

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 998**

51 Int. Cl.:

C07C 67/38 (2006.01)

C07F 15/00 (2006.01)

C07F 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2016 E 16180055 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 3272759**

54 Título: **Ligandos 1,1'-bis(fosfino)ferroceno para la alcoxicarbonilación**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.11.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 732 998 T3

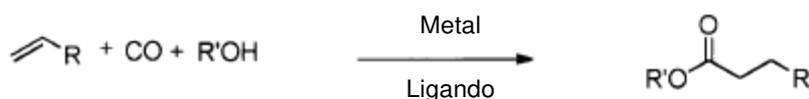
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Ligandos 1,1'-bis(fosfino)ferroceno para la alcoxicarbonilación

La invención se refiere a una mezcla de diastereómeros de compuestos de 1,1'-bis(fosfino)ferroceno, a complejos metálicos de estos compuestos y a su empleo para la alcoxicarbonilación.

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



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

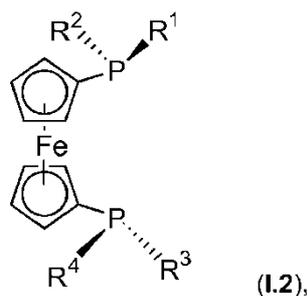
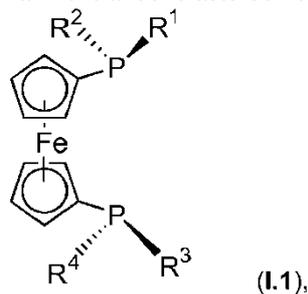
- 20 Se describen aplicaciones de metoxycarbonilación sobre sustratos de cadena más larga, por ejemplo, en el documento EP 0 662 467. La solicitud de patente describe un proceso para la producción de adipato de dimetilo a partir de 3-pentenoato de metilo. Como fuente de Pd se emplea acetato de Pd(II). Como ejemplos de ligandos fosfina bidentados apropiados se citan, entre otros, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 1-(difenilfosfino)-1'-(diisopropilfosfino)ferroceno y 1,1'-bis(isopropilfenilfosfino)ferroceno. No obstante, los ligandos alcanzan solo rendimientos insuficientes en la metoxycarbonilación de olefinas, en especial de olefinas de cadena larga, como 2-octeno y di-n-buteno.
- 25

- En BIANCHINI C ETAL, "METHOXYCARBONYLATION OF ETHENE BY PALLADIUM(II) COMPLEXES WITH 1,1'-BIS(DIPHENYLPHOSPHINO)FERROCENE (DPPF) AND 1,1'-BIS(DIPHENYLPHOSPHINO)OCTAMETHYLFERROCENE (DPPOMF)", *ORGANOMETALLICS*, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, (20030609), tomo 22, N° 12, páginas 2409 - 2421, se describe un procedimiento para la metoxycarbonilación de eteno. En este caso se emplean los dos siguientes complejos de Pd: [Pd(H₂O)₂(dppf)]-(OTs)₂ y [Pd(H₂O)₂(dppomf)](OTs)₂.
- 30

- La presente invención tiene la tarea de poner a disposición nuevos ligandos para la alcoxicarbonilación, con los que se puedan obtener buenos rendimientos de ésteres. Los ligandos según la invención serán especialmente apropiados para la alcoxicarbonilación de compuestos de cadena larga con insaturación etilénica, a modo de ejemplo C₈-olefinas, y de mezclas de compuestos con insaturación etilénica.
- 35

- Esta tarea se soluciona mediante una mezcla de diastereómeros de compuestos de 1,1'-bis(fosfino)ferroceno, que están sustituidos en los dos átomos de fósforo respectivamente con al menos un resto heteroarilo, comprendiendo la mezcla dos diastereómeros determinados. En este caso se descubrió que los complejos de paladio de la mezcla de diastereómeros según la invención conducen a buenos rendimientos en la alcoxicarbonilación de compuestos con insaturación etilénica, en especial de C₈-olefinas. Por consiguiente, se puede prescindir de una separación de diastereómeros y de la producción de ligandos diastereómeros puros. Por consiguiente, ya que tal separación es siempre muy compleja y costosa, también el proceso total es más económico. Además se producen menos productos secundarios, ya que en este caso se puede emplear una mezcla de diastereómeros, y no se debe eliminar uno de los diastereómeros.
- 40

La mezcla de diastereómeros según la invención comprende diastereómeros según las Fórmulas (I.1) y (I.2)



5

seleccionándose

R^2 , 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, $-(C_6-C_{20})$ -Aryl;

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

10 pudiendo estar sustituidos R^1 , R^3 , 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}) -aril, $-O-(C_3-C_{12})$ -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;

15

y

20 pudiendo estar sustituidos R^2 , R^4 , si 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, 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.

25 Se ha mostrado que la mezcla de diastereómeros según la invención conduce a un catalizador eficaz en especial si ambos diastereómeros se presentan en una determinada proporción molar. De este modo, la proporción molar de (I.1) respecto a (I.2) se sitúa preferentemente en el intervalo de 10:90 a 70:30, en especial de 20:80 a 60:40, de modo especialmente preferente de 30:70 bis 50:50, del modo más preferente de 35:65 a 45:55.

30 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.

35 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.

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, ciclododecilo, 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 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, tetrahidropiraniolo y dioxaniolo.

- 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, antraceniolo, fenantrenilo, naftaceniolo, crisenilo, pirenilo, coroneniolo. Son grupos (C₆-C₂₀)-arilo preferentes fenilo, naftilo y antraceniolo.

- 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.

- 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.

- 40 En una forma de realización, los restos R¹, R³, 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 los restos R¹, R³, 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.

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

En una forma de realización, los restos R^1 , R^3 no están sustituidos.

10 En una forma de realización, los restos R^2 , R^4 , si 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, 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, $-(C_6-C_{20})$ -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.

15 En una forma de realización, los restos R^2 , R^4 , si 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, pueden 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.

20 En una forma de realización, los restos R^2 , R^4 , si 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, 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.

25 En una forma de realización, los restos R^2 , R^4 , si 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, pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo y $-(C_3-C_{20})$ -heteroarilo.

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

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

De modo preferente, R^2 , R^4 se seleccionan, independientemente entre sí en cada caso, a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, $-(C_3-C_{12})$ -cicloalquilo, $-(C_6-C_{20})$ -arilo, de modo especialmente preferente a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, ciclohexilo y fenilo. Del modo más preferente, R^2 , R^4 representan respectivamente $-(C_1-C_{12})$ -alquilo. En este caso, R^2 , R^4 pueden estar sustituidos como se ha descrito. No obstante, preferentemente R^2 , R^4 no están sustituidos.

40 De modo preferente, R^1 , R^3 , independientemente entre sí en cada caso, se seleccionan a partir de restos heteroarilo con cinco a seis átomos de anillo, preferentemente cinco o seis átomos de anillo.

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

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

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

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

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

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

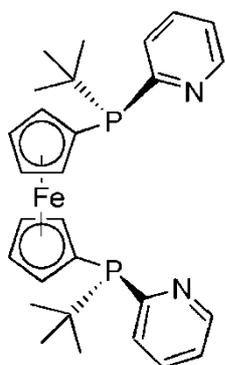
- 5 En una forma de realización, los restos R^1 , R^3 , se seleccionan a partir de 2-furilo, 2-tienilo, N-metil-2-pirrolilo, N-fenil-2-pirrolilo, N-(2-metoxifenil)-2-pirrolilo, 2-pirrolilo, N-metil-2-imidazolilo, 2-imidazolilo, 2-piridilo, 2-pirimidilo, N-fenil-2-indolilo, 2-indolilo, no estando sustituidos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

Los restos R^1 , R^3 representan preferentemente piridilo, en especial 2-piridilo.

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

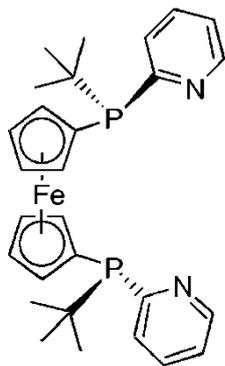
- 10 En una forma de realización, los restos R^1 y R^3 son idénticos entre sí. Asimismo, en esta forma de realización, los restos R^2 y R^4 son idénticos entre sí.

En una forma de realización, en el caso de los diastereómeros **I.1** y **I.2** según la invención se trata de compuestos según las Fórmulas (8.1) y (8.2):



(8.1)

15



(8.2).

- 20 La invención se refiere además a mezclas de complejos que comprenden un primer complejo que comprende Pd y un diastereómero según la invención según la Fórmula (I.1) y un segundo complejo que comprende Pd y un diastereómero según la invención según la Fórmula (I.2). En estos complejos, los diastereómeros **I.1** y **I.2** según la invención sirven como ligandos bidentados para el átomo metálico. Los complejos sirven, a modo de ejemplo, como catalizadores para la alcoxycarbonilación. Con los complejos según la invención se pueden obtener rendimientos muy elevados en la alcoxycarbonilación de una pluralidad de diversos compuestos con insaturación etilénica.

- 25 La proporción molar del primer complejo respecto al segundo se sitúa preferentemente en el intervalo de 10:90 a 70:30, en especial de 20:80 a 60:40, preferentemente de 30:70 a 50:50, del modo más preferente de 35:65 a 45:55.

Los complejos según la invención 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.

La invención se refiere además al empleo de una mezcla de diastereómeros según la invención para la catálisis de una reacción de alcoxicarbonilación. En este caso, los diastereómeros según la invención se pueden emplear en especial como mezcla de complejos metálicos según la invención.

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

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

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

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

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

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

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, sulfino, anhídrido de ácido carboxílico, imida, carboxilato, sulfonato, carbamoilo, sulfamoilo, ciano, carbonilo, carbonotioilo, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, éter, tioéter, arilo, heteroarilo o sililo y/o sustituyentes halógeno. En este caso, el compuesto con insaturación etilénica comprende preferentemente en total 2 a 30 átomos de carbono, preferentemente 2 a 22 átomos de carbono, de modo especialmente preferente 2 a 12 átomos de carbono.

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

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

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

40 eteno;

propeno;

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

ES 2 732 998 T3

- C5-olefinas, como 1-penteno, 2-penteno, 2-metil-1-buteno, 2-metil-2-buteno, 2-metil-1,3-butadieno (isopreno), 1,3-pentadieno;
- C6-olefinas, como tetrametiletileno, 1,3-hexadieno, 1,3-ciclohexadieno;
- C7-olefinas, como 1-metilciclohexeno, 2,4-heptadieno, norbornadieno;
- 5 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;
- undecenos;
- dodecenos;
- 10 C14-olefinas internas;
- C15- a C18-olefinas internas;
- C15- a C30-olefinas internas lineales o ramificadas, cíclicas, acíclicas o parcialmente cíclicas;
- triisobuteno, tri-n-buteno;
- terpenos, como limoneno, geraniol, farnesol, pineno, mirceno, carvona, 3-careno;
- 15 compuestos con insaturación etilénica con 18 átomos de carbono, como ácido linoleico o ácido linolénico;
- ésteres de ácidos carboxílicos insaturados, como ésteres vinílicos de ácido acético o propanoico, ésteres alquílicos de ácidos carboxílicos insaturados, ésteres metílicos o etílicos de ácido acrílico o ácido metacrílico, oleatos, oleato de metilo o etilo, ésteres de ácido linoleico o linolénico;
- compuestos vinílicos, como acetato de vinilo, vinilciclohexeno, estireno, alfa-metilestireno, 2-isopropenilnaftalina;
- 20 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.
- En una variante del procedimiento, el compuesto con insaturación etilénica se selecciona a partir de 1-penteno, *cis-* y/o *trans*-2-penteno, 2-metil-1-buteno, 2-metil-2-buteno, 3-metil-1-buteno, o mezclas de los mismos.
- 25 En una forma de realización preferente, el compuesto con insaturación etilénica se selecciona a partir de eteno, propeno, 1-buteno, *cis-* y/o *trans*-2-buteno, 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.
- 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.
- 35 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.

10 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 la mezcla de diastereómeros según la invención, o bien formar *in situ* a partir de un compuesto que comprende Pd y la mezcla de diastereómeros libre. En este caso, el compuesto que comprende Pd se denomina también precursor de catalizador.

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

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

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

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

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

30 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, 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.

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

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

40 En una forma de realización, en el caso del alcohol se trata de un alcanol con uno o varios grupos hidroxilo y 1 a 30 átomos de carbono, preferentemente 1 a 22 átomos de carbono, de modo especialmente preferente 1 a 12 átomos de carbono, del modo más preferente 1 a 6 átomos de carbono.

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

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.
- 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, 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.
- 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 En una variante especialmente preferente del procedimiento, en el paso de procedimiento c) el alcohol se selecciona a partir de: metanol, etanol.
- En una variante especialmente preferente del procedimiento, en el paso de procedimiento c) el alcohol es metanol.
- En una variante del procedimiento, en el paso de procedimiento c) el alcohol se emplea en exceso.
- 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 (CH₂Cl₂).
- 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 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.
- 30 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.
- 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.
- 35 La proporción molar de mezcla de diastereómeros 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. En este caso, la citada proporción molar corresponde a la proporción de la cantidad de sustancia total de ambos diastereómeros **I.1** y **I.2** respecto a la cantidad de sustancia de Pd.
- 40 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.
- 45 Ácidos de Brønsted apropiados tienen preferentemente una fortaleza de ácido de $pK_s \leq 5$, preferentemente una fortaleza de ácido de $pK_s \leq 3$. La fortaleza de ácido pK_s indicada se refiere al valor de pK_s determinado en las condiciones normales (25°C, 1,01325 bar). En el caso de un ácido multiprotónico, la fortaleza de ácido pK_s en el ámbito de esta invención se refiere al valor de pK_s del primer paso de protólisis.

Preferentemente, el ácido no es un ácido carboxílico.

Son ácidos de Brønsted apropiados, por ejemplo, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metilfosfónico y ácidos sulfónicos. En el caso del ácido se trata preferentemente de ácido sulfúrico o un ácido sulfónico. Son ácidos sulfónicos apropiados, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido 5
terc-butanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico (PTSA), ácido 2-hidroxiopropano-2-sulfónico, ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico y ácido dodecilsulfónico. Son ácidos especial preferentes ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

Como ácido de Lewis se puede emplear, 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 3% 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

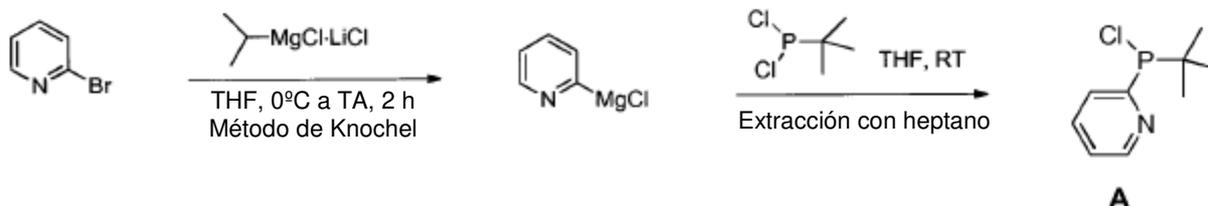
15 Todas las preparaciones siguientes se llevaron a cabo con técnica de Schlenk estándar. Los disolventes se desecaron antes de empleo a través de agentes desecantes apropiados (Purification of Laboratory Chemicals, W. L. F. Armarego (autor), Christina Chai (autora), Butterworth Heinemann (Elsevier),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

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).

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-butilfosfina se sintetiza según el "método de Knochel" con cloruro de isopropilmagnesio (Angew. Chem. 2004, 43, 2222-2226). La elaboración se efectúa según el método de Budzelaar (Organometallics 1990, 9, 1222-1227).



Esquema 1: síntesis de precursor A

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. Cuando 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. Según GCMS 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, Py), 7,67 (m, 1H, Py), 7,03-6,93 (m, 1H, Py), 6,55-6,46 (m, 1H, Py), 1,07 (d, $J = 13,3$ Hz, 9H, t-Bu)

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

^{31}P NMR (121 MHz, C_6D_6) δ 97,9.

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

Síntesis de 1,1'-bis(terc-butil-2-piridilfosfino)ferroceno (compuesto 8)

Carga de productos químicos:	6,4 g de ferroceno (34,4 mmoles)
	11 ml ml de TMEDA (8 g, 68,9 mmoles, 2 eq)
	44,1 ml de 1,6N-butillitio (hexano) (70,6 mmoles, 2,05 eq)
	12,5 ml (13,7 g, 68 mmoles) de cloro(terc-butil-2-piridil)fosfina Heptano absoluto, agua absoluta, Na_2SO_4 (anhidro)

En un matraz de tres bocas de 250 ml, provisto de un termómetro de bajas temperaturas, un agitador magnético y refrigerante de reflujo, se pesan 6,4 g de ferroceno bajo argón, y se añaden 70 ml de heptano absoluto. El ferroceno se disuelve completamente. Después se añaden 11 ml de TMEDA a la disolución, y a continuación se adicionan 44,1 ml de n-BuLi 1,6 N. La disolución de reacción se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Se forma un producto sólido (cristales naranja grandes). Se elimina la disolución sobrenadante. Se añaden 100 ml de heptano al producto sólido, se enfría por medio de un baño de hielo a aproximadamente 5°C , y después se añaden gota a gota 12,5 ml de cloro(terc-butil-2-piridil)fosfina disueltos en 10 ml de heptano, lentamente en el intervalo de media hora. Los cristales grandes se disuelven lentamente y se forma un precipitado de cloruro de litio. Se agita esta suspensión media hora a 5°C y después una hora a temperatura ambiente. Se lava la fase orgánica tres veces con 20 ml de agua desgasificada respectivamente. A continuación se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 (anhidro), y se separa por filtración de sulfato sódico, se lava el sulfato sódico tres veces con 20 ml de heptano respectivamente, y se concentra la disolución por evaporación en vacío. Se forma un aceite naranja, que cristaliza durante la noche en la nevera. Rendimiento: 17,1 g = 96 %

Datos analíticos:

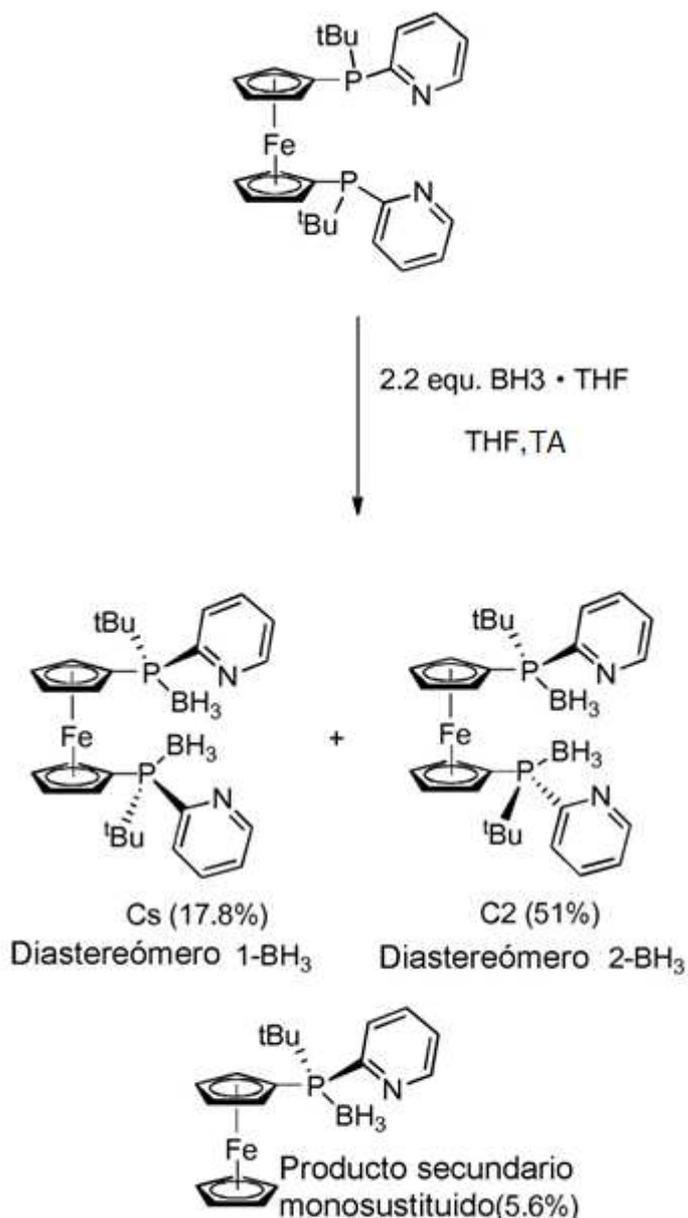
^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 8,66- 8,56 (m, 2H, Py), 7,76-7,69 (m, 2H, Py), 7,08-6,97 (m, 2H, Py), 6,69-6,61 (m, 2H, Py), 5,17(m, 1H, ferrocenilo), 4,94(m, 1H, ferrocenilo), 4,37(m, 1H, ferrocenilo), 4,17(m, 1H, ferrocenilo), 4,05(m, 1H, ferrocenilo), 3,98-3,93(m, 3H, ferrocenilo), 1,14(d, $J = 12,7$ Hz, 9H, t-Bu), 1,12(d, $J = 12,7$ Hz, 9H, t-Bu).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ 163,6, 163,5, 149,8, 149,8, 149,6, 134,6, 134,4, 132,5, 132,4, 132,0, 132,0, 122,7, 78,4, 78,0, 77,9, 77,6, 74,2, 74,1, 74,0, 74,0, 73,8, 72,6, 72,4, 71,7, 71,6, 71,5, 31,8, 31,7, 31,7, 31,6, 28,3 y 28,2.
 ^{31}P NMR (121 MHz, C_6D_6) δ 7,3 y 7,1

Separación de formas diastereoméricas del compuesto 8

Como se puede identificar en las dos señales de fosfina situadas en estrecha yuxtaposición a δ 7,3 y 7,1 ppm, el compuesto 8 se presenta en dos formas diastereoméricas. Éstas se separaron como sigue.

En primer lugar, de la mezcla de diastereómeros se producen los respectivos aductos de borano, y éstos se separaron mediante cromatografía en columna a continuación. En este caso se pudieron aislar tres productos. Los respectivos aductos de borano diastereómeros y un producto secundario monosustituido.



- 5 Esquema 2: síntesis de aductos de borano; Cs: simetría especular respecto al plano a través del átomo de Fe perpendicularmente al eje de la molécula; C2: simetría doble respecto a la rotación alrededor del átomo de Fe

En un matraz esférico de 50 ml con entrada de nitrógeno y agitador magnético se disponen bajo argón 700 mg (1,36 mmoles) de ligando bis(2-piridil-terc-butilfosfino)-ferroceno parduzco, y se cierra con un séptum. Tras adición de 10 ml de THF se ha formado una disolución roja anaranjada clara. A temperatura ambiente se añaden ahora rápidamente 2,99 ml (2,2 eq, 2,99 mmoles) de una disolución de borano 1 M. Después de 2 días de agitación se presenta aún una disolución roja anaranjada clara. Un cromatograma de capa fina muestra dos productos, que están teñidos con KMnO₄ acuoso. R_{f1} = 0,15, R_{f2} = 0,31, (acetato de etilo : heptano = 1:7). El aducto de borano se cromatografía con un aparato Combiflash (CombiFlash® Rf, TELEDYNE ISCO, A Teledyne Technologies Company) dos veces (5 min heptano puro, después se aumenta el contenido de acetato de etilo a un 5 % en 40 min). En el primer proceso se puede aislar el aducto de borano monosustituido de avance rápido: 28 g (5,6 %). En el segundo

paso se obtiene el diastereómero 1-BH₃ en 132 mg (17,9%) de rendimiento y el diastereómero de avance algo más lento 2-BH₃ en 376 mg (51%) de rendimiento. Ambos compuestos son productos sólidos pardos anaranjados.

Producto secundario monosustituido: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,87 (m, 1H, py), 8,30 (m, 1H, py), 7,83 (m, 1H, py), 7,43 (m, 1H, py), 5,21 (m, 1H, ferrocenilo), 4,74 (m, 1H, ferrocenilo), 4,43 (m, 1H, ferrocenilo), 3,82 (s, 5H, Cp), 1,01 (d, J = 14,5 Hz, 9H, tBu), 1,60-0,36 (br, BH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 149,4, 149,3, 135,7, 135,5, 130,5, 130,2 (Py), 75,8, 75,6, 74,1, 71,9, 71,8, 70,6, 70,4 (ferrocenilo), 69,5 (Cp), 31,5, 31,1 y 25,9 (tBu).

³¹P NMR (121 MHz, C₆D₆) δ 30,3 (m(br), P-BH₃), rendimiento: aceite amarillo, 28 mg (5,6%).

Diastereomero 1-BH₃ (Cs): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,91 (m, 2H, py), 8,26 (m, 2H, py), 7,83 (m, 2H, py), 7,44 (m, 2H, py), 5,25 (m, 2H, ferrocenilo), 4,24 (m, 2H, ferrocenilo), 4,07 (m, 2H, ferrocenilo), 3,62 (m, 2H, ferrocenilo), 0,99 (d, J = 14,0 Hz, 18H, tBu), 1,54-0,19 (br, BH₃, poca resolución).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 154,7, 153,7, 149,7, 149,6, 135,6, 135,4, 130,3, 130,0, 124,8, 124,7 (Py), 76,1, 75,6, 75,9, 75,2, 74,7, 74,6, 72,9, 72,7, 66,3 y 65,5 (ferrocenilo), 31,4, 30,9, 25,8 y 25,7 (tBu)

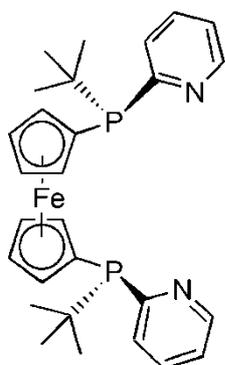
³¹P NMR (121 MHz, C₆D₆) δ 29,9 (d (br), J = 68,1 Hz, P-BH₃), Ausbeute: 132 mg (17,9%), producto sólido naranja.

Diastereómero 2-BH₃ (C2): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,88 (m, 2H, py), 8,28 (m, 2H, py), 7,85 (m, 2H, py), 7,47 (m, 2H, py), 4,73 (m, 2H, ferrocenilo), 4,67 (m, 2H, ferrocenilo), 4,29 (m, 2H, ferrocenilo), 3,57 (m, 2H, ferrocenilo), 0,98 (d, J = 14,6 Hz, 18H, tBu), 1,61-0,25 (br, BH₃, poca resolución).

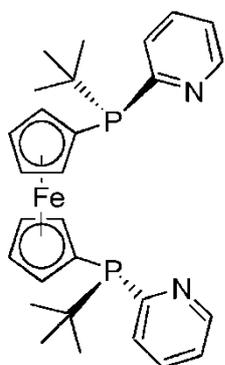
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 154,8, 153,9, 149,3, 149,2, 135,7, 135,6, 130,5, 130,2, 124,8 (Py), 76,3, 74,8, 74,7, 74,6, 73,2, 73,1, 66,1 y 65,3 (ferrocenilo), 31,4, 31,0 y 25,8 (tBu).

³¹P NMR (121 MHz, C₆D₆) δ 30,1 (d (br), J = 63,7 Hz, P-BH₃). Rendimiento: 376 mg (51%), producto sólido naranja.

Los ligandos fosfina libres (diastereómero 1 (Cs) **8.1** y diastereómero 2 (C2) **8.2** se pueden producir a partir de los aductos de borano según la siguiente prescripción.



8.1 (Cs)



8.2 (C2)

En un matraz de 50 ml asegurado de 50 ml con núcleo agitador magnético se pesan bajo argón 376 mg de 2-BH₃ diastereómero (C2) y se cierra con un séptum. Después se añaden 7 ml de morfolina absoluta y se forma una suspensión naranja, que se disuelve lentamente a 50°C en el baño de agua para dar una disolución naranja clara.

Según cromatograma de capa fina y ^{31}P -NMR, después de 4 horas el aducto de boro se ha transformado completamente para dar la fosfina libre. Tras enfriamiento de la disolución, ahora naranja clara, se elimina la morfolina en vacío de bomba de aceite y se cromatografía el residuo naranja. La cromatografía es necesaria para separar el producto de aducto de morfolinborano. En primer lugar se libera el agente eluyente 2 : 1 (heptano/acetato de etilo) de oxígeno disuelto, haciéndose pasar gas de argón durante una hora. Un matraz de tres bocas de 250 ml con séptum, tubo de nitrógeno y una columna cargada con gel de sílice 60 se cierra superiormente con otro séptum, se asegura varias veces con argón y se eluye con el agente eluyente. El residuo naranja se disuelve en 2-3 ml de agente eluyente y se aplica sobre la columna. La fosfina se puede cromatografiar ahora añadiéndose agente eluyente bajo argón en la columna a través de aguja de transferencia. A través del color naranja del producto se puede ver fácilmente el final de la cromatografía. La disolución naranja cromatografiada se traslada a un matraz de nitrógeno con una jeringa y se libera de disolvente en alto vacío. Se obtiene un aceite amarillo viscoso, que solidifica lentamente. Rendimiento 312 mg (87,3 %)

Diastereómero 2 (C2) **8.2**: ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 8,58 (m, 2H, py), 7,72 (t,t, $J = 7,8$ Hz, 1,3 Hz, 2H, py), 7,02 (t,t, $J = 7,6$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 2H, py), 6,68-6,62 (m, 2H, py), 4,93 (m, 2H, ferrocenilo), 4,37 (m, 2H, ferrocenilo), 3,95 (m, 4H, ferrocenilo), 1,13 (d, $J = 12,0$ Hz, 18H, tBu).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 163,6 y 163,4 (C), 149,6, 149,5, 134,6, 134,4, 132,6, 131,9, 122,7 (py), 78,5, 77,9, 74,0, 73,9, 73,7, 72,5, 71,7, 71,5 (ferrocenilo), 31,8 31,6, 28,3 y 28,1 (tBu).

^{31}P NMR (121 MHz, C_6D_6) δ 7,1.

HRMS (ESI) m/z^+ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FeN}_2\text{P}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 517,16197; hallado: 517,16221.

Análogamente se puede obtener también el otro diastereómero-1 (Cs) **8.1**. En este caso se emplearon 318 mg de aducto de borano y, tras cromatografía, se obtienen 219 mg (73 %) de diastereómero-1 rojo anaranjado (Cs) **8.1**.

Diastereómero 1 (Cs) **8.1**: ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 8,63 (m, 2H, py), 7,72 (t,t, $J = 7,8$ Hz, 1,1 Hz, 2H, py), 7,04 (t,t, $J = 7,6$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 2H, py), 6,66 (m, 2H, py), 5,17 (m, 2H, ferrocenilo), 4,17 (m, 2H, ferrocenilo), 4,05 (m, 2H, ferrocenilo), 3,95 (m, 2H, ferrocenilo), 1,11 (d, $J = 12,3$ Hz, 18H, tBu).

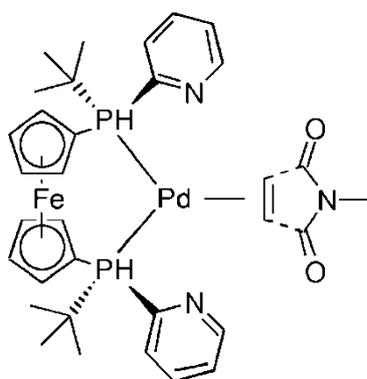
^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ 163,5 y 163,3 (C), 149,7, 149,6, 134,5, 134,3, 132,4, 131,8 y 122,6 (py), 77,9, 77,4, 74,1, 74,0, 73,8, 72,3, 71,5 y 71,4 (ferrocenilo), 31,7, 31,5, 28,2 y 28,0 (tBu).

^{31}P NMR (121 MHz, C_6D_6) δ 7,2.

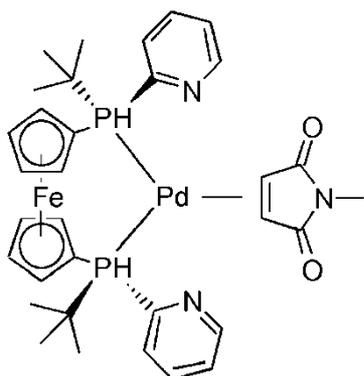
HRMS (ESI) m/z^+ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FeN}_2\text{P}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 517,16197; hallado 517,16221.

A partir de la mezcla de diastereómeros se puede determinar una proporción de isómeros **8.2:8.1** (C2:Cs) de 56:43 (espectros de NMR).

Producción de los complejos de paladio K5.1 y K5.2



K5.1 a y K5.1b

**K5.2**

De los ligandos fosfina diastereómeros puros **8.1** y **8.2** se sintetizan los correspondientes complejos de paladio **K5.1a** y **K5.1b** con simetría Cs y el complejo **K5.2** con simetría C1 en presencia de maleinimida en heptano, como sigue.

- 5 Complejo **K5.2**: se pesan 58.1 mg (0.274 mmol) de precursor de paladio (ciclopentadienil-alil-paladio) en un recipiente Schlenk de 10 ml y se disuelven en 5 ml de heptano congelado. La disolución roja clara se filtra a través de celita en un matraz de 25 ml inertizado con nitrógeno. En un segundo recipiente Schlenk se disuelven bajo argón 150 mg (0.29 mmoles) de diastereómero **8.2** (C2) y 30.4 mg (0.274 mmol) de N-metilmaleinimida en 6 ml de heptano. La N-metilmaleinimida se disuelve completamente solo mediante calentamiento a 60°C en el baño de agua.
- 10 La disolución clara naranja se añade gota a gota, lentamente a temperatura ambiente con la bomba de inyección, a la disolución de precursor de paladio roja. En este caso, la disolución se aclara y se forma un precipitado amarillo. Al día siguiente se deja sedimentar el precipitado y se decanta la disolución sobrenadante. Después de lavado de 3 veces con 1-2 ml de heptano se seca el precipitado amarillo en la bomba de aceite. Se obtienen 200 mg (95 %) de un producto sólido amarillo. Según ³¹P-NMR, a partir del ligando simétrico en C2 se debe haber formado un
- 15 complejo simétrico en C1, que muestra dos dobletes característicos.

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ 8,48 (m, 2H, py), 8,12 (m, 2H, py), 7,13 (m, 1 H, py), 7,02 (t,t, J = 7,6 Hz, J = 2,3 Hz, 1H, py), 6,63 (m, 2H, py), 5,32 (m, 1H, ferrocenilo), 4,89 (m, 1H, ferrocenilo), 4,45 (m, 2H, ferrocenilo), 3,95 (m, 1H, ferrocenilo), 3,92 (m, 2H, ferrocenilo), 3,85 (m; 2H, ferrocenilo), 3,44 (m; 1H, ferrocenilo), 3,03 (s, 3H, NMe), 1,36 (d, J = 14,9Hz, 9H, tBu), 1,32 (d, J = 14,6Hz, 9H, tBu).

- 20 ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆): δ 175,9 y 175,8 (CO), 160,2, 159,7, 158,5 y 158 (C), 149,5, 149,4, 135,6, 135,4, 135,1, 135,0, 134,8, 134,5, 133,9, 124,3, 123,9 (py), 78,6, 78,3, 76,8, 76,5, 75,0, 74,8, 74,4, 74,2, 73,8, 73,4, 72,7, 72,6, 72,5, 71,0, 70,5, 70,4 (ferrocenilo), 52,6, 52,5, 52,2, 52,1, 51,1, 51,0, 50,7, 50,6 (maleinimida), 35,5 35,3, 35,1, 28,1, 28,0, 27,4, 27,3 (tBu), 23,5 (NMe).

³¹P NMR (121 MHz, C₆D₆) δ 47,3 (d, J = 16Hz), 46,4 (d, J = 16Hz).

- 25 Complejo **K5.1**: la producción de **K5.1** a partir del diastereómero **8.1** se efectúa análogamente para la producción de **K5.2**.

- 30 ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ 8,27 (m, 2,77H, py), 7,74 (t, J = 7,3 Hz, 2H, py), 7,62 (m, 0,77 H, py), 6,81 (t,t, J = 7,7 Hz, J = 2,2 Hz, 2H, py), 6,66 (t,t, J = 7,7 Hz, J = 2,1 Hz, 0,77H, py), 6,39 (m, 2,77H, py), 4,66 (m, 0,77H, metino), 4,49 (m, 2H, metino), 4,42 (m, 0,77H, metino), 4,33 (m, 2H, metino), 4,27 (m; 2H, metino I), 4,19 (m; 0,77H, metino), 4,05 (m; 2,77H, metino), 3,95 (m; 2,77H, metino), 3,10 (s, 3H, NMe), 3,03 (s, 1,21H, NMe), 1,36 (d, J = 13,9Hz, 25,26H, tBu).

³¹P NMR (121 MHz, C₆D₆) δ 46,9 y 46,3. Rendimiento: 46 mg, (90%), producto sólido amarillo.

- 35 A partir del espectro de ¹H-NMR se desprende que el ligando **8.1** (Cs) reacciona para dar dos complejos de paladio diastereómeros simétricos en Cs **K5.1a** y **K5.1b** (Cs) en proporción 72:28, ya que la maleinimida puede adoptar dos posiciones diferenciables. La proporción se puede determinar a partir de las integrales de superficie de grupos N-metilo a 3,10 y 3,03 ppm en ¹H-NMR. Asimismo, la ³¹P-NMR muestra dos singletes, que se pueden asignar a los dos posibles complejos diastereómeros con simetría Cs.

- 40 Por el contrario, el ligando diastereómero **8.2** (C2) conduce a un complejo uniforme con simetría C1. Mediante la maleinimida enlazada sólidamente al centro metálico se pierde ciertamente la simetría en C2, pero una torsión de maleinimida en 180° no conduciría a ningún isómero nuevo, en contrapartida al diastereómero **8.1** (Cs). En este

caso, la maleinimida muestra solo un singlete en 3,03 ppm en $^1\text{H-NMR}$ y 2 dobletes en $^{31}\text{P-NMR}$ debido a la simetría en C1.

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

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

- 5 Se emplea un reactor Parr de 300 ml. Se adapta a éste un bloque de aluminio de producción propia de dimensiones correspondientes, que es apropiado para el calentamiento por medio de agitador magnético comercial, por ejemplo de la firma Heidolph. Para el interior del autoclave se fabricó una placa metálica circular de grosor de aproximadamente 1,5 cm, que contenía 6 orificios que correspondían al diámetro externo del vial de vidrio. Adaptados a estos viales de vidrio, éstos se dotan de pequeños agitadores magnéticos. Estos viales de vidrio se dotan de tapones a rosca y séptums apropiados, y se cargan con los correspondientes reactivos, disolvente y catalizadores y aditivos bajo argón con un aparato especial, fabricado en procesamiento de vidrio soplado. A tal efecto se cargan simultáneamente 6 recipientes, esto posibilita la realización de 6 reacciones a la misma temperatura y a la misma presión en un experimento. Después se cierran estos recipientes de vidrio con tapones a rosca y séptums, y se introduce respectivamente una pequeña cánula de inyección de tamaño apropiado a través de los séptums. Esto posibilita más tarde el intercambio de gas en la reacción. Estos viales se colocan ahora en la placa metálica, y ésta se traslada al autoclave bajo argón. El autoclave se lava con CO y se carga con la presión de CO prevista a temperatura ambiente. Después se calienta a temperatura ambiente por medio del agitador magnético bajo agitación magnética, y se realiza la reacción el tiempo correspondiente. A continuación se enfría a temperatura ambiente y se descarga la presión lentamente. A continuación se barre el autoclave con nitrógeno. Los viales se extraen del autoclave y se mezclan con una cantidad definida de un estándar apropiado. Se efectúa un análisis por GC con cuyos resultados se determinaron rendimientos y selectividades.

Analítica

- 25 Analítica por GC: para el análisis por GC se emplea un cromatógrafo de la firma Agilent GC Agilent 7890A con una columna HP5 de 30 m. Perfil de temperaturas: 35 °C, 10 min; 10 °C/min a 200 °C; el volumen de inyección asciende a 1 μl con una división de 50:1.

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

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

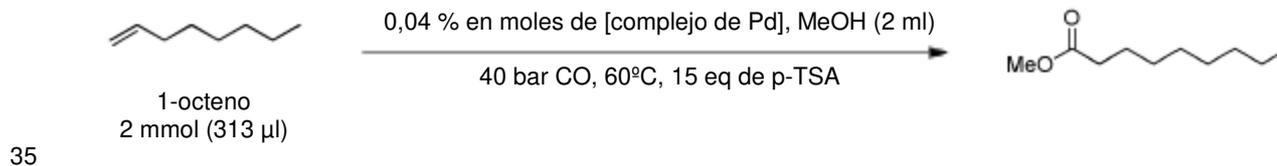
Valoración de los ensayos

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

Metoxicarbonilación de 1-octeno

Para analizar la actividad de diastereómeros **K5.1** y **K5.2** del complejo $[\text{Pd}(\text{Cp}_2\text{Fe})(\text{P}(2\text{-piridil})(t\text{-butil}))_2 \eta^2\text{-}(N\text{-metilmaleinimida})]$ se emplea mezcla de **K5.1** y **K5.2** en proporción cuantitativa de sustancias 40:60.

Como reacción de Benchmark sirve la metoxicarbonilación de 1-octeno para dar nonanoato de metilo.



Esquema 3: reacción de 1-octeno con metanol; se representa el producto de reacción lineal.

- 40 En los ensayos se seleccionan las condiciones de reacción de modo que no tenga lugar una conversión completa (40 bar CO, 60 °C T = variable). Para realizar los ensayos se producen 2 disoluciones madre. Una disolución madre está constituida por la mezcla de complejos (2,93 mg de [Pd] en 5 ml de MeOH), la otra disolución madre está constituida por el ácido (22,8 mg de ácido para-toluenosulfónico en 10 ml de MeOH). Respectivamente se reúne un mililitro de disolución madre en un vial de 4 ml, equipado con séptum, cánula y pequeño agitador de núcleo magnético bajo argón, y se coloca en un carrusel, que se coloca de nuevo en un autoclave Parr de 300 ml. Tras

lavado con argón y CO se aplican a presión 40 bar de CO y el autoclave se inserta en un bloque de aluminio, que se ha calentado previamente a 60°C.

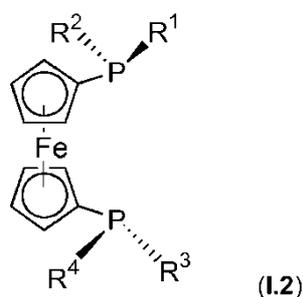
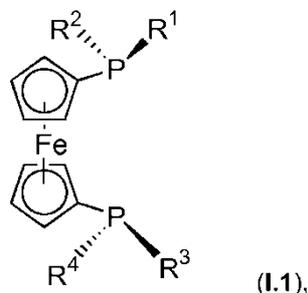
- 5 Se realizan tres ensayos de este tipo con variación de los tiempos de reacción de 15 minutos, 30 minutos y 40 minutos. Tras la reacción se lleva el autoclave a temperatura ambiente y se descomprime cuidadosamente. Después se añaden 300 µl de iso-octano como patrón para la determinación por GC cuantitativa, y se agita convenientemente. Los resultados se reúnen en la siguiente tabla:

Catalizador	Rendimiento de éster (%)	n-selectividad (%)	Tiempo de reacción (min)
Mezcla K5.2 y K5.1	15	83	15
Mezcla K5.2 y K5.1	53	82	30
Mezcla K5.2 y K5.1	65	82	40

- 10 De la tabla 3 se desprende que la mezcla de diastereómeros según la invención presenta muy buenas propiedades catalíticas para la alcoxicarbonilación de compuestos con insaturación etilénica, en especial de olefinas de cadena larga. Por consiguiente, se puede prescindir de una separación de diastereómeros.

REIVINDICACIONES

1.- Mezcla de diastereómeros que comprende diastereómeros según las Fórmulas (I.1) y (I.2)



seleccionándose

10 R^2 , 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, $-(C_6-C_{20})$ -Aryl;

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

15 pudiendo estar sustituidos R^1 , R^3 , 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}) -aril, $-O-(C_3-C_{12})$ -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, $-N-[(C_1-C_{12})\text{-alquil}]_2$, $-(C_6-C_{20})$ -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;

y

20 pudiendo estar sustituidos R^2 , R^4 , si 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, 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, $-N-[(C_1-C_{12})\text{-alquil}]_2$, $-(C_6-C_{20})$ -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.

2.- Mezcla de diastereómeros según la reivindicación 1, situándose la proporción molar de (I.1) respecto a (I.2) en el intervalo de 10:90 a 70:30.

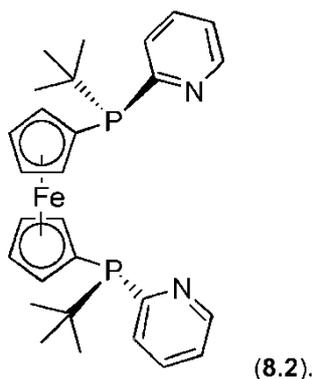
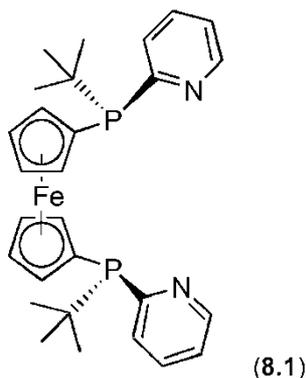
3.- Mezcla de diastereómeros según una de las reivindicaciones 1 a 2, seleccionándose R^2 , R^4 , respectivamente de modo independiente entre sí, a partir de $-(C_1-C_{12})$ -alquilo, ciclohexilo y fenilo.

4.- Mezcla de diastereómeros según una de las reivindicaciones 1 a 3, representando R^1 , R^3 respectivamente un resto heteroarilo con cinco a diez átomos de anillo.

5.- Mezcla de diastereómeros según una de las reivindicaciones 1 a 4, representando R^1 , R^3 respectivamente piridilo.

6.- Mezcla de diastereómeros según una de las reivindicaciones 1 a 5, representando R^1 , R^3 respectivamente restos idénticos, y R^2 , R^4 respectivamente restos idénticos.

5 7.- Mezcla de diastereómeros según una de las reivindicaciones 1 a 6, tratándose, en el caso de los diastereómeros I.1, o bien I.2, de compuestos según las fórmulas (8.1), o bien (8.2)



10

8.- Mezcla de complejos que comprende un primer complejo que comprende Pd y un diastereómero según la Fórmula (I.1) conforme a una de las reivindicaciones 1 a 7, y un segundo complejo que comprende Pd y un diastereómero según la Fórmula (I.2) según una de las reivindicaciones 1 a 7.

15 9.- Procedimiento que comprende los pasos de procedimiento:

- disposición de un compuesto con insaturación etilénica;
- adición de una mezcla de diastereómeros según una de las reivindicaciones 1 a 7 y un compuesto que comprende Pd, o adición de una mezcla de complejos según la reivindicación 8;
- adición de un alcohol;
- alimentación de CO;
- calentamiento de la mezcla de reacción, haciéndose reaccionar el compuesto con insaturación etilénica para dar un éster.

20

10.- Procedimiento según la reivindicación 9, comprendiendo el compuesto con insaturación etilénica 2 a 30 átomos de carbono, y presentando opcionalmente uno o varios grupos funcionales seleccionados a partir de grupos carboxilo, tiocarboxilo, sulfo, sulfinilo, anhídrido de ácido carboxílico, imida, carboxilato, sulfonato, carbamoilo, sulfamoilo, ciano, carbonilo, carbonotioilo, sulfhidrilo, amino, éter, tioéter, arilo, heteroarilo o sililo, y/o sustituyentes halógeno.

25

- 11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 10, seleccionándose el compuesto con insaturación etilénica 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, 1-octeno, 2-octeno, di n-buteno, o mezclas de los mismos.
- 5 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 11, comprendiendo el compuesto con insaturación etilénica 6 a 22 átomos de carbono.
- 10 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 12, seleccionándose el compuesto que comprende Pd, en el paso de procedimiento b), a partir de dicloruro de paladio, acetilacetato de paladio (II), acetato de paladio (II), dicloro(1,5-ciclooctadieno)paladio (II), bis(dibencilidenacetona)paladio, bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II), dicloruro de paladio(cinamilo).
- 14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 13, seleccionándose el alcohol en el paso de procedimiento c) 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.
- 15.- Empleo de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7 o de un complejo según la reivindicación 8 para la catálisis de una reacción de alcoxicarbonilación.