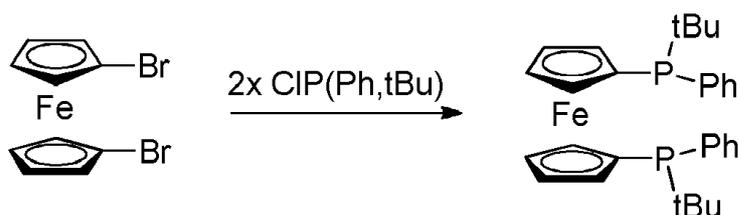
Esquema 2: Síntesis de 1,1'-bis(terc.-butilfenilfosfino)-ferroceno

25 En un matraz de tres bocas de 250 ml se disolvieron 3 g de ferroceno bajo argón en 70 ml de heptano. Se añadieron 5,3 ml de tetrametilendiamina (TMEDA) y a continuación 22 ml de butil-litio 1,6 N en hexano. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 24 horas y, a continuación, se retiró el disolvente sobrenadante. El residuo se mezcló con 70 ml de heptano. En 20 ml de heptano se disolvieron 6,1 ml de cloro-terc.-butilfenilfosfina, y esta solución se añadió gota a la solución en el matraz de tres bocas. La mezcla de reacción se calentó durante 1 hora, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se trató en condiciones acuosas. La fase orgánica se concentró a sequedad. El producto se cristalizó en metanol caliente y se filtró. El rendimiento ascendió a 4 g.

30 ^{31}P RMN (CD_2Cl_2 , 121 MHz), s 8,1 ppm
 ^1H RMN (CD_2Cl_2 , 300 MHz), 7,65-7,55 m (4 H), 7,35-7,25 m (6 H), 4,2-4,15 m (1 H), 4,2-4,15 m (1 H), 4,15-4,0 m (1 H), 4,0-3,95 m (2 H), 3,9-3,85 m (3 H), 0,8 d J = 12, 4 Hz, (18 H)

35 ^{13}C (CD_2Cl_2 , 75 MHz), 137,7 d, J = 14 Hz, 137,4 d, J = 12,4 Hz, 136,1 d, J = 1,9 Hz, 135,8 d, J = 1,5 Hz, 129,3 d, J = 4,2 Hz, 127,9 d, J = 9 Hz, 77,6 d, J = 33,9 Hz, 77,0 d = 31,8 Hz, 75,1 d, J = 16,8 Hz, 72,9 s, 72,8 s, 72,6 s, 72-71,8 m, 31-30,8 m, 28,2 d, J = 14,8 Hz

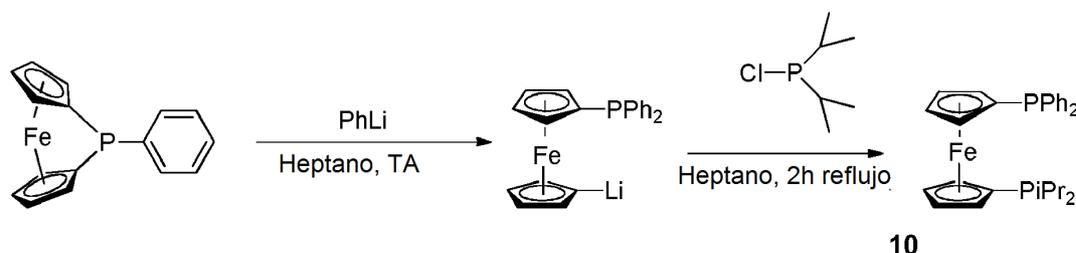
Vía de síntesis alternativa para dar el compuesto 1



Esquema 3: Síntesis de 1,1'-bis-(terc.-butilfenilfosfino)-ferroceno

1,1'-dibromoferroceno (5,22 g, 15,2 mmol) se dispusieron en 50 mL de THF. A -60 °C se añadió entonces gota a gota, en el espacio de aprox. 15 min, una solución de butil-litio (9,5 mL, 15,2 mmol, 1,6 M en hexano). A continuación, la solución de reacción se continuó agitando durante aprox. 15 min y en este caso se calentó ligeramente (-30 °C). Después, se enfrió de nuevo a -60 °C, en el espacio de otros aprox. 15 min se añadió una solución de cloro-terc.-butil-fenil-fosfina (3,05 g, 15,2 mmol, en 10 mL de THF) y, a continuación, se calentó a temperatura ambiente. Esto se repitió una vez. Después de la reacción, el disolvente se separó y se reemplazó por dietiléter (50 mL). Luego se lavó dos veces con 25 mL de H₂O y se secó sobre MgSO₄. Mediante la concentración resultó un precipitado de color orín que se lavó con dietiléter frío. Se pudieron obtener 7,28 g (71 %) de producto. Analítica, véase el ensayo precedente.

Preparación de 1-(difenilfosfino)-1'-(di-isopropilfosfino)-ferroceno (compuesto comparativo)



Esquema 4: Síntesis de 1-(difenilfosfino)-1'-(di-isopropilfosfino)-ferroceno

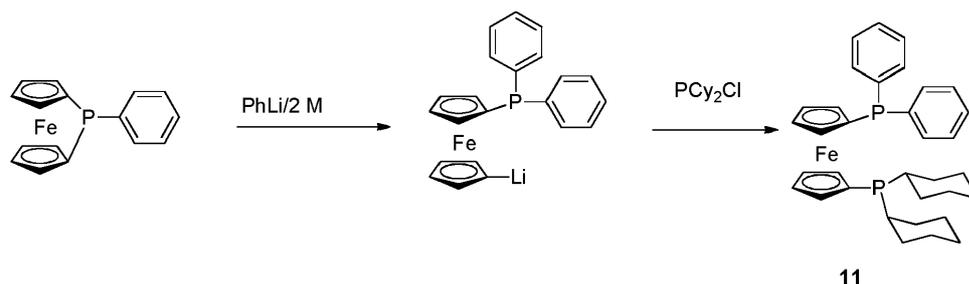
En un matraz redondo de 50 mL con núcleo agitador magnético y suplemento de nitrógeno se dispusieron 1,13 mmol (565 μl) de fenil-litio (PhLi) y lentamente se añadió gota a gota, a través de una bomba de jeringa, una solución a base de 1,03 mmol (300 mg) de fosfano cíclico en 20 ml de heptano. La sal de Li se lava dos veces con heptano y se mezcla con 6 ml de heptano. A la suspensión se añade gota a gota, a temperatura ambiente, una solución de heptano de 0,8 eq. (0,824 mmol, 131 μl) de ClP/Pr₂ en 7 ml de heptano. La suspensión rojo parduzca apenas se descolora. Después de agitar durante 20 min, la suspensión se calienta a reflujo durante 1,5 horas. El sólido se aclara algo. El disolvente se separa por completo y el residuo pardo-rojizo se recoge en H₂O y éter. La fase org. se lava dos veces con H₂O y se seca sobre Na₂SO₄. De la fase en éter se toma un espectro de ³¹P. El espectro muestra dos singletes. La clorofosfina se ha consumido por completo. La fase en éter se lleva a sequedad y se obtienen 300 mg (rendimiento: 61%) de un aceite pardo amarillento que se disuelve en MeOH en el baño de agua a 65 °C. La solución se dispone durante la noche en el refrigerador (-78 °C). Resultan 76 mg de un aceite pardo-amarillento que se examina por espectroscopía de RMN.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,23 (m, 10H, Ph), 4,36 (m, 2H, Cp), 4,21 (m, 2H, Cp), 3,4,24 (m, 4H, Cp), 1,88 (m, 2H, iPr), 1,15-0,96 (m, 12H, iPr).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 139,9 (J = 9,8 Hz, Ph), 133,4 (J = 19,2 Hz, Ph), 128,4, 128,1, 128,0 (Ph), 77,1, 76,8, 76,2, 76,1 (Cp), 73,5 (J = 14,5 Hz, Cp), 72,8 (J = 2,9 Hz, Cp), 71,9 (J = 10,5 Hz, Cp), 72,1 (Cp), 23,3 (J = 11,0 Hz, iPr), 20,1, 20,0, 19,9, 19,8 (iPr).

³¹P RMN (121 MHz, C₆D₆) δ = 0,88 y -16.62

Preparación de 1-(difenilfosfino)-1'-(dicrohexilfosfino)-ferroceno (compuesto comparativo)



Esquema 5: Síntesis de 1-(difenilfosfino)-1'-(diciclohexilfosfino)-ferroceno

Tanda de productos químicos: 0,6 ml de fenil-litio 2M / THF, 0,25 ml de clorodiciclohexilfosfina, 50 ml de heptano, 20 ml de THF, 30 ml de dietiléter, 20 ml de metanol

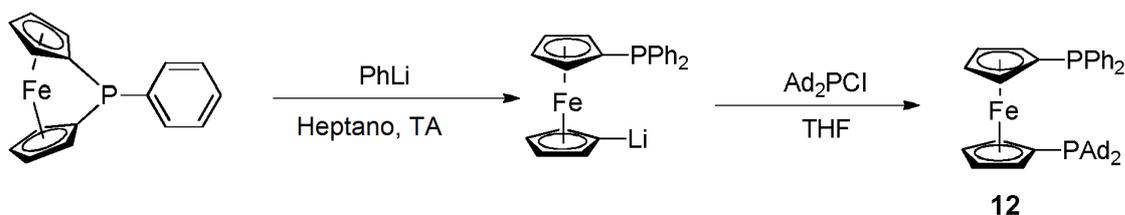
- 5 La sustancia de partida se disolvió en 30 ml de heptano en un matraz de Schlenk de 100 ml. En un matraz de tres bocas de 100 ml se dispuso el fenil-litio. La solución se añade entonces lentamente gota a gota al fenil-litio y después se deja reposar durante 1 hora. La solución de reacción se concentra entonces hasta aproximadamente 15 ml. Luego se deja reposar durante 30 min. El líquido sobrenadante se retira. Al residuo se añaden 20 ml de heptano. El PCy₂Cl se disuelve en 20 ml de THF y se añade en el espacio de media hora. La solución de reacción se hierve entonces durante 1 h a reflujo. La solución de reacción se enfría entonces a temperatura ambiente y se realiza un cambio de disolvente en dietiléter. Luego se elabora en condiciones acuosas. El Et₂O se retira. El residuo se disuelve en metanol caliente. La solución todavía caliente se filtra. En estado frío resulta un precipitado amarillo. El rendimiento asciende a 300 mg.

³¹P(CDCl₃, 121 MHz), -7,2 s, -16,8 s

- 15 ¹³C(75 MHz, CDCl₃), 133,4 (d, J = 19,3 Hz), 128,5 s, 128,2 (d, J = 6,8 Hz), 73,6 (d, J = 14,4 Hz), 72,9 (d, J = 4,9 Hz), 72,3 (d, J = 10,5 Hz), 71,2 s ancho, 69,1 s, 33,5 (d, J = 11,5 Hz), 30,4 (d, J = 4,9 Hz), 30,2 (d, J = 10,2 Hz), 27,4 (dd), 26,4 s

¹H (300 MHz, CDCl₃), 7,3-7,2 m (10 H), 4,2 (t, J = 1,7 Hz, 2H), 4,13 t, J = 1,7 Hz, 2H), 3,98 (quint, J = 1,8 Hz, 4H), 1,8-1,5 (m, 11H), 1,8-1,2 m, 11 H)

- 20 Preparación de 1-(difenilfosfino)-1'-(diadamantilfosfino)-ferroceno (compuesto comparativo)



Esquema 6: Síntesis de 1-(difenilfosfino)-1'-(diadamantilfosfino)-ferroceno (Ad: adamantilo)

- 25 En un matraz redondo de 100 ml con núcleo agitador magnético y suplemento de nitrógeno se disponen 565 µl (1,13 mmol, 1,1 eq.) de PhLi (2 M). En el espacio de 2 horas se añade gota a gota con una bomba de jeringa (0,1 factor 10, jeringa de 10 ml) una solución a base de 300 mg (1,03 mmol) de fosfina puenteada y 20 ml de heptano. Después de la adición de 1/3 de solución, precipita un sólido naranja. Después de la adición gota a gota, se continúa agitando todavía durante una hora. La solución oscura se decanta y se lava dos veces, en cada caso con 6 ml de heptano. Al sólido naranja se añaden 6 ml de heptano y se añade gota a gota a la suspensión a 0 °C la clorofosfina (1,1 eq.), disuelta en 7 ml de THF. Durante la noche se deja calentar la solución a temperatura ambiente con agitación. La suspensión ha pasado a ser una solución naranja-rojiza transparente. Después de la adición de 200 µl de agua, la solución se lleva a sequedad y el residuo se recoge en éter y agua. La fase acuosa es fuertemente alcalina (papel de pH). Después del lavado de la fase orgánica roja se lava dos veces con agua y se seca sobre Na₂SO₄. Después de retirar el éter, queda un sólido naranja.

- 35 Para completar la reacción se calentó durante 2 horas a reflujo. La cantidad de Ad₂PCl se redujo de 1,1 eq. a 1,0 eq. Conforme a ³¹P-RMN ya no ha reaccionado más a pesar del reflujo. Después de la integración de las señales de

fósforo se obtuvo 50 % en moles de producto deseado, 28 % en moles de Ad_2PCl y presumiblemente 13 % en moles de monoproducto. De la solución han precipitado cristales rojos (rendimiento de cristales rojos 160 mg). Se trata del producto diana deseado.

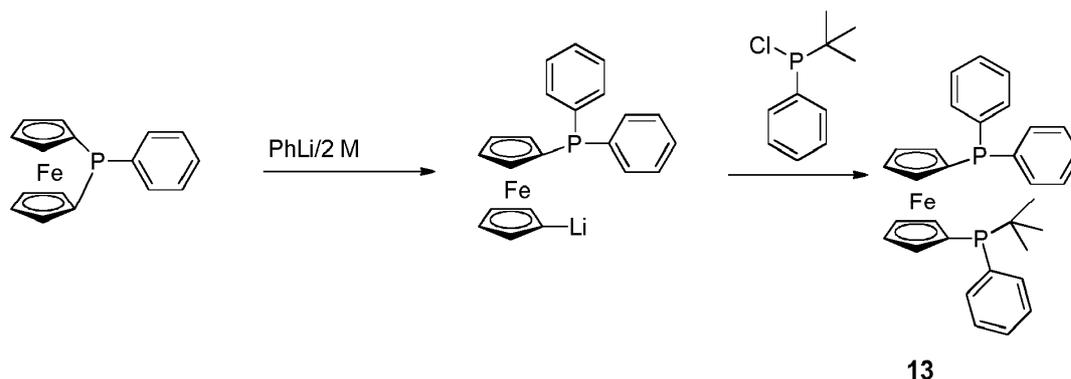
^{31}P RMN $\delta = 26,0, -17,0$;

5 ESI: $\text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{FeP}_2$: calc. 671,26542, encontrado 671,2664

^1H RMN (300 MHz, C_6D_6) δ 7,31-7,13 (m, 10H, Ph), 4,28 (m, 2H, Cp), 4,19 (m, 2H, Cp), 4,01 (m, 2H, Cp), 3,99 (m, 2H, Cp), 1,94-1,61 (m, 18H, Ad), 1,54 (m, 12H, Ad).

^{31}P RMN (121 MHz, C_6D_6) $\delta = 26,04$ y $-17,00$.

Preparación de 1-(difenilfosfino)-1'-(terc.-butilfenilfosfino)-ferroceno (compuesto comparativo)



10

Esquema 7: Síntesis de 1-(difenilfosfino)-1'-(terc.-butilfenilfosfino)-ferroceno

Tanda de productos químicos:

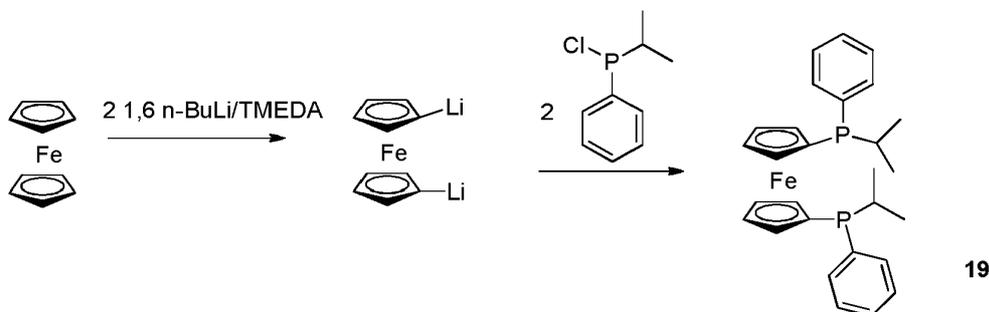
0,53 ml de fenil-litio 2 M / THF, 0,19 ml de terc.-butilcloro(fenil)fosfina, 50 ml de heptano, 20 ml de THF, 30 ml de dietiléter, 20 ml de metanol

15 La sustancia de partida se disolvió en 30 ml de heptano en un matraz de Schlenk de 100 ml. En un matraz de tres bocas de 100 ml se dispuso el fenil-litio. La solución se añadió lentamente gota a gota a -70°C al fenil-litio y después se dejó reposar durante 1 hora. La solución de reacción se concentró entonces hasta aproximadamente 15 ml. Luego se deja reposar durante 30 min. El líquido sobrenadante se retira. Al residuo se añaden 20 ml de heptano. La terc.-butilcloro(fenil)fosfina se disuelve en 20 ml de THF y se añade en el espacio de media hora. La solución de reacción se hierve entonces a reflujo durante 1 h. La solución de reacción se enfría entonces a temperatura ambiente y se efectúa un cambio de disolvente en dietiléter. Luego se elabora en condiciones acuosas. El Et_2O se retira. El residuo se disuelve en metanol caliente. La solución todavía caliente se filtra. Resulta en estado frío un precipitado amarillo.

20

^{31}P (CDCl_3 (121 MHz)) 8,1 s, $-16,8$ s

25 Preparación de 1,1'-bis-(iso-propilfenilfosfino)-ferroceno (compuesto comparativo)



Esquema 8: Síntesis de 1,1'-bis-(iso-propilfenilfosfino)-ferroceno

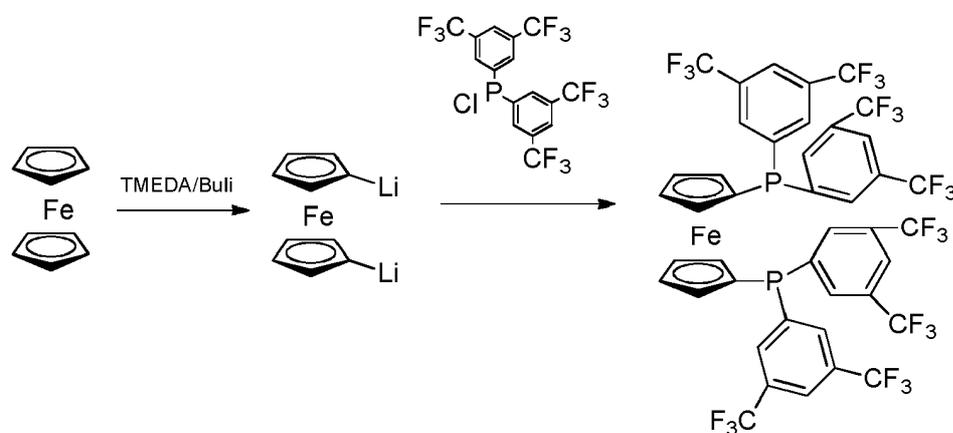
0,93 g de ferroceno se disuelven en 50 ml de heptano absoluto en un matraz de tres bocas de 100 ml, provisto de un termómetro, agitador magnético y refrigerador de reflujo. Se añaden mediante jeringa a temperatura ambiente 1,3 g de TMEDA (1,6 ml) y 7,5 ml de 1,6 n-BuLi/hexano. La solución se deja reposar durante 5 horas. Resultan grandes cristales naranja-pardos del ferroceno diluido. La solución sobrenadante se retira mediante una jeringa. Y se añade 20 ml de heptano absoluto. A continuación, la clorofosfina se añade gota a gota disuelta en 10 ml de heptano. Se calienta durante una hora a reflujo. Después del enfriamiento, la fase orgánica se lava tres veces con en cada caso 10 ml de agua desgasificada. Se concentra a sequedad y se añaden 10 ml de dietiléter. Esta solución se filtra con dietiléter como disolvente a través de 10 cm de gel de sílice 60, bajo argón, se concentra a sequedad y en un poco de metanol caliente cristaliza el producto diana en un rendimiento de aprox. 50% no optimizado

^{31}P (121 MHz, CDCl_3), - 7,8 s, - 8,15 s,

^{13}C (75 MHz, CDCl_3); 137,77, (d, J = 12 Hz), 137,4 (d, J = 11,3 Hz), 134,2 (d, J = 20,3 Hz), 129,1 s, 128,1 (d, J = 7,5 Hz), 77,4 (d, J = 11,3 Hz), 75,0 (d, J = 26,2 Hz), 74,0 (d, J = 22,3 Hz), 72,1 s ancho, 71,9-71,5 m, 71,1 s, 69,0 s, 27,6 (d, J = 10 Hz), 27,55 8d, J = 10 Hz), 20,3-19,9 m

^1H (300 MHz, CDCl_3): 7,52-7,44 (m, 4H), 7,33-7,23 (m, 6H), 4,23 (sept, J = 1,2 Hz, 1H), 4,1-4,0 (m, 4 H), 3,93-3,9 (m, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 2,1-1,9 (m, 2 H), 0,99 (d, J = 7 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 7 Hz, 3 H), 0,83-0,7 (m, 6H)

Preparación de 1,1'-bis-(di-(1,4-di-trifluorometil-fenil)-fosfino)-ferroceno (compuesto comparativo)



Esquema 9: Síntesis de 1,1'-bis-(di-(1,4-di-trifluorometil-fenil)-fosfino)-ferroceno

Tanda de productos químicos: 0,3 g de ferroceno, 0,61 ml de TMEDA, 2,45 ml de butil-litio, 1,75 ml de PClR_2

El ferroceno se disuelve en 15 ml de heptano en el matraz de tres bocas de 100 ml. Luego se añade TMEDA. El butil-litio se añade igualmente después de la adición de TMEDA. El matraz de 100 ml con la mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 h. Después de las 24 h se retira el disolvente sobrenadante. Al residuo se añaden entonces 20 ml de heptano. Primeramente se disuelve PClR_2 en 10 ml de heptano. Este se añade luego gota a gota al matraz. La reacción se calienta entonces durante 30 min a 70 °C. Después se enfría a temperatura ambiente y se trata en condiciones acuosas. La fase orgánica se concentra a sequedad y luego se cristaliza en metanol caliente. Rendimiento: 850 mg

Analítica:

^{31}P (CD_2Cl_2 ; 121 MHz), -14,7 s,

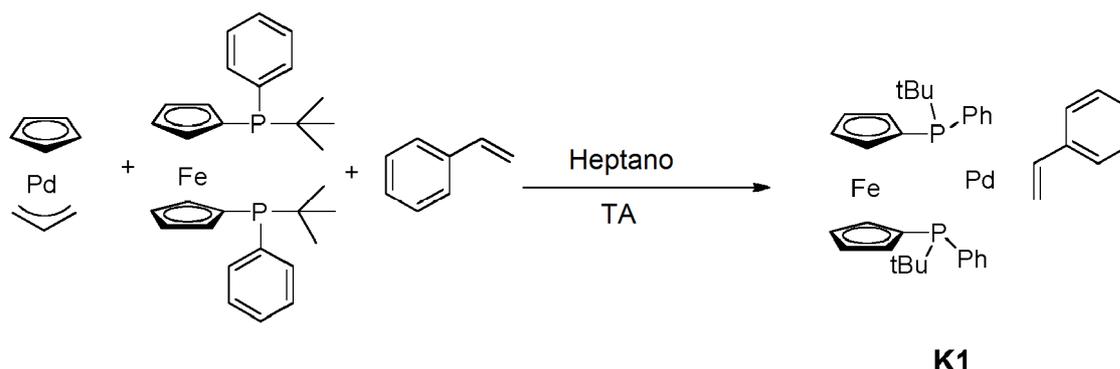
HRMS calculado para 1129,00242, encontrado: 1129,00236

MS EI 70 eV) M/z (%), 1098 (M+, 17) 930 (63), 670(81), 473(100), 319(9,88) 261(16), 195(71), 97 (13), 69(23)

Otros compuestos comparativos

Los compuestos comparativos 1-(di-terc.-butilfosfino)-1'-(difenilfosfino)-ferroceno y 1,2-bis-(di-terc.-butil-fosfino-metil)-benceno utilizados en lo que sigue están comercialmente disponibles.

Preparación de $[\text{Pd}((\text{Cp}_2\text{Fe})1,1'-(\text{PPh}(t\text{-butil}))_2)(\eta^2\text{-estireno})]$ (fenil- η^2 -eteno) (complejo K1)

Esquema 10: Síntesis del complejo **K1**

109,6 mg (0,517 mmol) de $(\eta^3\text{-alil})\text{-}(\eta^5\text{-ciclopentadienil})\text{paladio}$ se disuelven en aprox. 10 ml de heptano y se filtra sobre Celite. A la solución roja oscura transparente se añaden gota a gota 250,8 mg (0,486 mmol) de ligando de ferroceno - disuelto en 10 ml de heptano - junto con 55,8 μl (0,486 mmol) de estireno a temperatura ambiente. La solución roja oscura se clarea después de algunos minutos de agitación. Al cabo de una hora se funde una muestra de RMN y toma una ^{31}P RMN. El ligando ha reaccionado por completo. La solución se continúa agitando durante cuatro horas y luego se guarda a $-28\text{ }^\circ\text{C}$. No se forman cristales. La solución de reacción se concentra entonces fuertemente en alto vacío y precipita un sólido amarillo. Para completar la reacción, la suspensión se dispone durante una noche a $-28\text{ }^\circ\text{C}$ en el congelador. La solución remanente se decanta y el sólido amarillo se lava tres veces con heptano y se seca en la bomba de aceite. Rendimiento: 40-60%. El espectro de fósforo muestra dos señales grandes que en cada caso se disocian fácilmente en dupletes, y dos señales más anchas.

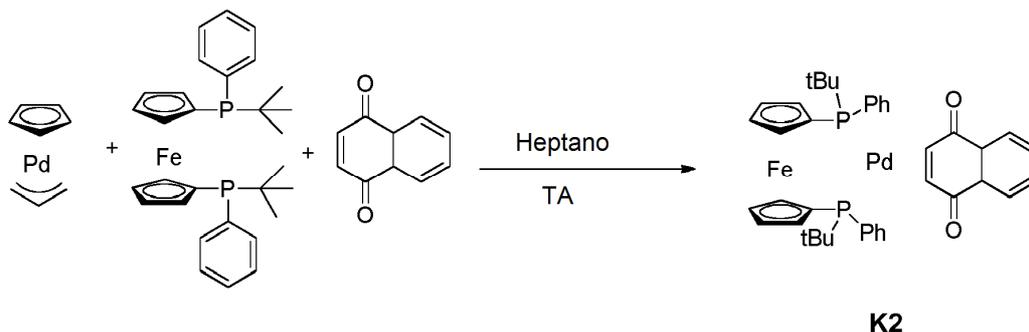
^1H RMN (300 MHz, C_6D_6) δ 8,53-6,71 (m, 10H, Ph), 5,03-3,27 (m, 8H, Cp), 1,47-1,04 (m, 18H, tBu).

^{31}P RMN (121 MHz, C_6D_6) δ = 44,91 (d, $J = 20,3$ Hz), 41,27 (d, $J = 20,3$ Hz), 44,01 (ancho), 39,89 (ancho).

Las señales de fósforo apuntan a que, en virtud de ligandos diastereoisómeros, también han resultado complejos diastereoisómeros.

Preparación de $[\text{Pd}((\text{Cp}_2\text{Fe})1,1'\text{-}(\text{PPh}(\text{t}\text{-butil}))_2)(\eta^2\text{-naftoquinona})]$ (complejo **K2**)

Para la síntesis del complejo se empleó naftoquinona con el fin de obtener un buen complejo a cristalizar.

Esquema 11: Síntesis del complejo **K2**

Lo importante en el caso de esta reacción es que se suprime la naftoquinona antes de la reacción ($100\text{ }^\circ\text{C}$ y $1\cdot 10^{-3}$ mbar). Naftoquinona sublimada es un sólido cristalino amarillo. 109,6 mg (0,516 mmol) de precursor de paladio (véase el Esquema 11) se disuelven en 10 ml de heptano y se filtran sobre Celite en un matraz redondo de 25 ml. A la solución rojo oscura transparente se añaden gota a gota a temperatura ambiente 250,8 mg (0,487 mmol) de ligando de ferroceno y 76,86 mg (0,485 mmol, 1,1 eq.) de naftoquinona recién sublimada (disuelta en 15 ml de heptano). La solución con ligando y naftoquinona es transparente y de color naranja. Para la disolución completa de la naftoquinona, la solución se ha de calentar hasta $60\text{ }^\circ\text{C}$ con el baño de agua (eventualmente, conseguir la

disolución completa con el baño de ultrasonidos). La solución de reacción se clarifica y precipita un sólido rojo parduzco. Se deja agitar durante la noche. Después de la deposición, se decanta la solución, y el sólido rojo parduzco se lava dos veces con heptano. Después del secado en vacío se obtiene un sólido rojo parduzco (50 - 70 %).

- 5 Se trata de una mezcla de isómeros que en el ^{31}P -RMN muestra 6 señales de fósforo diferentes y apunta a 3 complejos diastereoisómeros.

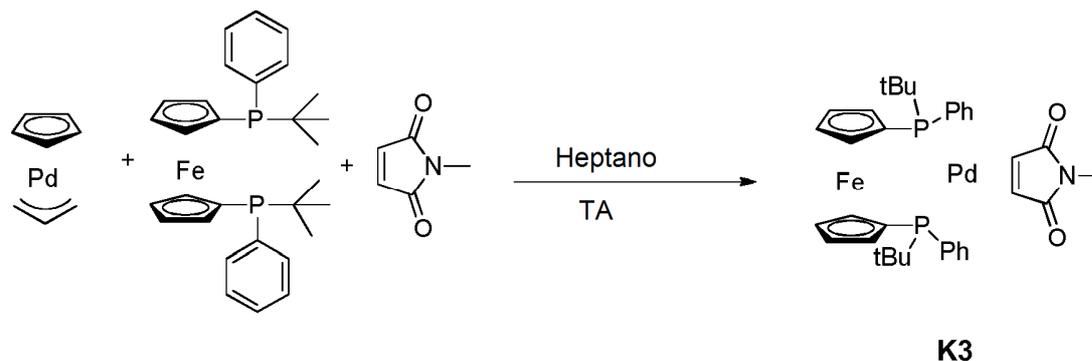
^1H RMN (300 MHz, C_6D_6) δ 8,40-8,27 (m, 1,5H, CH arom), 8,17 (m, 0,5H, CH arom), 8,09-87,99 (m, 1H, CH arom), 7,69-7,59 (m, 1H, CH arom), 7,49 (m, 1H, CH arom), 7,30-7,12 (m, 7H, CH arom), 7,08 (m, 1H, CH arom), 6,94-6,66 (m, 3H, CH arom), 5,21-4,98 (m, 2H, CH vinilo), 4,34 (m, 0,5H, Cp), 4,10 (m, 1H, Cp), 4,02 (m, 1H, Cp), 3,95 (m, 0,5H, Cp), 3,90-3,81 (m, 1H, Cp), 3,79 (m, 0,5H, Cp), 3,75 (m, 1H, Cp), 3,66 (m, 0,5H, Cp), 3,60 (m, 1H, Cp), 3,48 (m, 1H, Cp), 1,26-1,06 (m, 18H, tBu).

^{31}P NMR (121 MHz, C_6D_6) δ = 50,89 (d, Hz, J = 25,8 Hz), 47,37 (d, Hz, J = 25,8 Hz), 49,58 (s), 46,73 (s).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{FeO}_2\text{P}_2\text{Pd}$: C, 61,67; H, 5,43; P, 7,95. Encontrado: C, 61,36; H, 5,56; P, 7,65.

- 15 Preparación de $[\text{Pd}((\text{Cp}_2\text{Fe})_1,1'(\text{PPh}(t\text{-butil}))_2)(\eta^2\text{-N-metilmaleinimida})]$ (complejo K3)

Igualmente, el complejo de paladio se puede preparar también con N-metilmaleinimida:



Esquema 12: Síntesis de complejo **K3**

- 20 Lo importante en el caso de esta reacción es que la maleinimida se sublima previamente (a 100 °C y $1 \cdot 10^{-3}$ mbar). N-metilmaleinimida sublimada es un sólido cristalino blanco. Análogamente a la síntesis con naftoquinona (véase el ensayo 50) se obtienen 287 mg (80%) de producto en forma de un sólido amarillo que se puede cristalizar fácilmente como sigue:

- 25 42 mg de complejo **K3** se disuelven en 1-2 ml de tolueno. A la solución amarilla transparente se añaden 6 ml de heptano. La solución no se vuelve turbia. Se reduce el volumen en un tercio y precipita un sólido amarillo. De nuevo se añade algo de tolueno y se calienta a 60 °C en el baño de agua. La solución casi transparente se filtra sobre Celite, y el filtrado amarillo transparente se dispone a 3 °C en el refrigerador. Al cabo de 4 días se han formado cristales amarillo-pardos, susceptibles de examen a rayos X.

- 30 ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6) δ 8,07 (m, 1H, CH arom), 7,98 (m, 1H, CH arom), 7,64-7,53 (m, 2H, CH arom), 7,23-7,12 (m, 3H, CH arom), 6,98 (m, 3H, CH arom), 4,49-4,36 (m, 2H, Cp o vinilo), 4,36-4,28 (m, 1H, Cp o vinilo), 4,10 (m, 0,5H, Cp o vinilo), 4,08-4,00 (m, 2H, Cp o vinilo), 3,88-3,81 (m, 2H, Cp o vinilo), 3,75 (m, 1,5H, Cp o vinilo), 3,59 (m, 1H, Cp o vinilo), 3,13 (s, 1H, CH_3), 3,05 (s, 1,5H, CH_3), 2,99 (s, 0,5H, CH_3), 1,33-1,16 (m, 18H, tBu).

^{31}P RMN (161 MHz, C_6D_6) δ = 48,83 (d, Hz, J = 17,4 Hz), 47,8 (d, Hz, J = 17,4 Hz), 47,23 (s), 46,54 (s).

HRMS (ESI) m/z^+ calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{FeNO}_2\text{P}_2\text{Pd}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 754,09044.

- 35 Se trata de una mezcla de isómeros que en la ^{31}P RMN muestra 6 señales de fósforo diferentes y apunta a 3 complejos diastereoisómeros.

La estructura del cristal se compone de dos complejos diastereoisómeros.

Experimentos a alta presión

Sustancias de partida:

Metanol (MeOH)

5 Di-n-buteno es una mezcla de isómeros de olefinas C8 que resulta a partir de la dimerización de mezclas a base de 1-buteno, cis-2-buteno y trans-2-buteno. Técnicamente se someten por norma general corrientes de refinado II o refinado III a una oligomerización catalítica, en donde los butanos (n/iso) contenidos se desprenden de manera no modificada y las olefinas contenidas han reaccionado totalmente o en parte. Junto al di-n-buteno dímero, se forman por norma general también oligómeros superiores (tributeno C12, tetrabuteno C16) que se separan por destilación después de la reacción.

10 Un procedimiento practicado industrialmente para la oligomerización de olefinas C4 es el denominado "proceso OCTOL". En la bibliografía de patentes, por ejemplo el documento DE 102008007081 A1 describe, por ejemplo, una oligomerización basada en el proceso OCTOL. El documento EP 1029839 A1 se ocupa del fraccionamiento de las olefinas C8 que resultan en el proceso OCTOL.

15 Di-n-buteno técnico se compone, por norma general, en un 5 a 30 % de n-octenos, en un 45 a 75 % de 3-metilheptenos y en un 10 a 35 % en 3,4-dimetilhexenos. Corrientes preferidas contienen 10 a 20 % de n-octenos, 55 a 65 % de 3-metilheptenos y 15 a 25 % de 3,4-dimetilhexenos.

PTSA designa en lo que sigue siempre el ácido para-toluenosulfónico monohidrato.

Descripción general del ensayo para reacciones en un ensayo discontinuo:

20 Las cantidades correspondientes de sustrato, sal de paladio, ácido y alcohol se mezclan bajo argón y agitación magnética en un recipiente de Schlenk de 50 ml.

25 Un autoclave de acero de 100 ml de la razón social Parr provisto de una entrada de gas y una válvula de salida de gas, un sensor de presión digital, una sonda de temperatura y un grifo esférico, así como un capilar incorporado para la toma de muestras se libera de oxígeno tres veces mediante vacío y lavado con argón. A continuación, la solución de reacción se transfiere del recipiente de Schlenk mediante un capilar al autoclave en contracorriente de argón a través del grifo esférico. A continuación, la cantidad correspondiente de CO se comprime a la temperatura ambiente y luego se calienta hasta la temperatura de reacción (reacciones que no se realizan bajo presión constante) o se calienta primero a la temperatura de reacción y luego se comprime el CO a través de una bureta que está unida mediante un reductor de la presión con el autoclave. Esta bureta se llena entonces todavía hasta aprox. 100 bar con CO y proporciona durante la reacción el CO requerido a una presión constante. Esta bureta tiene un volumen muerto de aprox. 30 ml y está provista de un sensor de presión digital. Después, la reacción se lleva a cabo a la temperatura requerida durante el tiempo correspondiente bajo agitación. En este caso, mediante un software (Specview de la razón social Specview Corporation) y un controlador del proceso de la razón social Parr 4870, así como de un controlador de la potencia 4875 se registran datos a través del transcurso de presión en el autoclave y en la bureta de gas. A partir de estos se generan tablas en Excel, a partir de las cuales posteriormente se configuran diagramas que representan los consumos de gas y, con ello, las conversiones a lo largo del tiempo. En caso requerido, a través de los capilares a través de GC se recogen muestras y se analizan. Para ello, antes de la reacción se añade una cantidad exacta adecuada (2-10 ml) de isooctano como patrón interno en el recipiente de Schlenk. Estos proporcionan también información sobre el transcurso de la reacción. Al final de la reacción, el autoclave se enfría a la temperatura ambiente, la presión se libera con cuidado, en caso necesario se añade isooctano como patrón interno y se lleva a cabo un análisis por GC o bien, en el caso de nuevos productos, también un análisis por GC MS.

40

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

45 Se utiliza un reactor de 300 ml de la razón social Parr. Adaptado a éste se encuentra un bloque de aluminio fabricado con medios propios de una dimensión correspondiente, el cual es adecuado para el caldeo mediante agitadores magnéticos habituales en el comercio, p. ej., de la razón social Heidolph. Para el interior del autoclave se fabricó una placa metálica redonda de un grosor de aprox. 1,5 cm que contenía 6 orificios, los cuales corresponden al diámetro externo del vial de vidrio. Adaptados a este vial de vidrio se dotan de pequeños agitadores magnéticos. Estos viales de vidrio se proveen de tapas roscadas y de tabiques adecuados y, con un sistema de aparatos especial fabricado en la fábrica de soplado de vidrio, se llenan bajo argón con los reaccionantes, disolventes y catalizadores y aditivos correspondientes. Para ello, se llenan al mismo tiempo 6 recipientes y esto posibilita la realización de 6 reacciones a la misma temperatura y a la misma presión en un experimento. Después, estos recipientes de vidrio con tapas roscadas y tabiques se cierran y en cada caso se pincha una pequeña cánula de inyección de un tamaño adecuado a través de los tabiques. Esto posibilita posteriormente el intercambio de gases

50

en la reacción. Estos viales se colocan entonces en la placa metálica y ésta se transfiere bajo argón al autoclave. El autoclave se lava con CO y se llena a temperatura ambiente con la presión de CO prevista. Después, se calienta a la temperatura de reacción bajo agitación magnética mediante el agitador magnético y la reacción se lleva a cabo durante el tiempo correspondiente. A continuación, se enfría a la temperatura ambiente y se despresuriza lentamente. A continuación, el autoclave se lava con nitrógeno. Los viales se retiran del autoclave y se mezclan con una cantidad definida de un patrón adecuado. Tiene lugar un análisis por GC, con cuyos resultados se determinaron los rendimientos y las selectividades.

El ensayo puede llevarse a cabo de manera correspondiente también en un reactor de 600 ml de la razón social Parr, empleándose una placa metálica con 12 orificios que es cargada con 12 recipientes de reacción.

10 Analítica:

Analítica por GC de 2-octeno: Para el análisis por GC se utiliza un cromatógrafo de la razón social Agilent GC Agilent 7890A con una columna HP5 de 30 m. Perfil de temperatura: 35 °C, 10 min; 10 °C/min a 200 °C; el volumen de inyección asciende a 1 µl con una partición de 50:1.

Tiempos de retención para 2-octeno y productos: 10,7854-13,502 min.

15 Los ésteres formados a partir de 2-octeno se denominan en lo que sigue MINO (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-ésteres C9 19,502-20,439 min (pico principal: 19,990 min)

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

20 La relación n/iso indica la relación de olefinas que han reaccionado para formar ésteres en posición terminal a olefinas que han reaccionado en ésteres en posición interna. Las n-selectividades indicadas en lo que sigue se refieren a la proporción de la metoxicarbonilación en posición terminal referida al rendimiento global de productos de la metoxicarbonilación.

25 En la medida en que no se indique de otro modo, en lo que sigue las cantidades de sustancia relativas en % en moles se refieren a la cantidad de sustancia de olefina (sustrato).

Metoxicarbonilación de 2-octeno con diferentes ligandos

Un recipiente de Schlenk de 25 mL se llenó con una solución patrón a base de Pd(acac)₂ (1,95 mg, 6,4 µmol), MeSO₃H (6,4 µL, 98,55 mmol) y MeOH (10 mL, 24,69 mmol). Un frasquito de 4 mL se llenó con 0,16 % en moles del ligando indicado (referido a la cantidad de sustancia de 2-octeno) y se añadió una varilla de agitación magnética.

30 Después, se inyectaron con una jeringa 1,25 mL de la solución patrón amarilla transparente y 2-octeno (315 µL, 2 mmol). Las proporciones molares referidas a la cantidad de sustancia de 2-octeno ascienden entonces para Pd(acac)₂ a 0,04 % en moles y para MeSO₃H a 0,6 % en moles. El frasquito se colocó sobre un soporte de muestras, el cual se empleó de nuevo bajo una atmósfera de argón en un autoclave de 300 mL de la razón social Parr Instruments. Después de lavar tres veces el autoclave con nitrógeno, la presión de CO se ajustó a 40 bar. La reacción transcurrió a 120 °C durante 5 horas. Después de finalizada la reacción, el autoclave se enfrió a temperatura ambiente y se despresurizó con cuidado. Como patrón interno de GC se añadió isooctano. El rendimiento en nonanoato de metilo y la regioselectividad se determinaron mediante GC. Los resultados están recopilados en la siguiente Tabla:

35

| Ejemplo | Ligando | Rendimiento | Relación n/iso |
|---------|--|-------------|----------------|
| 1* | 1,1'-bis-(terc.-butilfenilfosfino)-ferroceno | 85% | 83/17 |
| 2 (VB) | 1-(difenilfosfino)-1'-(diadamantilfosfino)-ferroceno | 53% | 75/25 |
| 3 (VB) | 1-(difenilfosfino)-1'-(dicrohexilfosfino)-ferroceno | 36% | 75/25 |
| 4 (VB) | 1,1'-bis-(iso-propilfenilfosfino)-ferroceno | 55% | 77/23 |
| 5 (VB) | 1-(difenilfosfino)-1'-(di-isopropilfosfino)-ferroceno | 47% | 73/27 |
| 6 (VB) | 1-(difenilfosfino)-1'-(terc.-butilfenilfosfino)-ferroceno | 65% | 70/30 |
| 7 (VB) | 1,1'-bis(di-(1,4-di-trifluorometil-fenil)-fosfino)-ferroceno | 0% | - |

VB: Ejemplo comparativo

40 *: Ejemplo de acuerdo con la invención

Este ensayo demuestra que con el ligando 1,1'-bis-(terc.-butilfenilfosfino)-ferroceno de acuerdo con la invención se puede alcanzar un rendimiento claramente mayor y una especificidad n/iso mayor que con ligandos de ferrocenilo estructuralmente similares y conocidos del estado de la técnica.

Metoxycarbonilación de di-n-buteno con diferentes ligandos

- 5 Un recipiente de Schlenk de 50 mL se llenó con una solución patrón a base de $[Pd(acac)_2]$ (3,9 mg, 12,9 μ mol), $MeSO_3H$ (ácido metanosulfónico) (13 μ L, 197,1 μ mol) y MeOH (20 mL). Un frasquito de 4 mL se llenó con 0,16 % en moles del ligando indicado (referido a la cantidad de sustancia de di-n-buteno) y se añadió una varilla de agitación magnética. Después, se inyectaron con una jeringa 1,25 mL de la solución patrón amarilla transparente y di-n-buteno (315 μ L, 2 mmol). Las proporciones molares referidas a la cantidad de sustancia de 2-octeno ascienden entonces para $Pd(acac)_2$ a 0,04 % en moles y para $MeSO_3H$ a 0,6 % en moles. El frasquito se colocó sobre un soporte de muestras, el cual se empleó de nuevo bajo una atmósfera de argón en un autoclave Parr de 600 mL. Después de lavar tres veces el autoclave con nitrógeno, la presión de CO se ajustó a 40 bar. La reacción transcurrió a 120 °C durante 20 horas. Después de finalizada la reacción, el autoclave se enfrió a temperatura ambiente y se despresurizó con cuidado. Como patrón interno de GC se añadió isooctano. El rendimiento en nonanoato de metilo (MINO) y la regioselectividad se determinaron mediante GC. Los resultados están recopilados en la siguiente Tabla:

| Ejemplo | Ligando | rendimiento | Relación n/iso |
|---------|---|-------------|----------------|
| 1* | 1,1'-bis-(terc.-butilfenilfosfino)-ferroceno | 73% | 86/14 |
| 2 (VB) | 1,2-bis-(di-terc.-butil-fosfino-metil)-benceno | 49% | 94/6 |
| 3 (VB) | 1-(di-terc.-butilfosfino)-1'-(difenilfosfino)-ferroceno | 18% | 79/21 |
| 4 (VB) | 1-(difenilfosfino)-1'-(di-isopropilfosfino)-ferroceno | 12% | 78/22 |
| 5 (VB) | 1-(difenilfosfino)-1'-(terc.-butilfenilfosfino)-ferroceno | 16% | 77/23 |
| 6 (VB) | 1,1'-bis-(iso-propilfenilfosfino)-ferroceno | 22% | 80/20 |

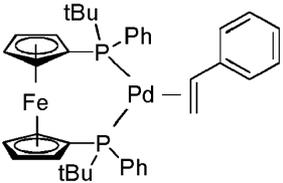
VB: Ejemplo comparativo

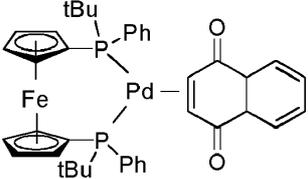
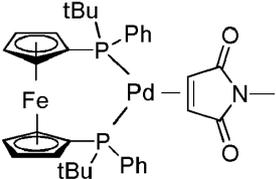
*: Ejemplo de acuerdo con la invención

- 20 También en el caso de este, con el ligando de acuerdo con la invención se puede alcanzar un rendimiento claramente mayor en el caso de una especificidad n/iso mayor que con ligandos de ferrocenilo estructuralmente similares o el ligando DTBPMB conocido.

Metoxycarbonilación de di-n-buteno con complejos pre-conformados

- 25 Un autoclave de acero de 100 ml se carga bajo argón con 0,04 % en moles del complejo indicado y 1,1'-bis-(terc.-butilfenilfosfino)-ferroceno (29,6 mg, 0,12 % en moles). A continuación, se añaden MeOH (30 ml) y di-n-buteno (7,54 ml, 48 mmol) y PTSA (54,7 mg, 0,6 % en moles). El autoclave se carga a la temperatura ambiente con CO a 40 bar de pureza 4,7 y la reacción se lleva a cabo durante 20 horas a 120 °C. A continuación, el autoclave se enfría y se despresuriza lentamente. El contenido del autoclave se transfiere a un recipiente de Schlenk. Se añaden 5 ml de isooctano como patrón interno y se determina el rendimiento de isononanoato de metilo (MINO) y la regioselectividad mediante análisis GC. Los resultados están recopilados en la siguiente Tabla:

| Complejo | Estructura | Rendimiento | Selectividad n/iso |
|----------|---|-------------|--------------------|
| K1* |  | 76% | 87/13 |
| K2* | | 72% | 87/13 |

| Complejo | Estructura | Rendimiento | Selectividad n/iso |
|----------|---|-------------|--------------------|
| |  | | |
| K3* |  | 72% | 87/13 |

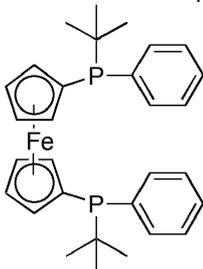
*: Ejemplos de acuerdo con la invención

Este ensayo demuestra que con los complejos pre-conformados se pueden obtener igualmente buenos resultados a los que se obtienen con los complejos formados *in situ*.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento, que comprende las etapas de procedimiento:

- a) disposición de un compuesto etilénicamente insaturado;
 b) adición de un compuesto de acuerdo con la fórmula (1)

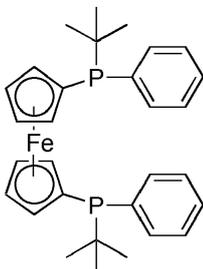


(1)

5

y un compuesto que comprende Pd,

o adición de un complejo que comprende Pd y un compuesto de acuerdo con la fórmula (1)



(1)

10

c) adición de un alcohol;

d) aportación de CO;

e) calentamiento de la mezcla de reacción, en donde el compuesto etilénicamente insaturado se hace reaccionar para formar un éster.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto etilénicamente insaturado se elige 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, 1-octeno, 2-octeno, di-n-buteno o mezclas de los mismos.

15

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el compuesto etilénicamente insaturado comprende 8 a 22 átomos de carbono.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto, que comprende Pd, se elige de dicloruro de paladio, acetilacetato de paladio(II), acetato de paladio(II), dicloro(1,5-ciclooctadieno)paladio(II), bis(dibencilidena)paladio, bis(acetonitrilo)dicloropaladio(II), dicloruro de (cinamil)paladio.

20

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el alcohol en la etapa c) del procedimiento se elige de metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-pentanol, 1-hexanol, 2-propanol, *terc.*-butanol, 3-pentanol, ciclohexanol, fenol o mezclas de los mismos.

25