

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 718 747**

(51) Int. Cl.:

C07C 67/37 (2006.01)
C07C 69/24 (2006.01)
C07F 9/58 (2006.01)
B01J 27/13 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2016 E 16180054 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 3272730**

(54) Título: **Procedimiento para la alcoxicarbonilación de éteres**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.07.2019

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 718 747 T3

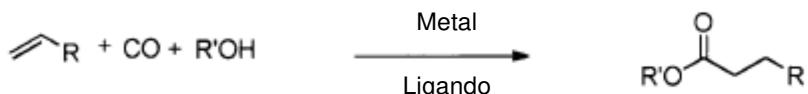
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la aloxicarbonilación de éteres

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la aloxicarbonilación de éteres.

- 5 La aloxicarbonilación de compuestos con insaturación etilénica es un procedimiento conocido para la producción de ésteres. En este procedimiento se hacen reaccionar 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 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).

El documento WO2011/083305 A1, así como el documento EP0799180 A1, dan a conocer la producción de ésteres mediante la aloxicarbonilación de olefinas/compuestos con insaturación etilénica.

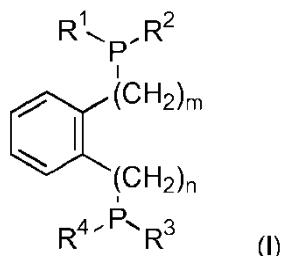
- 15 Hasta el momento no se tiene constancia de que compuestos diferentes a los compuestos con insaturación etilénica se puedan hacer reaccionar con alcoholes y CO para dar los correspondientes ésteres, en forma de una reacción de aloxicarbonilación.

Los documentos GB1232317 A y EP0799180 A1 dan a conocer procedimientos de aloxicarbonilación para la producción de ésteres a partir de éteres en presencia de un calizador fluorado (BF3).

- 20 Con este trasfondo, es tarea de la presente invención poner a disposición un procedimiento de aloxicarbonilación para la producción de ésteres, en el que se empleen como productos de partida otras materias primas, en lugar de compuestos con insaturación etilénica. En este caso es de especial interés el empleo de éteres como producto de partida para la aloxicarbonilación. Sorprendentemente, se ha mostrado que esta tarea se soluciona mediante un procedimiento de aloxicarbonilación, en el que se emplean ligandos difosfina especiales basados en benceno, en los que al menos un grupo fosfina está sustituido con un resto heteroarilo. El procedimiento según la invención se distingue por rendimientos elevados, referidos a los éteres empleados como educto. Por consiguiente, la invención se refiere a un procedimiento que comprende los pasos de procedimiento:
- 25

- a) disposición de un éter con 3 a 30 átomos de carbono;
- b) adición de un ligando fosfina y un compuesto que comprende Pd,
- 30 o adición de un complejo que comprende Pd y un ligando fosfina;
- c) adición de un alcohol;
- d) alimentación de CO;
- e) calentamiento de la mezcla de reacción, haciéndose reaccionar el éter para dar un éster;

siendo el ligando fosfina un compuesto de la fórmula (I)



35

siendo

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

seleccionándose R¹, R², R³, R⁴, en cada caso independientemente entre sí, a partir de -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₃-C₂₀)-heteroarilo;

representando al menos uno de los restos R¹, R², R³, R⁴ un resto -(C₃-C₂₀)-heteroarilo;

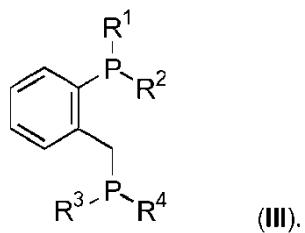
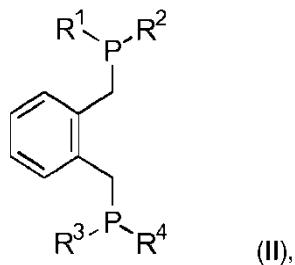
5 y

pudiendo R¹, R², R³, R⁴, si éstos representan -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₃-C₂₀)-heteroarilo,

10 estar sustituidos, en cada caso independientemente entre sí, 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, -COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -COO-(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -CONH-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CONH-(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -CO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CO-(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -N-[
(C₁-C₁₂)-alquilo]₂, -(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-aril-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₂₀)-heteroarilo, -(C₃-C₂₀)-heteroaril-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₂₀)-heteroaril-O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -COOH, -OH, -SO₃H, -NH₂, halógeno.

15 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 otra parte de CO.

20 En una forma de realización, en el caso de los ligandos fosfina según la invención se trata de compuestos según una de las fórmulas (II) y (III)



25 En este caso, los restos R¹, R², R³, R⁴ tienen respectivamente el significado citado anteriormente.

En una forma de realización especialmente preferente, en el caso del ligando fosfina según la invención se trata de un compuesto de la fórmula (II), teniendo los restos R¹, R², R³, R⁴ el significado citado anteriormente.

El concepto (C₁-C₁₂)-alquilo comprende grupos alquilo de cadena lineal y ramificados con 1 a 12 átomos de carbono. En este caso se trata preferentemente de grupos (C₁-C₈)-alquilo, de modo especialmente preferente (C₁-C₆)-alquilo, del modo más preferente (C₁-C₄)-alquilo.

Son grupos (C₁-C₁₂)-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-ethylpropilo, *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-etylpentilo, 1-propilbutilo, *n*-octilo, 2-etylhexilo, 2-propilheptilo, nonilo, decilo.

Las explicaciones respecto al concepto (C₁-C₁₂)-alquilo se consideran en especial también para los grupos alquilo en -O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -S-(C₁-C₁₂)-alquilo, -COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CONH-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CO-(C₁-C₁₂)-alquilo y -N-[C₁-C₁₂]-alquilo₂.

El concepto (C₃-C₁₂)-cicloalquilo comprende grupos hidrocarburo mono-, bi o tricíclicos con 3 a 12 átomos de carbono. En este caso se trata preferentemente de (C₅-C₁₂)-cicloalquilo.

Los grupos (C₃-C₁₂)-cicloalquilo presentan preferentemente 3 a 8, de modo especialmente preferente 5 o 6 átomos de anillo.

10 Son grupos (C₃-C₁₂)-cicloalquilo apropiados en especial ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclododeclo, ciclopentadecilo, norbonilo, adamantilo.

Las explicaciones respecto al concepto (C₃-C₁₂)-cicloalquilo se consideran en especial también para los grupos cicloalquilo en -O-(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -S-(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -COO-(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -CONH-(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -CO-(C₃-C₁₂)-cicloalquilo.

15 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 heterocicloalquilo, a diferencia de los grupos cicloalquilo, uno o varios de los átomos de carbono de anillo están 20 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.

Son grupos (C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo apropiados en especial tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo y dioxanilo.

25 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.

30 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.

35 Son grupos (C₃-C₂₀)-heteroarilo apropiados en especial furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo.

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

En una forma de realización, los restos R¹, R², R³, R⁴, si éstos representan -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo 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)-aril-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₂₀)-heteroarilo, -(C₃-C₂₀)-heteroaril-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₂₀)-heteroaril-O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -COOH, -OH, -SO₃H, -NH₂, halógeno.

45 En una forma de realización, los restos R¹, R², R³, R⁴, si éstos representan -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo 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)-aril-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₂₀)-heteroarilo, -(C₃-C₂₀)-heteroaril-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₂₀)-heteroaril-O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₂₀)-heteroaril-O-(C₁-C₁₂)-alquilo.

En una forma de realización, los restos R¹, R², R³, R⁴, si éstos representan -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo 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)-heteroaril-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₂₀)-heteroaril-O-(C₁-C₁₂)-alquilo.

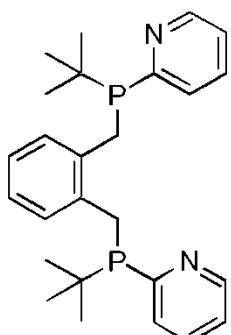
- 5 En una forma de realización, los restos R¹, R², R³, R⁴, si éstos representan -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo o -(C₃-C₂₀)-heteroarilo, en cada caso de modo independiente entre sí, pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir de -(C₁-C₁₂)-alquilo y -(C₃-C₂₀)-heteroarilo.
- 10 En una forma de realización, los restos R¹, R², R³, R⁴ no están sustituidos si éstos representan -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo o -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, y pueden estar sustituidos como se ha descrito si representan -(C₆-C₂₀)-arilo o -(C₃-C₂₀)-heteroarilo.
- En una forma de realización, los restos R¹, R², R³, R⁴ no están sustituidos si éstos representan -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo o -(C₃-C₂₀)-heteroarilo.
- 15 En una forma de realización, R¹, R², R³, R⁴, en cada caso independientemente entre sí, se seleccionan a partir de -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₃-C₂₀)-heteroarilo; representando al menos uno de los restos R¹, R², R³, R⁴ un resto -(C₃-C₂₀)-heteroarilo; y pudiendo R¹, R², R³, R⁴, si éstos representan -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo o -(C₃-C₂₀)-heteroarilo, en cada caso independientemente entre sí, estar sustituidos con uno o varios de los sustituyentes descritos anteriormente.
- En una forma de realización, al menos dos de los restos R¹, R², R³, R⁴ representan un resto -(C₃-C₂₀)-heteroarilo.
- 20 En una forma de realización, los restos R¹ y R³ representan respectivamente un resto -(C₃-C₂₀)-heteroarilo, y pueden estar sustituidos, en cada caso independientemente entre sí, con uno o varios de los sustituyentes descritos anteriormente. En este caso, de modo independiente entre sí, R² y R⁴ se seleccionan a partir de -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, de modo especialmente preferente a partir de -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, del modo más preferente a partir de -(C₁-C₁₂)-alquilo. En este caso, independientemente entre sí, R² y R⁴ pueden estar sustituidos con uno o varios de los sustituyentes descritos anteriormente.
- 25 En una forma de realización, los restos R¹, R², R³ y R⁴ representan un resto -(C₆-C₂₀)-heteroarilo, y pueden estar sustituidos, en cada caso independientemente entre sí, con uno o varios de los sustituyentes descritos anteriormente.
- En una forma de realización, los restos R¹, R², R³ y R⁴ representan un resto -(C₆-C₂₀)-heteroarilo, y pueden estar sustituidos, en cada caso independientemente entre sí, con uno o varios de los sustituyentes descritos anteriormente.
- 30 En una forma de realización, los restos R¹, R², R³ y R⁴, si éstos representan un resto heteroarilo, en cada caso independientemente entre sí, 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, R², R³ y R⁴, si éstos representan un resto heteroarilo, significan un resto heteroarilo con cinco átomos de anillo.
- 35 En una forma de realización, los restos R¹, R², R³ y R⁴, si éstos representan un resto heteroarilo, en cada caso independientemente entre sí, se seleccionan a partir de restos heteroarilo con seis a diez átomos de anillo.
- En una forma de realización, los restos R¹, R², R³ y R⁴, si éstos representan un resto heteroarilo, representan un resto heteroarilo con seis átomos de anillo.
- 40 En una forma de realización, los restos R¹, R², R³ y R⁴, si éstos representan un resto heteroarilo, 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 ha descrito anteriormente.
- 45 En una forma de realización, los restos los restos R¹, R², R³ y R⁴, si éstos representan un resto heteroarilo, se seleccionan a partir de furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, pudiendo estar sustituidos los citados restos heteroarilo como se ha descrito anteriormente.
- En una forma de realización, los restos los restos R¹, R², R³ y R⁴, si éstos representan un resto heteroarilo, 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 ha descrito anteriormente.

En una forma de realización, los restos los restos R¹, R², R³ y R⁴, si éstos representan un resto heteroarilo, 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.

- 5 De modo especialmente preferente, los restos los restos R¹, R², R³ y R⁴, si éstos representan un resto heteroarilo, representan piridilo, en especial 2-piridilo.

En una forma de realización, R¹ y R³ representan un resto piridilo, preferentemente 2-piridilo, y R² y R⁴ representan -(C₁-C₁₂)-alquilo, pudiendo R¹, R², R³ y R⁴ estar sustituidos en cada caso como se ha descrito anteriormente.

En una forma de realización, en el caso del ligando fosfina se trata de un compuesto según la fórmula (1):

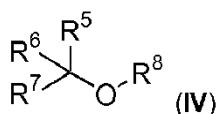


10 (1)

Los éteres empleados como educto en el procedimiento según la invención en el paso a) comprenden 3 a 30 átomos de carbono, preferentemente 3 a 22 átomos de carbono, de modo especialmente preferente 3 a 12 átomos de carbono. Los éteres se pueden derivar de alcoholes primarios, secundarios o terciarios. En el caso de los éteres se puede tratar también de éteres cílicos.

- 15 En una forma de realización, los éteres son acíclicos, y se derivan de un alcohol primario, secundario o terciario. Los éteres se derivan preferentemente de un alcohol secundario o terciario. Son especialmente preferentes éteres que se derivan de un alcohol terciario.

En una forma de realización, el éter es un compuesto según la fórmula (IV)



- 20 seleccionándose R⁵ a partir de -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo;

seleccionándose R⁶ y R⁷, en cada caso independientemente entre sí, a partir de -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo;

y seleccionándose R⁸ a partir de -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo.

- 25 En una forma de realización preferente, en el caso de R⁵ y R⁸ se trata respectivamente de -(C₁-C₁₂)-alquilo. De modo preferente, R⁵ y R⁸ se seleccionan respectivamente a partir de metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, 2-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2-dimetilpropilo. De modo especialmente preferente, R⁵ y R⁸ se seleccionan respectivamente a partir de metilo y etilo. Del modo más preferente, en el caso de R⁵ y R⁸ se trata de metilo respectivamente.

- 30 En una forma de realización preferente, en cada caso independientemente entre sí, R⁶ y R⁷ se seleccionan a partir de -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo y -(C₆-C₂₀)-arilo. De modo preferente, en cada caso independientemente entre sí, R⁶ y R⁷ se seleccionan a partir de -H, metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, 2-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2-dimetilpropilo y fenilo. De modo especialmente preferente, en cada caso independientemente entre sí, R⁶ y R⁷ se seleccionan a partir de -H, metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, 2-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo y fenilo.

Preferentemente, como máximo uno de los restos R⁶ y R⁷ representa -H.

En una forma de realización alternativa, en cada caso independientemente entre sí, R⁶ y R⁷ se seleccionan a partir de -(C₁-C₁₂)-alquilo y -(C₆-C₂₀)-arilo. En este caso, respectivamente de modo independiente entre sí, R⁶ y R⁷ se seleccionan a partir de metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, 2-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2-dimetilpropilo y fenilo. En este caso, de modo especialmente preferente, respectivamente de modo independiente entre sí, R⁶ y R⁷ se seleccionan a partir de metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, 2-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo y fenilo. En esta forma de realización, R⁵

5 puede ser metilo, seleccionándose R⁶ y R⁷, en cada caso independientemente entre sí, a partir de metilo, *terc*-butilo y fenilo.

- 10 En una forma de realización preferente, en el caso del éter se trata de metil-*terc*-butiléter.

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

- 15 20 Los complejos preformados pueden comprender además otros ligandos, que se coordinan al átomo metálico. En este caso se trata, a modo de ejemplo, de compuestos con insaturación etilénica o aniones. Son ligandos adicionales apropiados, a modo de ejemplo, estireno, aniones acetato, maleinimidas (por ejemplo N-metilmaleinimida), 1,4-naftoquinona, aniones trifluoracetato o aniones cloruro.

- 20 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 otro ligando, de modo que en la mezcla de reacción se presenta también ligando no enzadado.

- 25 En una variante, el compuesto que comprende Pd se selecciona a partir de dicloruro de paladio (PdCl₂), acetilacetonato de paladio (II) [Pd (acac)₂], acetato de paladio (II) [Pd (OAc)₂], dicloro(1,5-ciclooctadieno)paladio (II) [Pd (cod)₂Cl₂], bis(dibencildenacetona)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 Pd(acac)₂.

- 30 El alcohol en el paso de procedimiento c) puede ser lineal o ramificado, cíclico, alicíclico o parcialmente cíclico, y representa en especial un C₁- a C₃₀-alcanol. Se pueden emplear monoalcoholes o polialcoholes.

Preferentemente se emplea un alcohol alifático. En el ámbito de esta invención, se denomina alcohol alifático un alcohol que no comprende grupos aromáticos, es decir, a modo de ejemplo un alkanol, alquenol o alquinol.

- 35 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, sulfínico, anhídrido de ácido carboxílico, imida, carboxilato, sulfonato, carbamoilo, sulfamoilo, ciano, carbonilo, carbonotioilo, sulfohidrilo, amino, éter, tioéter, arilo, heteroarilo o sililo, y/o sustituyentes halógeno.

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

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

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

- 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, o mezclas de los mismos.
- 5 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.
- 10 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, brenzocatequina, 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.
- 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.
- 15 15 En una variante especialmente preferente del procedimiento, en el paso de procedimiento c) el alcohol se selecciona a partir de metanol y 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.
- 20 20 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).
- 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).
- 25 25 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 éter en un éster.
- La proporción molar de éter dispuesto en el paso a) respecto al alcohol añadido en el paso c) se sitúa preferentemente entre 1:1 y 1:20, preferentemente 1:2 y 1:10, de modo especialmente preferente 1:3 y 1:4.
- 30 30 La proporción másica de Pd respecto al éter 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, del modo más preferente entre 2:1 y 50:1.
- 35 35 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.
- Ácidos de Brønsted apropiados tienen preferentemente una fortaleza de ácido de $\text{pK}_s \leq 5$, preferentemente una fortaleza de ácido de $\text{pK}_s \leq 3$. La fortaleza de ácido 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.
- 40 Preferentemente, el ácido no es un ácido carboxílico.

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 trifluormetanosulfónico, ácido terc-butanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico (PTSA), ácido 2-hidroxipropano-2-sulfónico, ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico y ácido dodecilsulfónico. Son ácidos especial preferentes ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluormetanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

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

En una forma de realización, la cantidad de ácido añadido en el paso c') asciende a un 0,3 hasta un 40 % en moles, preferentemente un 0,4 a un 15 % en moles, de modo especialmente preferente un 0,5 a un 5 % en moles, del modo más preferente un 0,6 a un 4 % en moles, referido a la cantidad de sustancia de éter empleado en el paso a).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Prescripciones de trabajo generales

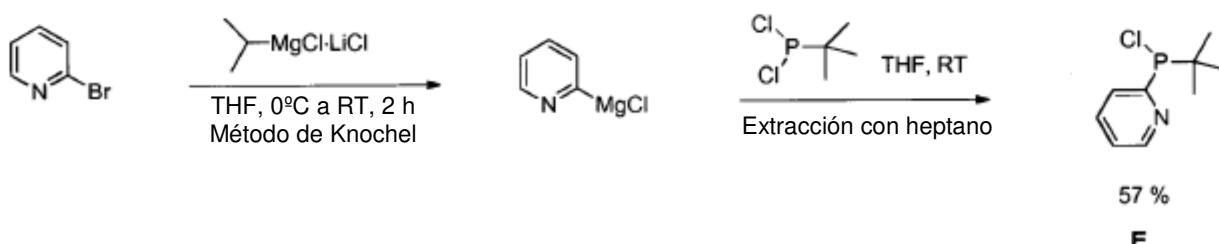
Todas las preparaciones siguientes se llevaron a cabo con técnica de Schlenk estándar. Los disolventes se desecaron antes de empleo a través de agentes desecantes apropiados (Purification of Laboratory Chemicals, W. L. F. Armarego (autor), Christina Chai (autora), Butterworth Heinemann (Elsevier), 6^a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

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: SR_{31P} = SR_{1H} * (BF_{31P} / BF_{1H}) = SR_{1H} * 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).

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)

El Grignard para la síntesis de cloro-2-piridil-t-butylfosfina 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

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 enfrián a -15°C. Despues 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 Na₂SO₄. De la disolución etérica 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 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. Segundo CGMS se ha formado mucho producto. Se elimina el disolvente en alto vacío y se obtiene un producto sólido blancuzco, que contiene puntos marrones. El producto sólido se suspende con 20 ml de heptano y el producto sólido se desmenuza en baño ultrasónico. Tras la sedimentación del producto sólido blanco se decanta la disolución. El proceso se repite dos veces con 10-20 ml de heptano respectivamente. Tras la concentración por evaporación de la disolución de heptano en alto vacío se destila ésta bajo vacío. A 4,6 mbar, 120°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%).

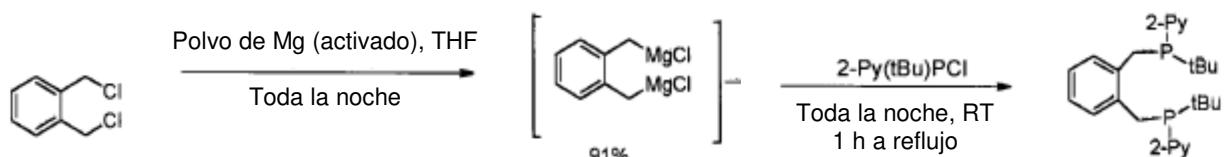
Datos analíticos: ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 8,36 (m, 1H, Pi), 7,67 (m, 1H, Pi), 7,03-6,93 (m, 1H, Pi), 6,55-6,46 (m, 1H, Pi), 1,07 (d, $J = 13,3$ Hz, 9H, t-Bu).

^{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.

15 ^{31}P NMR (121 MHz, C_6D_6) δ 97,9.

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

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



Esquema 2: síntesis de ligando 1

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

20 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 veces con 1-2 ml de THF. Despues 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:

30 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 producido exclusivamente o-xileno.

Determinación cuantitativa del contenido de la disolución de Grignard:

35 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. $2 \text{ ml} - 0,74 \text{ ml} = 1,26 \text{ ml}$, 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.

40 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 enfriá a -60 °C. Despues 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 refluxo. Tras enfriamiento se añade 1 ml H₂O 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 Na₂SO₄ 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 5 se pudieron aislar de nuevo 100 mg tras concentración por evaporación. El rendimiento total asciende a un 57,6 %.

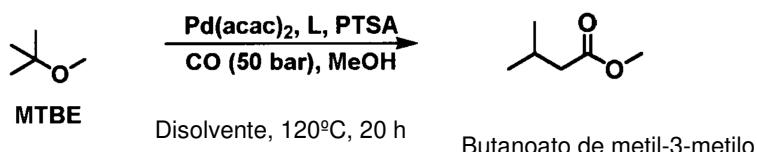
10

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): 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, pi), 4,33 (dd, J = 13,3 y 4,3 Hz, 2H, CH₂), 3,72-3,62 (m, 2H, CH₂), 121 (d, J = 11,8 Hz, 18H, tBu),

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆): 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, 15 30,5, 28,2, 28,0, 26,5, 26,4, 26,2 y 26,1.

³¹P NMR (121 MHz, C₆D₆) δ 8,8, EA calculado para C₂₆H₃₄N₂P₂: 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.

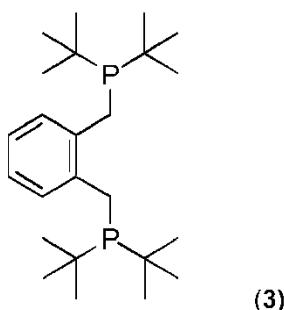
Metoxicarbonilación de metil-terc-butiléter (MTBE)



1) Sin ligando (ejemplo comparativo)

20 Se carga un recipiente de vidrio de reacción (vial) de 4 ml bajo argón con Pd(acac)₂ (1,52 mg, 0,25 % en moles), PTSA (14,3 mg, 3,75 % en moles), y un agitador magnético. Después se añaden bajo argón MeOH (2 ml) y MTBE (0,24 ml, 2 mmoles). Este vial se coloca en una placa metálica fabricada a tal efecto, y se traslada a un autoclave de 300 de Parr Instruments. El autoclave se lava tres veces con CO y a continuación se carga a temperatura ambiente con 50 bar de CO. La reacción se lleva a cabo 20 horas a 120°C bajo agitación magnética. A continuación se enfria 25 a temperatura ambiente, y se descomprime el autoclave cuidadosamente. El rendimiento se realizó por medio de análisis por GC con isoctano (200 µl) como patrón interno (0 % de rendimiento en butanoato de metil-3-metilo).

2) 1,2-bis(di-terc-butilfosfinometil)benceno (ligando 3) (ejemplo comparativo).



30 Se carga un recipiente de vidrio de reacción (vial) de 4 ml bajo argón con Pd(acac)₂ (1,52 mg, 0,25 % en moles), PTSA (14,3 mg, 3,75 % en moles), **3** (8,72 mg, 1 % en moles) y un agitador magnético. Después se añaden bajo argón MeOH (2 ml) y MTBE (0,24 ml, 2 mmoles). Este vial se coloca en una placa metálica fabricada a tal efecto, y se traslada a un autoclave de 300 de Parr Instruments. El autoclave se lava tres veces con CO y a continuación se carga a temperatura ambiente con 50 bar de CO. La reacción se lleva a cabo 20 horas a 120°C bajo agitación magnética. A continuación se enfria a temperatura ambiente, y se descomprime el autoclave cuidadosamente. El 35

rendimiento se realizó por medio de análisis por GC con isoctano (200 µl) como patrón interno (0 % de rendimiento en butanoato de metil-3-metilo).

3) Ligando 1

Se carga un recipiente de vidrio de reacción (vial) de 4 ml bajo argón con Pd(acac)₂ (1,52 mg, 0,25 % en moles),

- 5 PTSA (14,3 mg, 3,75 % en moles), **1** (8,7 mg, 1 % en moles) y un agitador magnético. Después se añaden bajo argón MeOH (2 ml) y MTBE (0,24 ml, 2 mmoles). Este vial se coloca en una placa metálica fabricada a tal efecto, y se traslada a un autoclave de 300 de Parr Instruments. El autoclave se lava tres veces con CO y a continuación se carga a temperatura ambiente con 50 bar de CO. La reacción se lleva a cabo 20 horas a 120°C bajo agitación magnética. A continuación se enfriá a temperatura ambiente, y se descomprime el autoclave cuidadosamente. El 10 rendimiento se realizó por medio de análisis por GC con isoctano (200 µl) como patrón interno (73 % de rendimiento en butanoato de metil-3-metilo).

Los resultados se reúnen en la siguiente tabla:

ejemplo	Ligando	Disolvente	Rendimiento en butanoato de metil-3-metilo
1 (VB)	-	Metanol	0 %
2 (VB)	3	Metanol	0 %
3	1	Metanol	73 %

VB: ejemplo comparativo

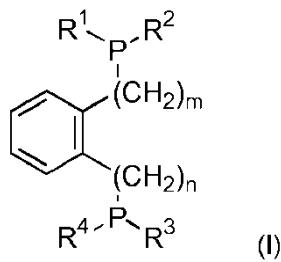
Este ensayo muestra que, con el procedimiento según la invención, se pueden hacer reaccionar éteres con alcoholes y CO para dar los correspondientes ésteres. En este caso, solo bajo uso de los ligandos empleados según la invención se obtienen rendimientos significativos, pero no con el ligando 3 conocido por el estado de la técnica. Por consiguiente, la invención posibilita el empleo de éteres en lugar de compuestos con insaturación etilénica como sustancia de partida para la alcoxicarbonilación.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento que comprende los pasos de procedimiento:

- a) disposición de un éter con 3 a 30 átomos de carbono;
- b) adición de un ligando fosfina y un compuesto que comprende Pd,
- 5 c) o adición de un complejo que comprende Pd y un ligando fosfina;
- d) adición de un alcohol;
- e) alimentación de CO;
- f) calentamiento de la mezcla de reacción, haciéndose reaccionar el éter para dar un éster;

siendo el ligando fosfina un compuesto de la fórmula (I)



10

siendo

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

15 seleccionándose R¹, R², R³, R⁴, en cada caso independientemente entre sí, a partir de -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₃-C₂₀)-heteroarilo;

representando al menos uno de los restos R¹, R², R³, R⁴ un resto -(C₃-C₂₀)-heteroarilo;

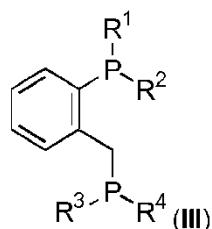
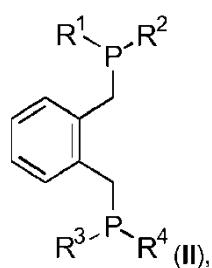
y

pudiendo R¹, R², R³, R⁴, si éstos representan -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₃-C₂₀)-heteroarilo,

20 estar sustituidos, en cada caso independientemente entre sí, 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, -COO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -COO-(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -CONH-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CONH-(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -CO-(C₁-C₁₂)-alquilo, -CO-(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -N-[
25 (C₁-C₁₂)-alquilo]₂, -(C₆-C₂₀)-arilo, -(C₆-C₂₀)-aril-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-aril-O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₂₀)-heteroarilo, -(C₃-C₂₀)-heteroaril-(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₂₀)-heteroaril-O-(C₁-C₁₂)-alquilo, -COOH, -OH, -SO₃H, -NH₂, halógeno.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1,

siendo el ligando fosfina un compuesto según una de las fórmulas (II) y (III)



- 5 3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 2,
representando al menos dos de los restos R¹, R², R³, R⁴ un resto -(C₃-C₂₀)-heteroarilo.

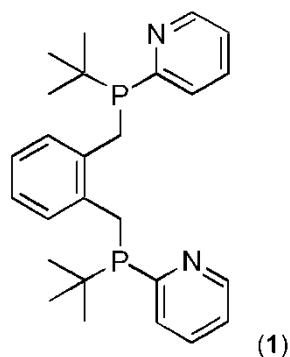
10 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, representando los restos R¹ y R³ respectivamente un resto -(C₃-C₂₀)-heteroarilo.

10 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, representando los restos R¹ y R³ respectivamente un resto -(C₃-C₂₀)-heteroarilo; y seleccionándose R² y R⁴, en cada caso independientemente entre sí, a partir de -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo.

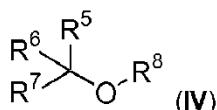
15 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, representando los restos R¹ y R³ respectivamente un resto -(C₃-C₂₀)-heteroarilo; y seleccionándose R² y R⁴, en cada caso independientemente entre sí, a partir de -(C₁-C₁₂)-alquilo.

15 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionándose R¹, R², R³, R⁴, si éstos representan un resto heteroarilo, en cada caso independientemente entre sí, a partir de furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo.

20 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, siendo el ligando fosfina un compuesto según la fórmula (1)



- 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8,
siendo el éter en el paso de procedimiento a) un compuesto según la fórmula (IV)



seleccionándose R⁵ a partir de -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo;

seleccionándose R⁶ y R⁷, en cada caso independientemente entre sí, a partir de -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo;

y seleccionándose R⁸ a partir de -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo.

5 10.- Procedimiento según la reivindicación 9,

siendo R⁵ y R⁸ respectivamente -(C₁-C₁₂)-alquilo.

11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 10,

seleccionándose R⁶ y R⁷, en cada caso independientemente entre sí, a partir de -H, -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo.

12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 11, siendo como máximo uno de los restos R⁶ y R⁷ -H.

10 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, seleccionándose el compuesto que comprende Pd a partir de dicloruro de paladio, acetilacetonato 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).

14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 13,

15 seleccionándose el alcohol a partir de metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-pentanol, 1-hexanol, 2-propanol, terc-butanol, 3-pentanol, ciclohexanol, o mezclas de los mismos, en el paso de procedimiento c).

15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 14, seleccionándose el alcohol a partir de metanol y etanol en el paso de procedimiento c).