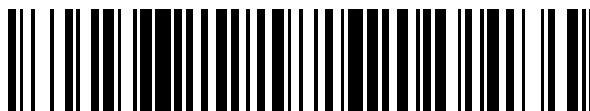


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 722 052**

51 Int. Cl.:

C07C 67/38 (2006.01)

C07C 69/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2016 E 16180058 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 3272733**

54 Título: **Procedimiento para la alcoxicarbonilación de olefinas en un medio con baja concentración de ácidos de Brønsted**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.08.2019

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

72 Inventor/es:
**FANG, XIANGJIE;
DONG, KAIWU;
NEUMANN, HELFREID;
JACKSTELL, RALF;
BELLER, MATTHIAS;
FRIDAG, DIRK;
HESS, DIETER;
DYBALLA, KATRIN MARIE;
GEILEN, FRANK y
FRANKE, ROBERT**

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 722 052 T3

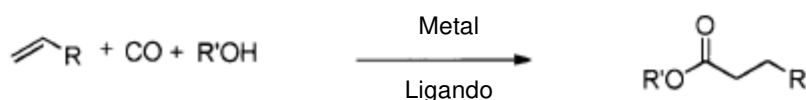
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la alcoxicarbonilación de olefinas, teniendo lugar la alcoxicarbonilación en un medio con baja concentración de ácidos de Brønsted.

La alcoxicarbonilación de alquenos es un proceso con significado creciente. Se entiende por una alcoxicarbonilación la reacción de compuestos insaturados, 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 reacción general de alcoxilación de un compuesto con insaturación etilénica

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

20 La alcoxicarbonilación se lleva a cabo habitualmente bajo adición de ácidos de Brønsted fuertes, a modo de ejemplo ácido para-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido sulfúrico. Sin embargo, esto es desfavorable para el empleo industrial de la alcoxicarbonilación, ya que va acompañado de una corrosión elevada de los reactores y otras instalaciones.

25 Un procedimiento exento de ácido conocido se basa en el empleo de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantenos (Xanhphos) como ligando bidentado (Fang, X., Li, H., Jackstell, R. y Beller, M., 2014, *Palladium-Catalyzed Alkoxy carbonylation of Conjugated Dienes under Acid-Free Conditions: Atom-Economic Synthesis of β,γ -Unsaturated Esters*. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53: 9030-9034). Sin embargo, para un número de otros ligandos bidentados se descubrió que éstos no son apropiados para la alcoxicarbonilación exenta de ácido (Fang, X. *et al.*, *aaO*).

30 Por consiguiente, la tarea de la presente invención consiste en la puesta a disposición de un procedimiento para la alcoxicarbonilación de olefinas, en el que la adición de ácidos de Brønsted se puede mantener reducida, y se pueden obtener buenos rendimientos.

Esta tarea se soluciona mediante un procedimiento que comprende los pasos de procedimiento:

- a) disposición de un compuesto con insaturación etilénica;
- b) adición de un complejo ligando-metal que comprende Pd y un ligando fosfina bidentado, o adición de un ligando fosfina bidentado, que comprende Pd;
- 35 c) adición de un alcohol;
- d) alimentación de CO;
- e) calentamiento de la mezcla de reacción, haciéndose reaccionar el compuesto con insaturación etilénica para dar un éster,

40 añadiéndose a la mezcla de reacción menos de un 0,1 % en moles, referido a la cantidad de sustancia del compuesto con insaturación etilénica, de ácidos de Brønsted con una fortaleza de ácido de $pK_s \leq 3$, caracterizado por que el ligando fosfina está sustituido con al menos un resto heteroarilo en al menos un átomo de fósforo.

En este caso, los pasos de procedimiento a), b), c) y d) se pueden efectuar en cualquier orden. No obstante, la adición de CO se efectúa después de disponer los reactivos en los pasos a) a c). Los pasos d) y e) se pueden efectuar simultánea o sucesivamente. Además, también se puede alimentar CO en varios pasos, de modo que, por ejemplo, en primer lugar se alimenta una parte de CO, después se calienta, y a continuación se alimenta otra parte de CO.

Mediante el empleo según la invención de un ligando fosfina bidentado, que está sustituido con al menos un resto heteroarilo en al menos un átomo de fósforo, es posible llevar a cabo la alcoxycarbonilación de compuestos con insaturación etilénica sin adición de ácidos de Brønsted fuertes, con una fortaleza de ácido de $pK_s \leq 3$, o bien bajo adición de un máximo de un 0,1 % en moles, referido al cantidad de sustancia del compuesto con insaturación etilénica, sin que esto vaya acompañado de pérdidas de rendimiento. De este modo se evitan especialmente problemas de corrosión, o bien no se tienen que emplear aceros caros, resistentes a ácidos, en la gran instalación.

La cantidad de ácido de Brønsted con una fortaleza de ácido de $pK_s \leq 3$ añadido en la mezcla de reacción se sitúa preferentemente en menos de un 0,01 % en moles, preferentemente menos de un 0,001 % en moles, de modo especialmente preferente menos de un 0,0001 % en moles, del modo más preferente un 0 % en moles, referido a la cantidad de sustancia del compuesto con insaturación etilénica. En este caso, la proporción de ácido de Brønsted se calcula en base a la cantidad de sustancia total de todos los ácidos de Brønsted con una fortaleza de ácido de $pK_s \leq 3$ añadidos. Como cantidad de sustancia del compuesto con insaturación etilénica se toma como base la cantidad de sustancia total del compuesto con insaturación etilénica dispuesto.

En el sentido de esta invención, el concepto "ácidos de Brønsted" designa compuestos que pueden desprender protones (donadores de protones). Por consiguiente, este concepto no comprende ácidos de Lewis (aceptores de pares de electrones), que no pueden desprender protones, como por ejemplo el compuesto de Pd PdCl₂.

Por consiguiente, en relación con esta invención, el concepto "exento de ácido" se refiere al estado al que se añaden ácidos de Brønsted no activos a la mezcla de reacción. De este modo no se excluye completamente una formación de ácidos de Brønsted a través del transcurso de reacción.

La fortaleza de ácido pK_s indicada se refiere al valor de pK_s determinado en 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.

El procedimiento según la invención se lleva a cabo preferentemente también sin adición de un ácido de Brønsted menos fuerte, con ≤ 5 , preferentemente $pK_s \leq 6$. Por consiguiente, la proporción de ácido de Brønsted de $pK_s \leq 5$, preferentemente $pK_s \leq 6$, en la mezcla de reacción asciende a menos de un 0,1 % en moles, además preferentemente menos de un 0,01 % en moles, preferentemente menos de un 0,001 % en moles, además preferentemente menos de un 0,0001 % en moles, del modo más preferente un 0 % en moles, referido a la cantidad de sustancia del compuesto con insaturación etilénica.

Ligandos fosfina bidentados en el sentido de esta invención son ligandos que comprenden dos grupos fosfina, pudiendo coordinar los átomos de fósforo de ambos grupos fosfina un átomo de paladio conjuntamente. Se ha demostrado que, estando sustituido al menos un átomo de fósforo con al menos un grupo heteroarilo, se puede obtener un rendimiento elevado en la alcoxycarbonilación exenta de ácido.

En el caso del grupo heteroarilo se trata de un grupo $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo.

A modo de ejemplo, son grupos heteroarilo apropiados furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo.

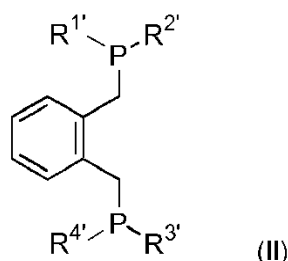
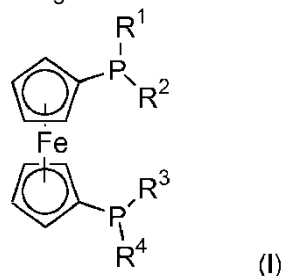
Son especialmente preferentes grupos heteroarilo con cinco a seis átomos de anillo, preferentemente cinco o seis átomos de anillo.

En este caso, los citados grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo, $-O-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-O-(C_1-C_{12})$ -alquil- (C_6-C_{20}) -arilo, $-O-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-S-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-S-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-COO-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-COO-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-CONH-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-CONH-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-CO-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-CO-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-N-[(C_1-C_{12})\text{-alquilo}]_2$, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, $-(C_6-C_{20})$ -aril- (C_1-C_{12}) -alquilo, $-(C_6-C_{20})$ -aril- $O-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo, $-(C_3-C_{20})$ -heteroaril- (C_1-C_{12}) -alquilo, $-(C_3-C_{20})$ -heteroaril- $O-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-COOH$, $-OH$, $-SO_3H$, $-NH_2$, halógeno.

En este caso son preferentes sustituyentes seleccionados a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-O-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-O-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, $-(C_6-C_{20})$ -aril- (C_1-C_{12}) -alquilo, $-(C_6-C_{20})$ -aril- $O-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo, $-(C_3-C_{20})$ -heteroaril- (C_1-C_{12}) -alquilo, $-(C_3-C_{20})$ -heteroaril- $O-(C_1-C_{12})$ -alquilo.

- 5 De modo especialmente preferente, los átomos de fósforo de ambos grupos fosfina están sustituidos con al menos un grupo heteroarilo.

El ligando fosfina bidentado se selecciona a partir de un compuesto según una de las fórmulas (I) y (II)



- 10 seleccionándose R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, independientemente entre sí en cada caso, a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo;

- 15 representando al menos uno de los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o bien al menos uno de los restos $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ un resto $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo;

y

estando sustituidos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, si éstos representan $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, o $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo,

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

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

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

Las explicaciones respecto al concepto (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)-alquilo]₂.

5 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.

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

10 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 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.

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

El concepto (C₆-C₂₀)-arilo comprende restos hidrocarburo aromáticos mono- o policíclicos con 6 a 20 átomos de carbono. En este caso se trata preferentemente de (C₆-C₁₄)-arilo, de modo especialmente preferente (C₆-C₁₀)-arilo.

25 Son grupos (C₆-C₂₀)-arilo apropiados en especial fenilo, naftilo, indenilo, fluorenilo, antraceno, fenantreno, naftaceno, criseno, pirenilo, coroneno. Son grupos (C₆-C₂₀)-arilo preferentes fenilo, naftilo y antraceno.

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. Por consiguiente, piridilo en el ámbito de esta invención es, a modo de ejemplo, un resto C₆-heteroarilo, furilo o un resto C₅-heteroarilo.

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.

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

40 En una forma de realización, los restos R¹, R², R³, R⁴, R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, R^{4'}, si éstos representan -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, o -(C₃-C₂₀)-heteroarilo, independientemente entre sí en cada caso, 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, R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, R^{4'}, si éstos representan -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-arilo, o -(C₃-C₂₀)-heteroarilo, independientemente entre sí en cada caso, 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.

50 En una forma de realización, los restos R¹, R², R³, R⁴, R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, R^{4'}, si éstos representan -(C₁-C₁₂)-alquilo, -(C₃-C₁₂)-cicloalquilo, -(C₃-C₁₂)-heterocicloalquilo, -(C₆-C₂₀)-Aryl o -(C₃-C₂₀)-heteroarilo, independientemente entre sí en

cada caso, pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-O-(C_1-C_{12})$ -alquil- (C_6-C_{20}) -arilo, $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo, $-(C_3-C_{20})$ -heteroaril- (C_1-C_{12}) -alquilo, $-(C_3-C_{20})$ -heteroaril- $O-(C_1-C_{12})$ -alquilo.

5 En una forma de realización, los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, si éstos representan $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, o $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo, independientemente entre sí en cada caso, pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo y $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo.

10 En una forma de realización, los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ no están sustituidos si éstos representan $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, o $-(C_3-C_{12})$ -heteroarilo, y pueden estar sustituidos como se ha descrito si éstos representan $-(C_6-C_{20})$ -arilo, o $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo.

En una forma de realización, los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ no están sustituidos si éstos representan $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, o $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo.

15 En una forma de realización, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, independientemente entre sí en cada caso, se seleccionan a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo;

representando al menos uno de los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o bien al menos uno de los restos $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, un resto $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo;

y

20 pudiendo estar sustituidos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, si éstos representan $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo, $-(C_6-C_{20})$ -Aryl o $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo,

independientemente entre sí en cada caso, con uno o varios de los sustituyentes descritos anteriormente.

En una forma de realización, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, independientemente entre sí en cada caso, se seleccionan a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo;

25 representando al menos uno de los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o bien al menos uno de los restos $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ un resto $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo;

y pudiendo estar sustituidos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, si éstos representan $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_6-C_{20})$ -Aryl o $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo,

independientemente entre sí en cada caso, con uno o varios de los sustituyentes descritos anteriormente.

30 En una forma de realización, al menos dos de los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o bien al menos dos de los restos $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, representan un resto $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo.

35 En una forma de realización, los restos R^1 y R^3 , o bien los restos $R^{1'}$ y $R^{3'}$, representan respectivamente un resto $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo, y, de modo independiente entre sí en cada caso, pueden estar sustituidos con uno o varios de los sustituyentes descritos anteriormente. Preferentemente, los restos R^2 y R^4 , o bien los restos $R^{2'}$ y $R^{4'}$, no representan un resto $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo en este caso. De modo especialmente preferente, los restos R^2 y R^4 , o bien los restos $R^{2'}$ y $R^{4'}$, se seleccionan en este caso a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, del modo más preferente a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo.

40 En una forma de realización, los restos R^1 , R^2 , R^3 , o bien los restos $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, representan respectivamente un resto $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo, y, de modo independiente entre sí en cada caso, pueden estar sustituidos con uno o varios de los sustituyentes descritos anteriormente. En este caso, R^4 , o bien $R^{4'}$, no representa un resto $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo. De modo especialmente preferente, R^4 , o bien $R^{4'}$, se selecciona en este caso a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, del modo más preferente a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo.

45 En una forma de realización, los restos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , o bien $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, representan un resto $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo, y, de modo independiente entre sí en cada caso, pueden estar sustituidos con uno o varios de los sustituyentes descritos anteriormente.

En una forma de realización, los restos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , o bien $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, si éstos representan un resto heteroarilo, independientemente entre sí en cada caso, se seleccionan a partir de restos heteroarilo con cinco a seis átomos de carbono, preferentemente un resto heteroarilo con cinco o seis átomos de carbono.

En una forma de realización, los restos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , o bien $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, si éstos representan un resto heteroarilo, constituyen un resto heteroarilo con seis átomos de anillo.

En una forma de realización, los restos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , o bien $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, si éstos representan un resto heteroarilo, constituyen un resto heteroarilo con cinco átomos de anillo.

5 Preferentemente, los restos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , o bien $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, si éstos representan un resto heteroarilo, independientemente entre sí en cada caso, se seleccionan a partir de furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, pudiendo estar sustituidos los citados restos heteroarilo como se describe anteriormente.

10 En una forma de realización, los restos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , o bien $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, si éstos representan un resto heteroarilo, independientemente entre sí en cada caso, se seleccionan a partir de furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, pudiendo estar sustituidos los citados restos heteroarilo como se describe anteriormente.

15 Preferentemente, los restos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , o bien $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, si éstos representan un resto heteroarilo, independientemente entre sí en cada caso, se seleccionan a partir de 2-furilo, 2-tienilo, 2-pirrolilo, 2-imidazolilo, 2-piridilo, 2-pirimidilo, 2-indolilo, pudiendo estar sustituidos los citados restos heteroarilo como se describe anteriormente.

20 De modo especialmente preferente, los restos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , o bien $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, si éstos representan un resto heteroarilo, independientemente entre sí en cada caso, 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-indolilo, no estando sustituidos adicionalmente los citados restos heteroarilo.

25 En una forma de realización, los restos R^1 y R^3 , o bien $R^{1'}$ y $R^{3'}$, representan respectivamente un resto $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo con cinco o seis átomos de anillo, seleccionándose los restos R^2 y R^4 , o bien $R^{2'}$ y $R^{4'}$, independientemente entre sí en cada caso, a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo; y pudiendo R^1 , R^3 , $R^{1'}$, $R^{3'}$, así como R^2 , R^4 , $R^{2'}$, $R^{4'}$, si éstos representan $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo o $-(C_6-C_{20})$ -arilo, independientemente entre sí en cada caso, estar sustituidos con uno o varios de los sustituyentes descritos anteriormente.

En una forma de realización, los restos R^1 y R^3 , o bien $R^{1'}$ y $R^{3'}$, representan respectivamente un resto $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo con cinco o seis átomos de anillo, y los restos R^2 y R^4 , o bien $R^{2'}$ y $R^{4'}$, representan respectivamente $-(C_1-C_{12})$ -alquilo;

30 pudiendo R^1 , R^3 , $R^{1'}$, $R^{3'}$, así como R^2 , R^4 , $R^{2'}$, $R^{4'}$, independientemente entre sí en cada caso, estar sustituidos con uno o varios de los sustituyentes descritos anteriormente.

35 En una forma de realización, los restos R^1 y R^3 , o bien $R^{1'}$ y $R^{3'}$, respectivamente representan un resto $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo seleccionado a partir de furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, seleccionándose los restos R^2 y R^4 , independientemente entre sí en cada caso, a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo;

y pudiendo R^1 y R^3 , así como R^2 y R^4 , si éstos representan $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo o $-(C_6-C_{20})$ -arilo, independientemente entre sí en cada caso, estar sustituidos con uno o varios de los sustituyentes descritos anteriormente.

40 En una forma de realización preferente, el ligando fosfina bidentado es un compuesto según la fórmula I, teniendo R^1 , R^2 , R^3 , R^4 el significado citado anteriormente.

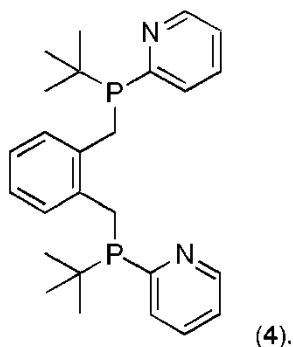
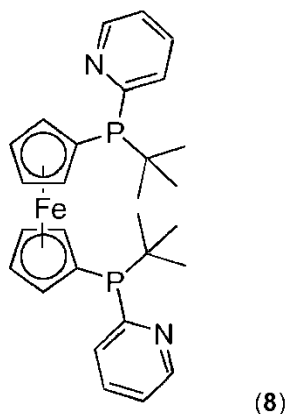
El ligando fosfina bidentado es preferentemente un compuesto según la fórmula I, representando los restos R^1 y R^3 respectivamente un resto $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo con cinco o seis átomos de anillo;

seleccionándose los restos R^2 y R^4 , independientemente entre sí en cada caso, a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo;

45 y pudiendo estar sustituidos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , independientemente entre sí en cada caso, con uno o varios de los sustituyentes descritos anteriormente.

De modo especialmente preferente, el ligando fosfina bidentado es un compuesto según la fórmula I, representando los restos R^1 y R^3 respectivamente un resto $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo con seis átomos de anillo; representando los restos R^2 y R^4 respectivamente $-(C_1-C_{12})$ -alquilo.

5 Los siguientes compuestos según una de las fórmulas (8) y (4) son ligandos fosfina especialmente apropiados para el procedimiento según la invención:



10 En este caso es especialmente preferente 8.

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

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

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

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

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

eteno;

propeno;

ES 2 722 052 T3

- C4-olefinas, como 1-buteno, *cis*-2-buteno, *trans*-2-buteno, mezcla de *cis*- y *trans*-2-buteno, isobuteno, 1,3-butadieno; refinado I a III, fracción de craqueo C4
- C5-olefinas, como 1-penteno, 2-penteno, 2-metil-1-buteno, 2-metil-2-buteno, 2-metil-1,3-butadieno (isopreno), 1,3-pentadieno;
- 5 C6-olefinas, como tetrametiletileno, 1,3-hexadieno, 1,3-ciclohexadieno;
- C7-olefinas, como 1-metilciclohexeno, 2,4-heptadieno, norbornadieno;
- C8-olefinas, como 1-octeno, 2-octeno, cicloocteno, di-*n*-buteno, di-*iso*-buteno, 1,5-ciclooctadieno, 1,7-octadieno;
- C9-olefinas, como tripropeno;
- C10-olefinas, como dicitlopentadieno;
- 10 undecenos;
- dodecenos;
- C14-olefinas internas;
- C15- a C18-olefinas internas;
- C15- a C30-olefinas internas lineales o ramificadas, cíclicas, acíclicas o parcialmente cíclicas;
- 15 triisobuteno, tri-*n*-buteno;
- terpenos, como limoneno, geraniol, farnesol, pineno, mirceno, carvona, 3-careno;
- compuestos con insaturación etilénica con 18 átomos de carbono, como ácido linoleico o ácido linoléico;
- ésteres de ácidos carboxílicos insaturados, como ésteres vinílicos de ácido acético o propanoico, ésteres alquílicos de ácidos carboxílicos insaturados, ésteres metílicos o etílicos de ácido acrílico o ácido metacrílico, oleatos, oleato de metilo o etilo, ésteres de ácido linoleico o linoléico;
- 20 compuestos vinílicos, como acetato de vinilo, vinilciclohexeno, estireno, alfa-metilestireno, 2-isopropenilnaftalina;
- 2-metil-2-pentanal, 3-pentenoato de metilo, anhídrido metacrílico.
- En una variante del procedimiento, el compuesto con insaturación etilénica se selecciona a partir de propeno, 1-buteno, *cis*- y/o *trans*-2-buteno, o mezclas de los mismos.
- 25 En una variante del procedimiento, el compuesto con insaturación etilénica se selecciona a partir de 1-penteno, *cis*-y/o *trans*-2-penteno, 2-metil-1-buteno, 2-metil-2-buteno, 3-metil-1-buteno, o mezclas de los mismos.
- En una forma de realización preferente, el compuesto con insaturación etilénica se selecciona a partir de eteno, propeno, 1-buteno, *cis*- y/o *trans*-2-buteno, isobuteno, 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.
- 30 En una variante se emplea una mezcla de compuestos con insaturación etilénica. En el sentido de esta invención se emplea como mezcla una composición que contiene al menos dos compuestos con insaturación etilénica diferentes, ascendiendo la proporción de cada uno de los compuestos con insaturación etilénica individuales preferentemente al menos un 5 % en peso, referido al peso total de la mezcla.
- 35 Preferentemente se emplea una mezcla de compuestos con insaturación etilénica con 2 a 30 átomos de carbono en cada caso, preferentemente 4 a 22 átomos de carbono, de modo especialmente preferente 6 a 12 átomos de carbono, en la mayor parte de los casos preferentemente 8 a 10 átomos de carbono.
- Son mezclas apropiadas de compuestos con insaturación etilénica los denominados refinados I a III. El refinado I comprende un 40 a un 50 % de *iso*-buteno, un 20 a un 30 % de 1-buteno, un 10 a un 20 % de *cis*- y *trans*-2-buteno,

hasta un 1 % de 1,3-butadieno y un 10 a un 20 % de n-butano e isobutano. El refinado II es una parte de la fracción C₄ producida en el craqueo de nafta, y está constituida esencialmente por los isómeros n-butenos, isobutano y n-butano tras separación de isobuteno del refinado I. El refinado III es una parte de la fracción C₄ y está constituido esencialmente por los n-butenos isómeros y n-butano.

5 Otra mezcla apropiada es di-n-buteno, también denominado dibuteno, DNB o DnB. Di-n-buteno es una mezcla de isómeros de C₈-olefinas, que se produce a partir de la dimerización de mezclas de 1-buteno, cis-2-buteno y trans-2-buteno. Por regla general, las corrientes de refinado II o refinado III se someten técnicamente a una oligomerización catalítica, resultando inalterados los butanos contenidos (n/iso), y haciéndose reaccionar las olefinas contenidas completa o parcialmente. Además del di-n-buteno dímero, por regla general también se producen oligómeros superiores (tributeno C₁₂, tetrabuteno C₁₆), que se separan por destilación tras la reacción. Éstos se pueden emplear igualmente como eductos.

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

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

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.

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

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

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

30 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.

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

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

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

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

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, iso-propanol, iso-butanol, terc-butanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 1-hexanol, ciclohexanol, fenol, 2-etilhexanol, isononanol, 2-propilheptanol.

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

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.

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

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

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

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

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

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

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

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).

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

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

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

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

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

Descripción de las figuras

- 35 Figura 1: influencia del precursor de paladio sobre la metoxicarbonilación de etileno con los ligandos 3, 4 y 8.

Figura 2: metoxicarbonilación exenta de ácido de eteno con los ligandos 3, 4 y 8.

Ejemplos

A continuación se explica más detalladamente la invención por medio de ejemplos de realización.

Prescripciones de trabajo generales

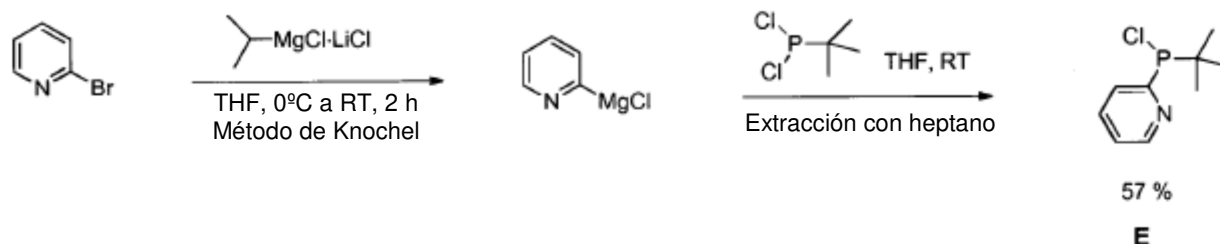
Todas las preparaciones siguientes se llevaron a cabo con técnica de Schlenk estándar. Los disolventes se desecaron antes de empleo a través de agentes desecantes apropiados (Purification of Laboratory Chemicals, W. L. F. Armarego (autor), Christina Chai (autora), Butterworth Heinemann (Elsevier), 6ª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

- 5 Antes del empleo se destiló tricloruro de fósforo (Aldrich) bajo argón. Todos los trabajos preparativos se efectuaron en recipientes calentados. La caracterización de los productos se efectuó por medio de espectroscopía de NMR. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en ppm. La referenciación de las señales de ^{31}P -NMR se efectuó según: $\text{SR}_{31\text{P}} = \text{SR}_{1\text{H}} * (\text{BF}_{31\text{P}} / \text{BF}_{1\text{H}}) = \text{SR}_{1\text{H}} * 0,4048$. (Robin K. Harris, Edwin D. Becker, Sonia M. Cabral de Menezes, Robin Goodfellow 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).
- 10 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.

Producción de precursor E

- 15 Síntesis de cloro-2-piridil-terc-butilfosfina

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



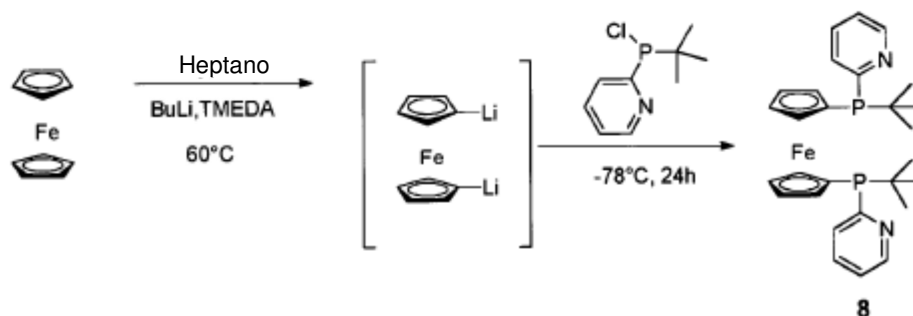
Esquema 2: síntesis de precursor E

- 20 En un matraz de 50 ml con agitador magnético y séptum se añaden bajo argón 8,07 ml de una disolución de cloruro de isopropilmagnesio 1,3 M (reactivo de Knochel) y se enfrían a -15°C . Después se añaden rápidamente 953,5 μl (10 mmoles) de 2-bromopiridina gota a gota. La disolución se vuelve amarilla inmediatamente. Se calienta a -10°C . La conversión de la reacción se determina como sigue: se extraen aproximadamente 100 μl de disolución y se añaden a 1 ml de una disolución de cloruro amónico saturada. Si la disolución "borbotea", aún no se ha formado mucho Grignard. La disolución acuosa se extrae con una pipeta y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 . De la disolución etérea se registra una GC. Si se ha formado mucha piridina en comparación con 2-bromopiridina, entonces se tienen conversiones elevadas. A -10°C se ha transformado poco. Tras calentamiento a temperatura ambiente y agitación de 1-2 horas, la disolución de reacción se vuelve amarillo parduzco. Un test de GC muestra conversión completa. Ahora se puede gotear lentamente la disolución de Grignard a una disolución de 1,748 g (11 mmoles) de dicloro-terc-butilfosfina en 10 ml de THF, que se ha enfriado previamente a -15°C , con una bomba de inyección. Es 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. 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 %).
- 40 Datos analíticos: ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 8,36 (m, 1H, Pi), 7,67 (m, 1H, Pi), 7,03-6,93 (m, 1H, Pi), 6,55-6,46 (m, 1H, Pi), 1,07 (d, J = 13,3 Hz, 9H, t-Bu)
- ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ 162,9, 162,6, 148,8, 135,5, 125,8, 125,7, 122,8, 35,3, 34,8, 25,9 y 25,8.
- ^{31}P NMR (121 MHz, C_6D_6) δ 97,9.

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

Producción de compuesto 8

Síntesis de 1,1'-bis (terc-butil-2-piridilfosfino)ferroceno



Esquema 3: síntesis de compuesto 8

5 Variante A:

Se pesan 474,4 mg (2,55 mmoles) de ferroceno sublimado en un matraz esférico de 50 ml con agitador magnético y séptum y se inertiza. Tras adición de 15 ml de heptano, el ferroceno se ha disuelto completamente. Después se añaden 841 μ l de tetrametiletilendiamina (1,1 eq, 5,61 mmoles) de una vez y 2,04 ml de BuLi (2,5 M en hexano, 2,0 eq. 5,1 mmoles) gota a gota. Después de 2-3 horas se forma un precipitado naranja. Se agita durante la noche, se decanta la disolución de heptano y se lava el producto sólido naranja dos veces con heptano. Después se añaden de nuevo 10 ml de heptano y se enfría la suspensión a -70°C . se disuelven 1,08 (2,1 eq., 5,36 mmoles) de cloro-2-piridil-terc-butilfosfina en 7 ml de heptano. La disolución es turbia y se debe filtrar a través de celita. Se ha formado algo de producto sólido blanco insoluble. Esta disolución se gotea a la disolución de dilitioferroceno. Durante el calentamiento a temperatura ambiente, la suspensión naranja se aclara. Para completar la reacción se calienta la disolución de reacción bajo reflujo durante aproximadamente 1 hora. Se ha formado una disolución naranja clara y un precipitado blanco.

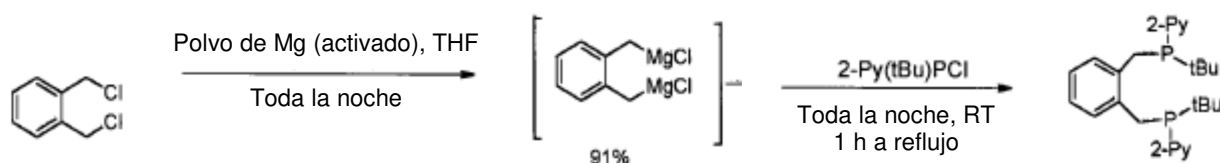
Se añaden a la suspensión 7 ml de agua saturada con argón. El precipitado blanco se disuelve. Tras eliminación de la fase acuosa se repite el proceso dos veces. En este caso se enturbia la fase de heptano. Tras eliminación completa de la fase orgánica en alto vacío queda un residuo naranja oleaginoso. Se absorbe éste en 10 ml de éter y se seca sobre Na_2SO_4 . (Rendimiento bruto 913 mg). A -28°C no se forma un precipitado ni cristales durante la noche. Tampoco una mezcla de dietiléter y heptano conduce a la cristalización a -28°C . Una ^{31}P NMR de la disolución muestra de nuevo el pico de producto, ahora a 7,39 ppm, y una señal a 40,4 ppm. El producto se puede purificar mediante cromatografía en columna. La disolución de éter se aplica sobre una columna corta eluída con dietiléter bajo argón. El frente de producto naranja escapa completamente hacia adelante y se puede capturar fácilmente. Tras eliminación del éter se obtienen 241 mg (16 %) de un aceite viscoso naranja en una pureza de aproximadamente el 95 %.

Variante B:

Tamaño de carga: 650,17 mg (3,495 moles) de ferroceno (sublimado), 2,8 ml (2 eq, 6,99 mmoles) de BuLi 2,5 M (n-butillitio), 1,1 ml (2,1 eq, 7,3 mmoles) de tetrametiletilendiamina y 1,48 g (2,1 eq, 7,34 mmoles) de cloro-2-piridil-terc-butilfosfina.

La sal de dilitio de ferroceno se produce de nuevo en 15 ml de heptano. Se disuelve la cloro-2-piridil-terc-butilfosfina en 10 ml de THF en lugar de heptano, ya que la clorofosfina se disuelve mejor en THF. La elaboración se optimizó igualmente: tras la ebullición bajo reflujo se extingue la mezcla de reacción con solo 1 ml de H_2O y se elimina el disolvente (heptano y THF) completamente en alto vacío. El producto sólido viscoso naranja amarillento oscuro se absorbe en 8 ml de H_2O y 15 ml de dietiléter, y se agita 1 minuto. Tras separación de fases se elimina la fase acuosa por inyección y se lava la fase orgánica tres veces con H_2O . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se filtra. El producto se lava del Na_2SO_4 3 veces con 10 ml de dietiléter, hasta que la disolución es casi incolora. La disolución naranja oscuro se concentra por evaporación a 10 ml de volumen, y se alimenta a través de una columna con gel de sílice 60 bajo argón. Como agente eluyen se emplea de nuevo dietiléter. El filtrado es sensiblemente claro y naranja. Tras eliminación del disolvente se obtienen 1,16 g de un producto sólido viscoso naranja. (64 %)

Síntesis de compuesto 4 (α,α' -bis(2-piridil(t-butil)fosfino)o-xileno)



Cristales blancos
de MeOH, 51 %

Esquema 4: síntesis de compuesto 4

(Lit: Graham Eastham et al., patente US 6335471 B1)

- 5 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. Después se añaden de nuevo 20 ml de THF fresco. A temperatura ambiente se añade gota a gota lentamente una disolución de 1,21 g (6,9 mmoles) de α,α' -dicloro-o-xileno en 70 ml de THF con la bomba de inyección. La disolución de THF se oscurece lentamente. Al día siguiente se filtra la suspensión de THF del polvo de magnesio no transformado, y se determina el contenido en compuesto de Grignard como sigue:
- 10
- 15 se extingue 1 ml de disolución de Grignard en una disolución saturada acuosa de NH_4Cl y se extrae con éter y se seca con Na_2SO_4 .

Determinación cuantitativa del contenido de la disolución de Grignard

- Se extingue 1 ml de disolución de Grignard con 2 ml de HCl 0,1 M, y se titra el ácido excedente con NaOH 0,1 M. Como indicador es apropiada una disolución acuosa de bromocresol al 0,04 %. El viraje de color va de amarillo a azul. Se han consumido 0,74 ml de NaOH 0,1 M. $2 \text{ ml} - 0,74 \text{ ml} = 1,26 \text{ ml}$, esto corresponde a 0,126 mmoles de compuesto de Grignard. Ya que está presente un Digrignard, la disolución de Grignard es 0,063 M. Éstos corresponden a más de un 90 % de rendimiento.
- 20

- 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-Pi(tBu)PCl) en 10 ml de THF y se enfría a -60°C . Después se añaden lentamente gota a gota 55 ml de la disolución de Grignard definida anteriormente (0,063 M, 3,46 mmoles) a esta temperatura con la bomba de inyección. La disolución sigue siendo clara primeramente, y después se vuelve amarilla oscura. Después de 1,5 horas, la disolución se enturbia. Se calienta durante la noche a temperatura ambiente y se obtiene una disolución clara amarilla. Para completar la reacción se calienta 1 hora bajo reflujo. Tras enfriamiento se añade 1 ml H_2O y la disolución se decolora y se vuelve turbia lechosa. Tras eliminación de THF en alto vacío se obtiene un producto sólido viscoso, amarillo claro. Se añaden 10 ml de agua y 10 ml de éter, y se obtienen dos fases homogéneas claras, que se pueden separar convenientemente. La fase acuosa se extrae 2 veces con éter. Tras secado de la fase orgánica con Na_2SO_4 se elimina el éter en alto vacío y se obtiene un producto sólido viscoso casi incoloro. Éste se disuelve en 5 ml de MeOH bajo calentamiento en el baño de agua y se filtra a través de celita. A -28°C se obtienen durante la noche 772 mg de producto en forma de cristales blancos (51 %). De la disolución madre se pudieron aislar de nuevo 100 mg tras concentración por evaporación. El rendimiento total asciende a un 57,6 %.
- 25
- 30
- 35

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

- ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ 161,3, 161,1, 149,6, 137,8, 137,7, 134,5, 133,3, 132,7, 131,4, 131,3, 125,7, 122,9, 30,7, 30,5, 28,2, 28,0, 26,5, 26,4, 26,2, y 26,1.
- 40

^{31}P NMR (121 MHz, C_6D_6) δ 8,8.

EA calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{P}_2$: C, 71,54; H, 7,85; N, 6,56; P, 14,35, hallado: C, 71,21; H, 7,55; N, 6,56; P, 14,35.

Experimentos de alta presión

Sustancias de empleo

Metanol (MeOH)

Eteno (también denominado etileno)

5 Prescripción general para la realización de experimentos de alta presión:

Prescripción general de ensayo para reacciones en ensayo discontinuo:

10 Dependiendo del precursor de paladio se pesa un 0,04 % en moles, referido a etileno bajo argón, y un 0,16 % en moles del correspondiente ligando, en un reactor Parr de 25 ml hermético a gases (autoclave Parr). Se añaden 5 ml de metanol. Después se traslada 1 g de etileno (35,7 mmoles) al autoclave (control a través de pesada del autoclave). Se calienta el autoclave a 80°C. La presión propia de etileno a 80°C asciende ahora a 20 bar. Ahora se aplican a presión 30 bar de CO. A esta temperatura se agita el autoclave 20 h y se mide el descenso de presión por medio de un sensor de presión y el software Specview de Parr Instruments. Los rendimientos indicados en el diagrama coinciden con el consumo de gas. A continuación se enfría el autoclave a temperatura ambiente y se evacua la presión. El contenido del autoclave se traslada a un recipiente Schlenk y se añade 1 ml de isooctano como patrón interno. El rendimiento en propionato de metilo se determina por medio de análisis por GC:

Analítica:

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

Analítica de metanol

Se trató previamente metanol en una instalación de secado de disolvente: Pure Solv MD-/ Lösungsmittel Purification System, Firma Innovative Technology Inc. One Industrial Way, Amesbury MA 01013.

Valores de agua:

25 Determinados con titracion de Karl Fischer: TitraLab 580-TIM580, firma Radiometer Analytical SAS (titración de Karl-Fischer) contenido en agua: intervalos de medición, 0,1-100 % w/w, contenido en agua medido: 0,13889 %.

Se emplearon:

Metanol técnico Applichem: Nº. A2954,5000, número de carga: LOT: 3L005446 contenido en agua max. 1 %.

30 Methanol Acros Organics (sobre tamiz molecular): contenido en agua 0,005 %, número de código: 364390010, número de carga: LOT 1370321.

TON: número de rotación, definido como mol de producto por mol de catalizador.

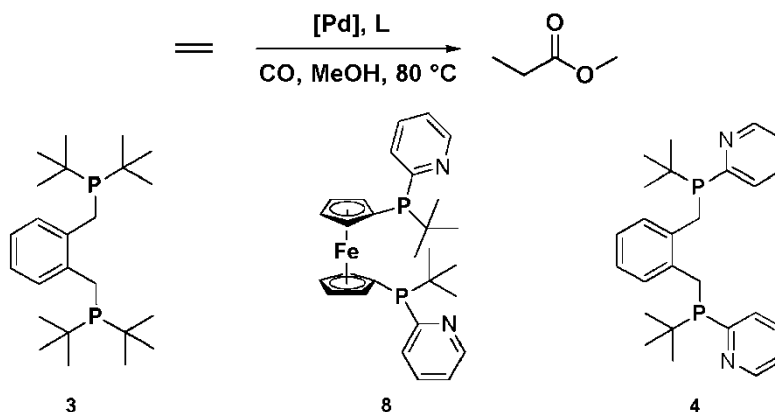
TOF: frecuencia de rotación, definida como TON por tiempo para la consecución de una determinada conversión, por ejemplo 50 %.

35 La proporción n/iso indica la proporción de olefinas transformadas terminalmente en ésteres respecto a olefinas transformadas internamente en ésteres.

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

40

Ejemplo de etileno



Esquema 5: metoxicarbonilación de eteno.

5 PdCl₂/3 (ejemplo comparativo): Se carga un autoclave Parr de 25 ml bajo argón con PdCl₂ (2,53 mg, 0,04 % en moles, referido a la cantidad de sustancia de etileno) y 3 (22,5 mg, 0,16 % en moles, referido a la cantidad de sustancia de etileno) y 5 ml de metanol. Después se traslada 1 g (35,7 mmoles) de etileno al autoclave. El control de masa se efectúa a través de la pesada del autoclave. Se calienta el autoclave a 80°C. La presión en el autoclave asciende entonces a 20 bar a 80°C. Ahora se aplican a presión 30 bar de CO. Se agita 20 h a 80°C y se mide el descenso de presión en el autoclave. Después se enfría el autoclave y se evacua la presión residual. El contenido del autoclave se traslada ahora a un recipiente Schlenk de 50 ml y se mezcla con 1 ml de isooctano como patrón interno. Se efectúa un análisis por GC para la determinación del rendimiento. El rendimiento asciende a un 20 %.

15 PdCl₂/8: Se carga un autoclave Parr de 25 ml bajo argón con PdCl₂ (2,53 mg, 0,04 % en moles, referido a la cantidad de sustancia de etileno) y 8 (29,5 mg, 0,16 % en moles, referido a la cantidad de sustancia de etileno) y 5 ml de metanol. Después se traslada 1 g (35,7 mmoles) de etileno al autoclave. El control de masa se efectúa a través de la pesada del autoclave. Se calienta el autoclave a 80°C. La presión en el autoclave asciende entonces a 20 bar a 80°C. Ahora se aplican a presión 30 bar de CO. Se agita 20 h a 80°C y se mide el descenso de presión en el autoclave. Después se enfría el autoclave y se evacua la presión residual. El contenido del autoclave se traslada ahora a un recipiente Schlenk de 50 ml y se mezcla con 1 ml de isooctano como patrón interno. Se efectúa un análisis por GC para la determinación del rendimiento. El rendimiento asciende a un 100 %.

25 PdCl₂/4: Se carga un autoclave Parr de 25 ml bajo argón con PdCl₂ (2,53 mg, 0,04 % en moles, referido siempre a la cantidad de sustancia de etileno aquí y en lo sucesivo) y 4 (24,9 mg, 0,16 % en moles en moles, referido siempre a la cantidad de sustancia de etileno aquí y en lo sucesivo) y 5 ml de metanol. Después se traslada 1 g (35,7 mmoles) de etileno al autoclave. El control de masa se efectúa a través de la pesada del autoclave. Se calienta el autoclave a 80°C. La presión en el autoclave asciende entonces a 20 bar a 80°C. Ahora se aplican a presión 30 bar de CO. Se agita 20 h a 80°C y se mide el descenso de presión en el autoclave. Después se enfría el autoclave y se evacua la presión residual. El contenido del autoclave se traslada ahora a un recipiente Schlenk de 50 ml y se mezcla con 1 ml de isooctano como patrón interno. Se efectúa un análisis por GC para la determinación del rendimiento. El rendimiento asciende a un 100 %.

30 Pd(acac)₂/3 (ejemplo comparativo): Se carga un autoclave Parr de 25 ml bajo argón con Pd(acac)₂ (4,34 mg, 0,04 % en moles) y 3 (22,5 mg, 0,16 % en moles) y 5 ml de metanol. Después se traslada 1 g (35,7 mmoles) de etileno al autoclave. El control de masa se efectúa a través de la pesada del autoclave. Se calienta el autoclave a 80°C. La presión en el autoclave asciende entonces a 20 bar a 80°C. Ahora se aplican a presión 30 bar de CO. Se agita 20 h a 80°C y se mide el descenso de presión en el autoclave. Después se enfría el autoclave y se evacua la presión residual. El contenido del autoclave se traslada ahora a un recipiente Schlenk de 50 ml y se mezcla con 1 ml de isooctano como patrón interno. Se efectúa un análisis por GC para la determinación del rendimiento. El rendimiento en producto no es detectable.

40 Pd(acac)₂/8: Se carga un autoclave Parr de 25 ml bajo argón con Pd(acac)₂ (4,34 mg, 0,04 % en moles) y 8 (29,5 mg, 0,16 % en moles) y 5 ml de metanol. Después se traslada 1 g (35,7 mmoles) de etileno al autoclave. El control de masa se efectúa a través de la pesada del autoclave. Se calienta el autoclave a 80°C. La presión en el autoclave asciende entonces a 20 bar a 80°C. Ahora se aplican a presión 30 bar de CO. Se agita 20 h a 80°C y se mide el

descenso de presión en el autoclave. Después se enfría el autoclave y se evacua la presión residual. El contenido del autoclave se traslada ahora a un recipiente Schlenk de 50 ml y se mezcla con 1 ml de isooctano como patrón interno. Se efectúa un análisis por GC para la determinación del rendimiento. El rendimiento asciende a un 60 %.

5 Pd(acac)₂/4: Se carga un autoclave Parr de 25 ml bajo argón con Pd(acac)₂ (4,34 mg, 0,04 % en moles) y 4 (24,9 mg, 0,16 % en moles) y 5 ml de metanol. Después se traslada 1 g (35,7 mmoles) de etileno al autoclave. El control de masa se efectúa a través de la pesada del autoclave. Se calienta el autoclave a 80°C. La presión en el autoclave asciende entonces a 20 bar a 80°C. Ahora se aplican a presión 30 bar de CO. Se agita 20 h a 80°C y se mide el descenso de presión en el autoclave. Después se enfría el autoclave y se evacua la presión residual. El contenido del autoclave se traslada ahora a un recipiente Schlenk de 50 ml y se mezcla con 1 ml de isooctano como patrón interno. Se efectúa un análisis por GC para la determinación del rendimiento. El rendimiento asciende a un 29 %.

15 Pd(OAc)₂/8: Se carga un autoclave Parr de 25 ml bajo argón con Pd(OAc)₂ (3,2 mg, 0,04 % en moles) y 8 (29,5 mg, 0,16 % en moles) y 5 ml de metanol. Después se traslada 1 g (35,7 mmoles) de etileno al autoclave. El control de masa se efectúa a través de la pesada del autoclave. Se calienta el autoclave a 80°C. La presión en el autoclave asciende entonces a 20 bar a 80°C. Ahora se aplican a presión 30 bar de CO. Se agita 20 h a 80°C y se mide el descenso de presión en el autoclave. Después se enfría el autoclave y se evacua la presión residual. El contenido del autoclave se traslada ahora a un recipiente Schlenk de 50 ml y se mezcla con 1 ml de isooctano como patrón interno. Se efectúa un análisis por GC para la determinación del rendimiento. El rendimiento asciende a un 58 %.

Los resultados se presentan en la figura 1.

Figura 1: influencia del precursor de paladio sobre la metoxicarbonilación de etileno con los ligandos 3, 4 y 8.

20 Como se desprende claramente, con la combinación PdCl₂/ligando 8 sin adición de un ácido, ya después de aproximadamente 2 horas se obtiene un rendimiento de > 90 % en propionato de metilo con una frecuencia de fluctuación de 3700 moles de producto/(mol Pd*h), referida a un rendimiento de un 30 %. Con el ligando 4 se obtienen valores análogamente buenos. En este caso se obtiene un 90 % de rendimiento después de aproximadamente 3 horas, con una frecuencia de fluctuación de 400. En comparación, el ligando comparativo DTBPMB (3) muestra en un primer momento un rendimiento de aproximadamente un 20 % con una frecuencia de fluctuación de 27 después de 20 horas. También el empleo de acetilacetato de Pd o acetato de Pd como precursor metálico en combinación con el ligando a emplear según la invención conduce aún a resultados mensurables en el sistema exento de ácido, mientras que el ligando 3 ya no es catalíticamente activo.

Figura 2: metoxicarbonilación exenta de ácido de eteno con los ligandos 3, 4 y 8

30 En la figura 2 se presentan resultados de metoxicarbonilación exenta de ácido con etileno con los ligandos 3, 4 y 8. El punto de referencia es la metoxicarbonilación con ligando 8 y el compuesto de Pd acetato de paladio Pd(OAc)₂ a 80 °C. Mediante aumento de temperatura a 120°C se puede aumentar el rendimiento en propionato de metilo de un 50 % a un 84 % en 20 horas. Con el ligando 4 se puede obtener incluso un 87 % de rendimiento a 120°C después de 20 horas. El ligando comparativo DTBPMB (3) muestra solo un rendimiento de un 3 % en el sistema exento de ácido. A continuación se describen los ensayos detalladamente.

40 Pd(OAc)₂/8: Se carga un autoclave Parr de 25 ml bajo argón con Pd(OAc)₂ (3,2 mg, 0,04 % en moles) y 8 (29,5 mg, 0,16 % en moles) y 5 ml de metanol. Después se traslada 1 g (35,7 mmoles) de etileno al autoclave. El control de masa se efectúa mediante pesada del autoclave. Ahora se aplican a presión 30 bar de CO. Se calienta el autoclave a 80°C. Se agita 20 h a 80°C y se mide el descenso de presión en el autoclave. Después se enfría el autoclave y se evacua la presión residual. El contenido del autoclave se traslada ahora a un recipiente Schlenk de 50 ml y se mezcla con 1 ml de isooctano como patrón interno. Se efectúa un análisis por GC para la determinación del rendimiento. El rendimiento asciende a un 50 %.

45 Pd(OAc)₂/8: Se carga un autoclave Parr de 25 ml bajo argón con Pd(OAc)₂ (3,2 mg, 0,04 % en moles) y 8 (29,5 mg, 0,16 % en moles) y 5 ml de metanol. Después se traslada 1 g (35,7 mmoles) de etileno al autoclave. El control de masa se efectúa mediante pesada del autoclave. Ahora se aplican a presión 30 bar de CO. Se calienta el autoclave a 100°C. Se agita 20 h a 100°C y se mide el descenso de presión en el autoclave. Después se enfría el autoclave y se evacua la presión residual. El contenido del autoclave se traslada ahora a un recipiente Schlenk de 50 ml y se mezcla con 1 ml de isooctano como patrón interno. Se efectúa un análisis por GC para la determinación del rendimiento. El rendimiento asciende a un 64 %.

50 Pd(OAc)₂/8: Se carga un autoclave Parr de 25 ml bajo argón con Pd(OAc)₂ (3,2 mg, 0,04 % en moles) y 8 (29,5 mg, 0,16 % en moles) y 5 ml de metanol. Después se traslada 1 g (35,7 mmoles) de etileno al autoclave. El control de masa se efectúa mediante pesada del autoclave. Ahora se aplican a presión 30 bar de CO. Se calienta el autoclave a 120°C. Se agita 20 h a 120°C y se mide el descenso de presión en el autoclave. Después se enfría el autoclave y se evacua la presión residual. El contenido del autoclave se traslada ahora a un recipiente Schlenk de 50 ml y se

mezcla con 1 ml de isooctano como patrón interno. Se efectúa un análisis por GC para la determinación del rendimiento. El rendimiento asciende a un 84 %.

5 Pd(OAc)₂/3 (ejemplo comparativo): Se carga un autoclave Parr de 25 ml bajo argón con Pd(OAc)₂ (3,2 mg, 0,04 % en moles) y 3 (22,5 mg, 0,16 % en moles) y 5 ml de metanol. Después se traslada 1 g (35,7 mmoles) de etileno al autoclave. El control de masa se efectúa mediante pesada del autoclave. Ahora se aplican a presión 30 bar de CO. Se calienta el autoclave a 120°C. Se agita 20 h a 120°C y se mide el descenso de presión en el autoclave. Después se enfría el autoclave y se evacua la presión residual. El contenido del autoclave se traslada ahora a un recipiente Schlenk de 50 ml y se mezcla con 1 ml de isooctano como patrón interno. Se efectúa un análisis por GC para la
10 determinación del rendimiento. El rendimiento asciende a un 3 %.

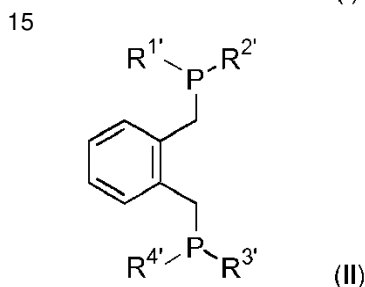
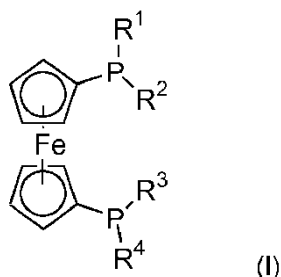
15 Pd(OAc)₂/4: Se carga un autoclave Parr de 25 ml bajo argón con Pd(OAc)₂ (3,2 mg, 0,04 % en moles) y 4 (24,9 mg, 0,16 % en moles) y 5 ml de metanol. Después se traslada 1 g (35,7 mmoles) de etileno al autoclave. El control de masa se efectúa mediante pesada del autoclave. Ahora se aplican a presión 30 bar de CO. Se calienta el autoclave a 120°C. Se agita 20 h a 120°C y se mide el descenso de presión en el autoclave. Después se enfría el autoclave y se evacua la presión residual. El contenido del autoclave se traslada ahora a un recipiente Schlenk de 50 ml y se mezcla con 1 ml de isooctano como patrón interno. Se efectúa un análisis por GC para la determinación del rendimiento. El rendimiento asciende a un 87 %.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento

- a) disposición de un compuesto con insaturación etilénica;
- 5 b) adición de un complejo ligando-metal que comprende Pd y un ligando fosfina bidentado, o adición de un ligando fosfina bidentado, que comprende Pd;
- c) adición de un alcohol;
- d) alimentación de CO;
- e) calentamiento de la mezcla de reacción, haciéndose reaccionar el compuesto con insaturación etilénica para dar un éster,
- 10 añadiéndose a la mezcla de reacción menos de un 0,1 % en moles, referido a la cantidad de sustancia del compuesto con insaturación etilénica, de ácidos de Brønsted con una fortaleza de ácido de $pK_s \leq 3$, caracterizado por que el ligando fosfina está sustituido con al menos un resto heteroarilo en al menos un átomo de fósforo;

seleccionándose el ligando fosfina bidentado a partir de un compuesto según una de las (I) y (II)



seleccionándose $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, R^{4'}$, independientemente entre sí en cada caso, a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo;

- 20 representando al menos uno de los restos R^1, R^2, R^3, R^4 , o bien al menos uno de los restos $R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, R^{4'}$ un resto $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo;

y

estando sustituidos $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, R^{4'}$, si éstos representan $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, o $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo,

- 25 independientemente entre sí en cada caso, con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo, $-O-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-O-(C_1-C_{12})$ -alquil- $-(C_6-C_{20})$ -arilo, $-O-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-S-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-S-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-COO-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-COO-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-CONH-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-CONH-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-CO-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-CO-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-N-[(C_1-C_{12})$ -alquilo] $_2$, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, $-(C_6-C_{20})$ -aril- $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_6-C_{20})$ -aril- $O-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo, $-(C_3-C_{20})$ -heteroaril- $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{20})$ -heteroaril- $O-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-COOH$, $-OH$, $-SO_3H$, $-NH_2$, halógeno.
- 30

2.- Procedimiento según la reivindicación 1,

5 pudiendo R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, si éstos representan $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, o $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo, independientemente entre sí en cada caso, estar sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-O-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-O-(C_1-C_{12})$ -alquil- $-(C_6-C_{20})$ -arilo, $-O-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, $-(C_6-C_{20})$ -aril- $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_6-C_{20})$ -aril- $O-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo, $-(C_3-C_{20})$ -heteroaril- $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{20})$ -heteroaril- $O-(C_1-C_{12})$ -alquilo.

3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 2,

seleccionándose R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, independientemente entre sí en cada caso, a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo;

10 y representando al menos uno de los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o bien al menos uno de los restos $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, un resto $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo.

4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3,

representando al menos dos de los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o bien al menos dos de los restos $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, un resto $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo.

15 5.- Procedimiento según la reivindicación 4,

representando los restos R^1 y R^3 , o bien los restos $R^{1'}$ y $R^{3'}$, respectivamente un resto $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo.

6.- Procedimiento según la reivindicación 5,

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

20 y seleccionándose los restos de R^2 y R^4 , o bien $R^{2'}$ y $R^{4'}$, independientemente entre sí en cada caso, a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_3-C_{12})$ -heterocicloalquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo.

7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6,

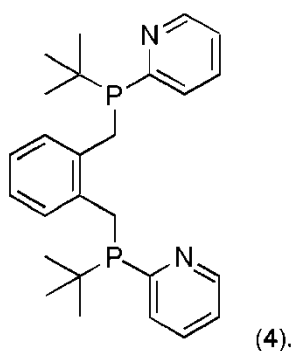
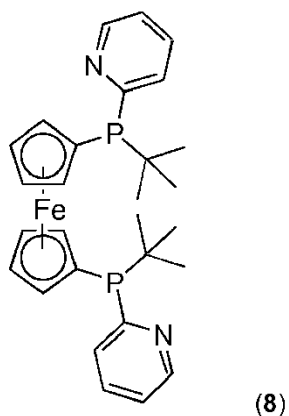
constituyendo los restos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , o bien $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, si éstos representan un resto heteroarilo, un resto heteroarilo con cinco o seis átomos de anillo.

8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7,

25 seleccionándose los restos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , o bien $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, si éstos representan un resto heteroarilo, 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, no estando sustituidos adicionalmente los citados restos heteroarilo.

9.- Procedimiento según la reivindicación 1,

seleccionándose el ligando fosfina bidentado a partir de un compuesto según una de las fórmulas (8) y (4)



5

10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9,

seleccionándose el compuesto con insaturación etilénica a partir de eteno, propeno, 1-buteno, *cis-* y/o *trans*-2-buteno, iso-buteno, 1,3-butadieno, 1-penteno, *cis-* y/o *trans*-2-penteno, 2-metil-1-buteno, 3-metil-1-buteno, 2-metil-2-buteno, hexeno, tetrametiletileno, hepteno, 1-octeno, 2-octeno, di-n-buteno, o mezclas de los mismos.

10 11. - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10,

seleccionándose el compuesto que comprende Pd a partir de dicloruro de paladio, acetilacetonato de paladio (II), acetato de paladio (II), dicloro(1,5-ciclooctadien)paladio (II), bis(dibencilidenacetona)paladio, bis(acetonitril)dicloropaladio (II), dicloruro de paladio(cinamilo), en el paso de procedimiento b).

15 12. - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11, seleccionándose el alcohol a partir de metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-pentanol, 1-hexanol, 2-propanol, *tert*-butanol, 3-pentanol, ciclohexanol, fenol, o mezclas de los mismos, en el paso de procedimiento c).

13. - Empleo de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 12, añadiéndose a la mezcla de reacción menos de un 0,1 % en moles, referido a la cantidad de sustancia del compuesto con insaturación etilénica, de ácidos de Brønsted con una fortaleza de ácido de $pK_s \leq 5$.

Fig. 1

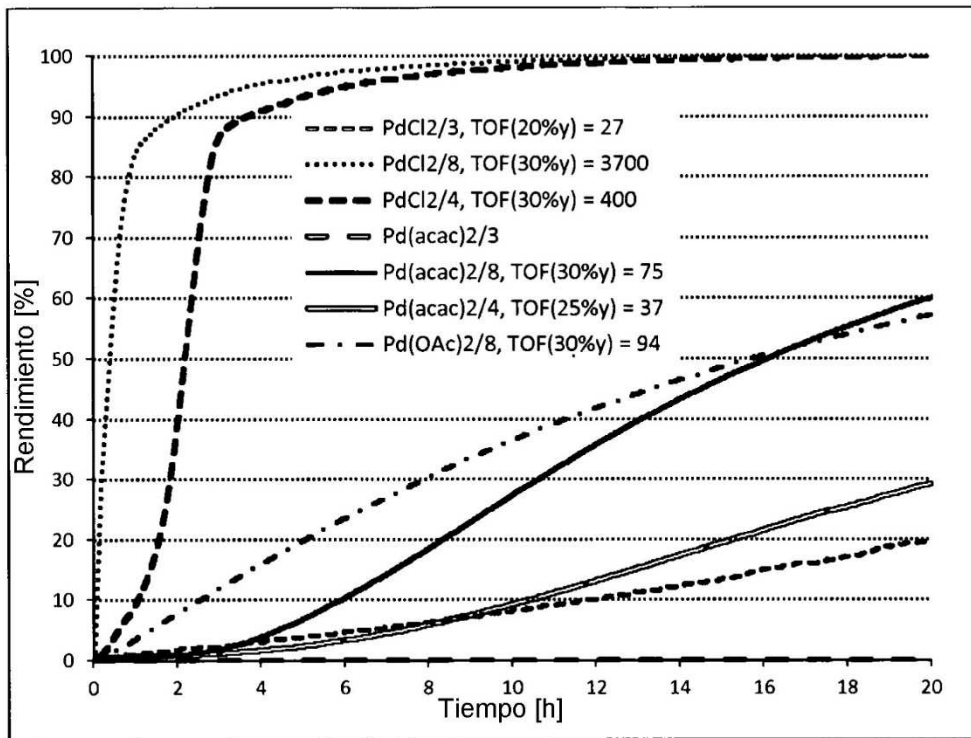


Fig. 2

