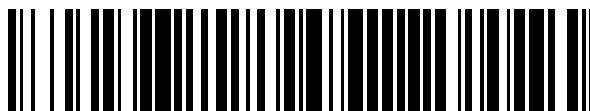


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 837**

51 Int. Cl.:

**C07C 67/37** (2006.01)

**C07C 69/24** (2006.01)

**C07F 9/58** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2016 E 16180053 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3272729**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ésteres mediante carbonilación de éteres**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.03.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 750 837 T3**

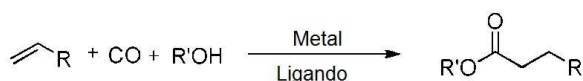
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de ésteres mediante carbonilación de éteres.

- 5 La alcoxicarbonilación de compuestos etilénicamente insaturados es un procedimiento conocido para la preparación de ésteres. En el caso de este procedimiento, compuestos etilénicamente insaturados (olefinas) se hacen reaccionar con monóxido de carbono y alcoholes en presencia de un complejo de metal-ligando para dar los correspondientes ésteres. Habitualmente, como metal se emplea paladio. El siguiente esquema muestra la ecuación de la reacción general de una alcoxicarbonilación:



10

Un sistema catalítico muy bueno para este procedimiento fue desarrollado por Lucite – ahora Mitsubishi Rayon – y utiliza 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).

- 15 En el documento WO 01/47861 A1 se describe un procedimiento para la preparación de ésteres. En este caso, una olefina o un éter se hace reaccionar con un alcohol en presencia de CO y  $\text{BF}_3 \cdot 2\text{ROH}$ .

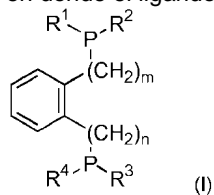
En el documento WO 2006/121778 A1 se describe un procedimiento para la preparación de un éster. En este caso, se hace reaccionar un ácido carboxílico con CO en presencia de un catalizador que comprende mordenita o ferrita.

En el documento GB 651 853 A se describe un procedimiento para la preparación de un éster. En este caso, se hace reaccionar una olefina no aromática con CO y un alcohol primario en presencia de una sal de cobalto.

- 20 Hasta ahora no se conoce llevar a cabo la alcoxicarbonilación partiendo de otras materias primas distintas a compuestos etilénicamente insaturados. Por lo tanto, es misión de la presente invención proporcionar un procedimiento para la preparación de ésteres, en el que como producto de partida se utilicen, en lugar de compuestos etilénicamente insaturados, otras materias primas. En este caso, es de particular interés el empleo de éteres a base del producto de partida.

- 25 Se ha demostrado, sorprendentemente, que este problema se resuelve mediante un procedimiento en el que éteres se hacen reaccionar con CO, en presencia de particulares ligandos de difosfina basados en benceno, en los que al menos un grupo fosfina está sustituido con un radical heteroarilo, directamente para formar ésteres. El procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque a la reacción no se le ha de añadir alcohol alguno. Por consiguiente, la invención ofrece un modo económico y sencillo para la preparación de ésteres, el cual, con respecto a la alcoxicarbonilación habitual, no solo posibilite el uso de éteres como producto de partida, sino también haga superfluo el empleo de alcoholes como educto adicional.

- La invención se refiere, por consiguiente, a un procedimiento que comprende las etapas de procedimiento:
- 35 a) disposición de un éter con 3 a 30 átomos de carbono;
- b) adición de un ligando de fosfina y de un compuesto que comprende Pd, o adición de un complejo que comprende Pd y un ligando de fosfina;
- b') adición de un ácido a la mezcla de reacción;
- c) aportación de CO;
- d) calentamiento de la mezcla de reacción, en donde el éter se hace reaccionar para formar un éster;
- en donde el ligando de fosfina es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



40

en donde

m y n, independientemente uno de otro, son en cada caso 0 o 1;

$R^1, R^2, R^3, R^4$ , en cada caso independientemente uno de otro, se eligen de -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -heterocicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -arilo ( $C_6-C_{20}$ ), -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ );

al menos uno de los radicales  $R^1, R^2, R^3, R^4$  representa un radical -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ ); y

5  $R^1, R^2, R^3, R^4$ , en el caso de que estos representen -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -heterocicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -arilo ( $C_6-C_{20}$ ) o -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ ),

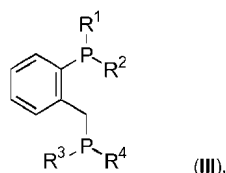
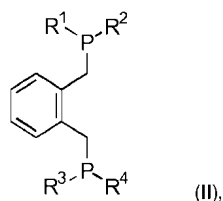
en cada caso independientemente uno de otro, pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos de -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -heterocicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -O-alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -O-alquil ( $C_1-C_{12}$ )-arilo ( $C_6-C_{20}$ ), -O-cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -S-alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -S-cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -COO-alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -COO-cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -CONH-alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -CONH-cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -CO-alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -CO-cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -N-[alquilo ( $C_1-C_{12}$ )]<sub>2</sub>, -arilo ( $C_6-C_{20}$ ), -arilo ( $C_6-C_{20}$ )-alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -aril ( $C_6-C_{20}$ )-O-alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ ), -heteroaril ( $C_3-C_{20}$ )-alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -heteroaril ( $C_3-C_{20}$ )-O-alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -COOH, -SO<sub>3</sub>H, -NH<sub>2</sub>, halógeno; y en donde

a la mezcla de reacción no se la añade alcohol alguno.

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

20 El procedimiento de acuerdo con la invención no prevé añadir a la mezcla de reacción alcohol adicional alguno. Con ello, el procedimiento de acuerdo con la invención se diferencia de manera decisiva de los procedimientos de alcoxicarbonilación conocidos en el estado de la técnica, en los que se emplea un alcohol como participante en la reacción. Sin embargo en el marco de la invención no se excluye el hecho de que en el transcurso de la reacción se forme un alcohol como producto secundario o intermedio.

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



En este caso, los radicales  $R^1, R^2, R^3, R^4$  tienen en cada caso el significado arriba mencionado.

30 En una forma de realización particularmente preferida, en el caso del ligando de fosfina de acuerdo con la invención se trata de un compuesto de la fórmula (II), en donde los radicales  $R^1, R^2, R^3, R^4$  tienen el significado arriba mencionado.

35 El término alquilo ( $C_1-C_{12}$ ) abarca grupos alquilo con 1 a 12 átomos de carbono, de cadena lineal y ramificados. Preferiblemente, en este caso se trata de grupos alquilo ( $C_1-C_8$ ), de manera particularmente preferida alquilo ( $C_1-C_6$ ), lo más preferiblemente alquilo ( $C_1-C_4$ ).

40 Grupos alquilo ( $C_1-C_{12}$ ) adecuados son, en particular, 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 con respecto al término alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) son válidas en particular también para los grupos alquilo en -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -COO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -CONH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) y -N-[alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)]<sub>2</sub>.

5 El término cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) comprende grupos hidrocarbonados mono- bi- o tri-cíclicos con 3 a 12 átomos de carbono. Preferiblemente, en este caso se trata de cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>).

Los grupos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) presentan preferiblemente 3 a 8, de manera particularmente preferida 5 o 6 átomos del anillo.

Grupos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) adecuados son, en particular, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclododecilo, ciclopentadecilo, norbornilo, adamantilo.

10 Las explicaciones con respecto al término cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) son válidas en particular también para los grupos cicloalquilo en -O-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -S-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -COO-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -CONH-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -CO-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>).

15 El término heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) abarca grupos cicloalifáticos no aromáticos, saturados o parcialmente insaturados, con 3 a 12 átomos de carbono, en donde uno o varios de los átomos de carbono del anillo están reemplazados por heteroátomos. Los grupos heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) presentan preferiblemente 3 a 8, de manera particularmente preferida 5 o 6 átomos del anillo y están eventualmente sustituidos con cadenas laterales alifáticas. En los grupos heterocicloalquilo, a diferencia de los grupos cicloalquilo, están reemplazados uno o varios de los átomos de carbono del anillo por heteroátomos o grupos con contenido en heteroátomos. Los heteroátomos o los grupos con contenido en heteroátomos se eligen preferiblemente de O, S, N, N(=O), C(=O), S(=O). Un grupo heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) en el sentido de esta invención es, por consiguiente, también óxido de etileno.

20 Grupos heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) adecuados son, en particular, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo y dioxanilo.

25 El término arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>) comprende radicales hidrocarbonados aromáticos monocíclicos o policíclicos con 6 a 20 átomos de carbono. Preferiblemente, en este caso se trata de arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), de manera particularmente preferida arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>).

Grupos arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>) adecuados son, en particular, fenilo, naftilo, indenilo, fluorenilo, antraceno, fenantreno, naftaceno, criseno, pirenilo, coroneno. Grupos arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>) preferidos son fenilo, naftilo y antraceno.

30 El término heteroarilo (C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>) comprende radicales hidrocarbonados aromáticos monocíclicos o policíclicos con 3 a 20 átomos de carbono, en donde uno o varios de los átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos. Heteroátomos preferidos son N, O y S. Los grupos heteroarilo (C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>) presentan 3 a 20, preferiblemente 6 a 14, de manera particularmente preferida 6 a 10 átomos del anillo.

Grupos heteroarilo (C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>) adecuados son, en particular, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo.

35 El término halógeno comprende, en particular, flúor, cloro, bromo y yodo. Particularmente preferidos son flúor y cloro.

40 En una forma de realización, los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, en el caso de que representen -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>) o -heteroarilo (C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>), pueden estar sustituidos, en cada caso independientemente uno de otro, con uno o varios sustituyentes seleccionados de -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>), -O-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -S-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>), -aril-(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -aril (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -heteroarilo (C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>), -heteroaril (C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -heteroaril (C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -COOH, -SO<sub>3</sub>H, -NH<sub>2</sub>, halógeno.

45 En una forma de realización, los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, en el caso de que representen -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>) o -heteroarilo (C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>), pueden estar sustituidos, en cada caso independientemente uno de otro, con uno o varios sustituyentes seleccionados de -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>), -O-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>), -aril (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -aril (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -heteroarilo (C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>), -heteroaril (C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -heteroaril (C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>).

- 5 En una forma de realización, los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , en el caso de que representen -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -heterocicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -arilo ( $C_6-C_{20}$ ) o -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ ), pueden estar sustituidos, en cada caso independientemente uno de otro, con uno o varios sustituyentes seleccionados de -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -O-alquil ( $C_1-C_{12}$ )-arilo ( $C_6-C_{20}$ ), -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ ), -heteroaril ( $C_3-C_{20}$ )-alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -heteroaril ( $C_3-C_{20}$ )-O-alquilo ( $C_1-C_{12}$ ).
- En una forma de realización, los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , en el caso de que representen -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -heterocicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -arilo ( $C_6-C_{20}$ ) o -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ ), pueden estar sustituidos, en cada caso independientemente uno de otro, con uno o varios sustituyentes seleccionados de -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ) y -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ ).
- 10 En una forma de realización, los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  están no sustituidos en el caso de que representen -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ) o -heterocicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), y pueden estar sustituidos tal como se describe, en el caso de que representen -arilo ( $C_6-C_{20}$ ) o -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ ).
- En una forma de realización, los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  están no sustituidos en el caso de que representen -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -heterocicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -arilo ( $C_6-C_{20}$ ) o -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ ).
- 15 En una forma de realización, los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , en cada caso independientemente uno de otro, se eligen de -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -arilo ( $C_6-C_{20}$ ), -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ ); en donde al menos uno de los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  representa un radical -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ ); y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , en el caso de que estos representen -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -arilo ( $C_6-C_{20}$ ) o -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ ), en cada caso independientemente uno de otro, pueden estar sustituidos con uno o varios de los sustituyentes arriba descritos.
- 20 En una forma de realización, al menos dos de los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  representan un radical -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ ).
- En una forma de realización, los radicales  $R^1$  y  $R^3$  representan en cada caso un radical -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ ) y pueden estar sustituidos, en cada caso independientemente uno de otro, con uno o varios de los sustituyentes arriba descritos. Preferiblemente,  $R^2$  y  $R^4$  se eligen en este caso, independientemente uno de otro, de -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -heterocicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -arilo ( $C_6-C_{20}$ ), de manera particularmente preferida, de -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -arilo ( $C_6-C_{20}$ ), lo más preferiblemente de -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ),  $R^2$  y  $R^4$  pueden en este caso estar sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o varios de los sustituyentes arriba descritos.
- 25 En una forma de realización, los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  representan un radical -heteroarilo ( $C_6-C_{20}$ ) y en cada caso pueden estar sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o varios de los sustituyentes arriba descritos.
- 30 En una forma de realización, los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$ , en el caso de que representen un radical heteroarilo, se eligen, en cada caso independientemente uno de otro, de radicales heteroarilo con cinco a diez átomos del anillo, preferiblemente cinco o seis átomos del anillo.
- 35 En una forma de realización, los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$ , en el caso de que representen un radical heteroarilo, representan un radical heteroarilo con cinco átomos del anillo.
- En una forma de realización, los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$ , en el caso de que representen un radical heteroarilo, representan, en cada caso independientemente uno de otro, radicales heteroarilo con seis a diez átomos del anillo.
- 40 En una forma de realización, los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$ , en el caso de que representen un radical heteroarilo, se eligen de furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, en donde los radicales heteroarilo mencionados pueden estar sustituidos tal como se describe arriba.
- 45 En una forma de realización, los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$ , en el caso de que representen un radical heteroarilo, se eligen de furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, en donde los radicales heteroarilo mencionados pueden estar sustituidos tal como se describe arriba.

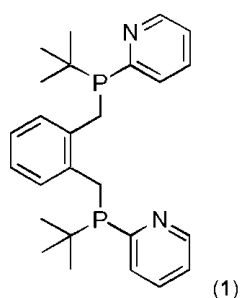
En una forma de realización, los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$ , en el caso de que representen un radical heteroarilo, se eligen de 2-furilo, 2-tienilo, 2-pirrolilo, 2-imidazolilo, 2-piridilo, 2-pirimidilo, 2-indolilo, en donde los radicales heteroarilo mencionados pueden estar sustituidos tal como se describe arriba.

- 5 En una forma de realización, los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$ , en el caso de que representen un radical heteroarilo, se eligen 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, en donde los radicales heteroarilo mencionados pueden estar sustituidos tal como se describe arriba.

De manera particularmente preferida, los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$ , en el caso de que representen un radical heteroarilo, representan piridilo, en particular 2-piridilo.

- 10 En una forma de realización  $R^1$  y  $R^3$  representan un radical piridilo, preferiblemente 2-piridilo, y  $R^2$  y  $R^4$  representa -alquilo ( $C_1$ - $C_{12}$ ), en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  pueden estar sustituidos en cada caso tal como se describe arriba.

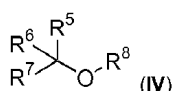
En una forma de realización, en el caso del ligando de fosfina se trata de un compuesto de acuerdo con la fórmula (1):



- 15 Los éteres empleados en el procedimiento de acuerdo con la invención en la etapa a) como educto comprenden 3 a 30 átomos de carbono, preferiblemente 3 a 22 átomos de carbono, de manera particularmente preferida 3 a 12 átomos de carbono. Los éteres pueden derivarse de alcoholes primarios, secundarios o terciarios. En el caso de los éteres puede tratarse también de éteres cíclicos.

- 20 En una forma de realización, los éteres son acíclicos y se derivan de un alcohol primario, secundario o terciario. Preferiblemente, los éteres se derivan de un alcohol secundario o terciario. Particularmente preferidos son éteres que se derivan de un alcohol terciario.

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



- 25 en donde  $R^5$  se elige de -alquilo ( $C_1$ - $C_{12}$ ), -cicloalquilo ( $C_3$ - $C_{12}$ ), -arilo ( $C_6$ - $C_{20}$ );  $R^6$  y  $R^7$ , en cada caso independientemente uno de otro, se eligen de -H, -alquilo ( $C_1$ - $C_{12}$ ), -cicloalquilo ( $C_3$ - $C_{12}$ ), -arilo ( $C_6$ - $C_{20}$ ); y  $R^8$  se elige de -alquilo ( $C_1$ - $C_{12}$ ), -cicloalquilo ( $C_3$ - $C_{12}$ ), -arilo ( $C_6$ - $C_{20}$ ).

- 30 En una forma de realización preferida, en el caso de  $R^5$  y  $R^8$  se trata en cada caso de -alquilo ( $C_1$ - $C_{12}$ ). Preferiblemente,  $R^5$  y  $R^8$  se eligen en cada caso de metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, 2-butilo, sec.-butilo, *terc.*-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2-dimetilpropilo. De manera particularmente preferida,  $R^5$  y  $R^8$  se eligen en cada caso de metilo y etilo. Lo más preferiblemente, en el caso de  $R^5$  y  $R^8$  se trata en cada caso de metilo.

- 35 En una forma de realización preferida,  $R^6$  y  $R^7$  se eligen, en cada caso independientemente uno de otro, de -H, -alquilo ( $C_1$ - $C_{12}$ ), y -arilo ( $C_6$ - $C_{20}$ ). Preferiblemente,  $R^6$  y  $R^7$  se eligen, en cada caso independientemente uno de otro, de -H, metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, 2-butilo, sec.-butilo, *terc.*-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2-dimetilpropilo y fenilo. De manera particularmente preferida,  $R^6$  y  $R^7$ , en cada caso independientemente uno de otro, se eligen de -H, metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, 2-butilo, sec.-butilo, *terc.*-butilo y fenilo.

Preferiblemente, a lo sumo uno de los radicales  $R^6$  y  $R^7$  representa -H.

- 5 En una forma de realización alternativa,  $R^6$  y  $R^7$ , en cada caso independientemente uno de otro, se eligen de -alquilo ( $C_1$ - $C_{12}$ ) y -arilo ( $C_6$ - $C_{20}$ ). Preferiblemente,  $R^6$  y  $R^7$ , con esto en cada caso independientemente uno de otro, se eligen de metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, 2-butilo, *sec.*-butilo, *terc.*-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2-dimetilpropilo y fenilo. De manera particularmente preferida,  $R^6$  y  $R^7$ , con esto en cada caso independientemente uno de otro, se eligen de metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, 2-butilo, *sec.*-butilo, *terc.*-butilo y fenilo. En particular, en esta forma de realización  $R^5$  puede ser metilo, en donde  $R^6$  y  $R^7$ , en cada caso independientemente uno de otro, se eligen de metilo, *terc.*-butilo y fenilo.

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

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

- 15 Los complejos preconformados pueden comprender, además, otros ligandos que se coordinan al átomo de metal. En este caso se trata, por ejemplo, de compuestos etilénicamente insaturados o aniones. Ligandos adicionales adecuados son, por ejemplo, estireno, aniones acetato, maleinimidas (p. ej., N-metilmaleinimida), 1,4-naftoquinona, aniones trifluoroacetato o aniones cloruro.

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

- 20 También en el caso del complejo, el cual se añade justo al principio, puede añadirse adicionalmente más ligando, de modo que en la mezcla de reacción está presente también ligando no unido.

- 25 En una variante, el compuesto que comprende Pd se elige de dicloruro de paladio ( $PdCl_2$ ), acetilacetato de paladio(II) [ $Pd(acac)_2$ ], acetato de paladio(II) [ $Pd(OAc)_2$ ], dicloro(1,5-ciclooctadieno)paladio(II) [ $Pd(cod)_2Cl_2$ ], bis(dibencilidienacetona)paladio [ $Pd(dba)_2$ ], bis(acetonitrilo)dicloropaladio(II) [ $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ ], dicloruro de paladio (cinamilo) [ $Pd(cinamilo)Cl_2$ ].

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

- 30 En una variante del procedimiento, a la mezcla de reacción se añade un disolvente. El disolvente puede elegirse, por ejemplo, en este caso de: tolueno, xileno, tetrahidrofurano (THF) o cloruro de metileno ( $CH_2Cl_2$ ). Preferiblemente, a la mezcla de reacción se añade tolueno como disolvente.

CO se aporta en la etapa c) preferiblemente a una presión parcial de CO entre 0,1 y 10 MPa (1 a 100 bares), preferiblemente entre 1 y 8 MPa (10 a 80 bares), de manera particularmente preferida entre 2 y 4 MPa (20 a 40 bares).

- 35 La mezcla de reacción se calienta en la etapa d) del procedimiento de acuerdo con la invención preferiblemente a una temperatura entre 10 °C y 180 °C, preferiblemente entre 20 y 160 °C, de manera particularmente preferida entre 40 y 120 °C, con el fin de hacer reaccionar el éter para formar un éster.

La relación en masa de Pd al éter dispuesto en la etapa a) oscila preferiblemente entre 0,001 y 0,5 % en peso, preferiblemente entre 0,01 y 0,1 % en peso, de manera particularmente preferida entre 0,01 y 0,05 % en peso.

- 40 La relación molar del ligando de fosfina a Pd oscila preferiblemente entre 0,1:1 y 400:1, preferiblemente entre 0,5:1 y 400:1, de manera particularmente preferida entre 1:1 y 100:1, lo más preferiblemente entre 2:1 y 50:1.

El procedimiento se lleva a cabo bajo la adición de un ácido b'): adición de un ácido a la mezcla de reacción. En este caso, puede tratarse preferiblemente de un ácido de Brønsted o un ácido de Lewis.

- 45 Ácidos de Brønsted adecuados tienen preferiblemente una acidez de  $pK_s \leq 5$ , preferiblemente una acidez de  $pK_s \leq 3$ . La acidez  $pK_s$  indicada se refiere al valor  $pK_s$  determinado en condiciones normales (25°C, 1,01325 bares). En el caso de un ácido de varios protones, la acidez  $pK_s$  se refiere en el marco de esta invención al valor  $pK_s$  de la primera etapa de protólisis.

Preferiblemente, el ácido no es un ácido carboxílico.

- Ácidos de Brønsted adecuados son, por ejemplo, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metilfosfónico y ácidos sulfónicos. Preferiblemente, en el caso del ácido se trata de ácido sulfúrico o de un ácido sulfónico. Ácidos sulfónicos adecuados son, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido terc.-butanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico (PTSA), ácido 2-hidroxiopropan-2-sulfónico, ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico y ácido dodecilsulfónico. Ácidos particularmente preferidos son ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

Como ácido de Lewis puede emplearse, por ejemplo, triflato de aluminio.

- En una forma de realización, la cantidad de ácido añadido en la etapa b') es de 0,3 a 40 % en moles, preferiblemente de 0,4 a 15 % en moles, de manera particularmente preferida de 0,5 a 5 % en moles, lo más preferiblemente de 0,6 a 4 % en moles, referido a la cantidad de sustancia del éter empleado en la etapa a).

### Ejemplos

Los siguientes Ejemplos explican la invención.

### Prescripciones generales de trabajo

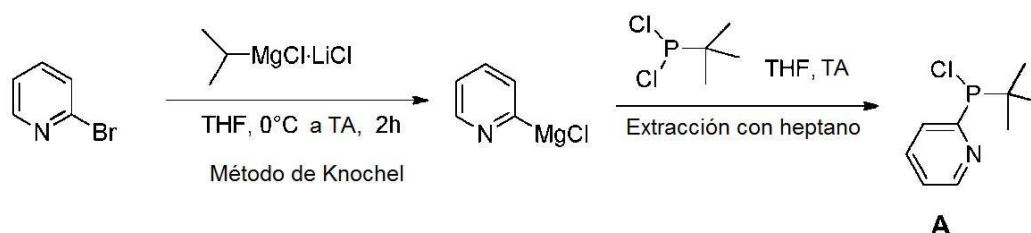
- 15 Todas las preparaciones que siguen se llevaron a cabo con una técnica estándar de Schlenk bajo gas protector. Los disolventes se secaron antes del uso a través de agentes de secado adecuados getrocknet (Purification of Laboratory Chemicals, W. L. F. Armarego (Autor), Christina Chai (Autor), Butterworth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

- 20 Tricloruro de fósforo (Aldrich) se destiló bajo argón antes del empleo. Todos los trabajos preparativos tuvieron lugar en recipientes calentados. La caracterización de los productos tuvo lugar mediante espectroscopía de RMN. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se indican en ppm. La referencia de las señales  $^{31}\text{P}$ -RMN tuvo lugar conforme a:  $\text{SR}_{31\text{P}} = \text{SR}_{1\text{H}} * (\text{BF}_{31\text{P}} / \text{BF}_{1\text{H}}) = \text{SR}_{1\text{H}} * 0,4048$ . (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).

- 25 El registro de espectros de resonancia nuclear tuvo lugar en aparatos Bruker Avance 300 o Bruker Avance 400, el análisis por cromatografía de gases en el aparato Agilent GC 7890A, el análisis elemental en el aparato Leco TruSpec CHNS y Varian ICP-OES 715 y la espectroscopía de masas ESI-TOF en los aparatos Thermo Electron Finnigan MAT 95-XP y Agilent 6890 N/5973.

### Preparación de cloro-2-piridil-terc.-butilfosfina (precursor A)

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



Esquema 1: Síntesis del precursor A

- 35 En un matraz de fondo redondo de 50 ml con agitador magnético y tabique se añadieron, bajo argón, 8,07 ml de una solución de cloruro de isopropilmagnesio 1,3 M (reactivo de Knochel) y se enfrió a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después se añadieron gota a gota, rápidamente, 953,5  $\mu\text{l}$  (10 mmol) de 2-bromopiridina. La solución se vuelve inmediatamente amarilla. Se deja calentar hasta  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La conversión de la reacción se determina como sigue: se toman aprox. 100  $\mu\text{l}$  de solución y se añaden a 1 ml de una solución de cloruro de amonio saturada. Cuando la solución "burbujea", entonces todavía no se ha formado mucho Grignard. De la solución acuosa se extrae éter con una pipeta y la fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . De la solución éterea se registra una GC. Cuando se ha formado mucha piridina en



comparación con 2-bromopiridina, entonces se tienen elevadas conversiones. A -10 °C ha reaccionado poco. Después del calentamiento hasta la temperatura ambiente y de agitar durante 1-2 horas, la solución de reacción se vuelve pardo-amarilla. Un ensayo por GC muestra una conversión completa. Ahora puede añadirse lentamente gota a gota, con una bomba de jeringa, la solución de Grignard a una solución de 1,748 g (11 mmol) de dicloro-terc-butilfosfina en 10 ml de THF, que ha sido previamente enfriada a -15 °C. Es importante que se enfríe la solución de dicloro-terc-butilfosfina. A la temperatura ambiente se obtendrían cantidades considerables de dipiridil-terc-butilfosfona. Al comienzo resulta una solución amarilla transparente que luego se enturbia. Se deja calentar hasta la temperatura ambiente y se agita durante la noche. De acuerdo con GCMS se ha formado mucho producto. Se separa el disolvente en alto vacío y se obtiene un sólido blanquecino que contiene puntos pardos. El sólido se suspende con 20 ml de heptano y el sólido se desmenuza en el baño de ultrasonidos. Después de dejar depositar el sólido blanco, la solución se decanta. El proceso se repite dos veces en cada caso con 10-20 ml de heptano. Después de la concentración de la solución de heptano en alto vacío, ésta se destila en vacío. A 4,6 mbar, 120 °C el baño de aceite y 98 °C la temperatura de transición se puede destilar el producto. Se obtienen 1,08 g de un aceite incoloro (50%).

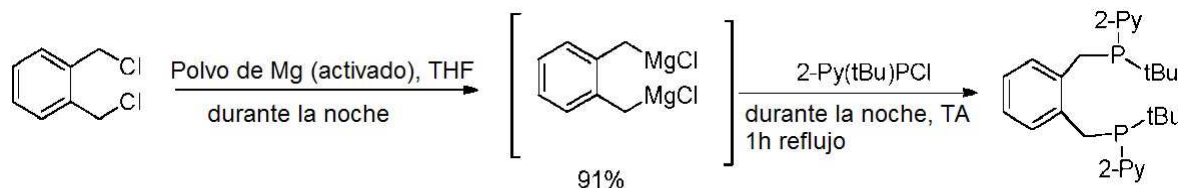
15 Datos analíticos:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  8,36 (m, 1H, Py), 7,67 (m, 1H, Py), 7,03-6,93 (m, 1H, Py), 6,55-6,46 (m, 1H, Py), 1,07 (d,  $J = 13,3$  Hz, 9H, t-Bu).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  162,9, 162,6, 148,8, 135,5, 125,8, 125,7, 122,8, 35,3, 34,8, 25,9 y 25,8.

$^{31}\text{P}$  RMN (121 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  97,9.

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

## 20 Preparación de ligando 1 ( $\alpha,\alpha'$ -bis(2-piridil(t-butil)fosfino)-o-xileno)



Esquema 2: Síntesis de ligando 1

(Bibliografía: Graham Eastham et al., patente de EE.UU. 6335471)

675 mg (27,8 mmol, 4 eq.) de polvo de Mg se pesan en la caja de guantes en un matraz de fondo redondo de 250 ml con llave de nitrógeno y núcleo agitador magnético y se cierra con un tabique. Al matraz de fondo redondo se aplica un alto vacío (aprox.  $5 \times 10^{-2}$  mbar) y se calienta durante 45 minutos hasta 90 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añaden 2 granitos de yodo y se disuelve en 20 ml de THF. La suspensión se agita durante aprox. 10 minutos hasta que haya desaparecido el color amarillo del yodo. Después de depositar el polvo de magnesio, la solución de THF turbia se decanta y el polvo de magnesio activado se lava 2 veces con 1-2 ml de THF. Después se añaden de nuevo 20 mL de THF reciente. A la temperatura ambiente se añade lentamente gota a gota con una bomba de jeringa una solución de 1,21 g (6,9 mmol) de  $\alpha,\alpha'$ -dicloro-o-xileno en 70 ml de THF. La solución en THF se colorea lentamente de oscuro. Al día siguiente, la suspensión de THF se filtra del polvo de magnesio que no ha reaccionado y el contenido de compuesto de Grignard se determina como sigue:

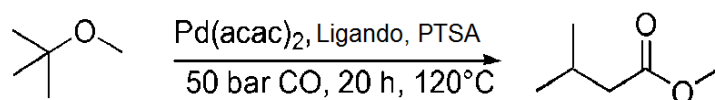
1 ml de solución de Grignard se enfría bruscamente en una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con éter. Después del secado sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se registra una GC de la solución en éter. Se observa cualitativamente que se ha formado exclusivamente o-xileno.

Determinación cuantitativa del contenido de la solución de Grignard:

1 ml de solución de Grignard se enfría bruscamente con 2 ml de HCl 0,1 M, y el ácido en exceso se titula con NaOH 0,1 M. Como indicador es adecuada una solución de bromocresol acuosa al 0,04%. La transición 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 mmol de compuesto de Grignard. Dado que está presente un digrignard, la solución de Grignard es 0,063 M. Esto corresponde a un rendimiento mayor que 90%.

- En un matraz de tres bocas de 250 mL con refrigerador de reflujo y agitador magnético se disuelven, bajo argón, 1,8 g (8,66 mmol) de clorofosfina (2-Py(tBu)PCl) en 10 ml de THF y se enfría a -60 °C. Luego se añaden lentamente gota a gota con la bomba de jeringa a esta temperatura 55 ml de la solución de Grignard arriba determinada (0,063 M, 3,46 mmol). La solución permanece primeramente transparente y luego se vuelve amarilla intensa. Después de 1,5 horas, la solución se vuelve turbia. Se deja calentar durante la noche hasta la temperatura ambiente y se obtiene una solución amarilla transparente. Para completar la reacción, se calienta durante 1 hora a reflujo. Después del enfriamiento, se añade 1 ml de H<sub>2</sub>O y la solución se decolora y se vuelve turbia lechosa. Después de separar THF en alto vacío se obtiene un sólido viscoso amarillo claro. Se añaden 10 ml de agua y 10 ml de éter y se obtienen dos fases homogéneas transparentes que se pueden separar bien. La fase acuosa se extrae dos veces con éter. Después del secado de la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el éter se separa en alto vacío y se obtiene un 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 Celite. A -28 °C se obtienen durante la noche 772 mg de producto en forma de cristales blancos. (51%). A partir de la solución madre se pudieron aislar después de la concentración de nuevo 100 mg. El rendimiento total asciende a 57,6 %.
- <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 8,58 (m, 2H, Py), 7,31-7,30 (m, 2H, benceno), 7,30-7,22 (m, 2H, Py), 6,85-6,77 (m, 2H, Py), 6,73 (m, 2H, benceno), 6,57-6,50 (m, 2H, py), 4,33(dd, J = 13,3 y 4,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,72-3,62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 121 (d, J = 11,8 Hz, 18H, tBu),  
<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 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.  
<sup>31</sup>P RMN (121 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 8,8, EA calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>P<sub>2</sub>: C, 71,54; H, 7,85; N, 6,56; P, 14,35, encontrado: C, 71,21; H, 7,55; N, 6,56; P, 14,35.

#### Preparación de 3-metilbutanoato de metilo mediante carbonilación de metil-terc.-butiléter (MTBE)



- Un recipiente de vidrio de reacción (vial) de 4 ml se carga bajo argón con Pd(acac)<sub>2</sub> (1,52 mg, 0,25 % en moles), PTSA (14,3 mg, 3,75 % en moles), **1** (8,7 mg, 1 % en moles) y un agitador magnético. Después se añaden bajo argón tolueno (2 ml) y MTBE (0,24 ml, 2 mmol). Este vial se coloca en una placa metálica fabricada para ello y se transfiere a un autoclave de 300 ml de Parr Instruments. El autoclave se lava tres veces con CO y, a continuación, se carga a la temperatura ambiente con CO a 50 bares. La reacción se lleva a cabo bajo agitación magnética durante 20 horas a 120 °C. A continuación, se enfría hasta la temperatura ambiente, y el autoclave se alivia con cuidado de presión. El rendimiento se llevó a cabo mediante análisis GC con isooctano (200 µl) como patrón interno (rendimiento del 33 % de 3-metilbutanoato de metilo).

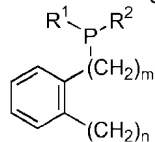
- Este ensayo demuestra que con el procedimiento de acuerdo con la invención se pueden hacer reaccionar éteres mediante reacción con CO directamente para formar los ésteres correspondientes. En este caso, con el empleo de los ligandos empleados de acuerdo con la invención se alcanzan rendimientos significativos. Por consiguiente, la invención posibilita el uso de éteres en lugar de compuestos etilénicamente insaturados como material de partida para la preparación de ésteres.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento, que comprende las etapas de procedimiento:

- a) disposición de un éter con 3 a 30 átomos de carbono;  
 b) adición de un ligando de fosfina y de un compuesto que comprende Pd, o adición de un complejo que comprende Pd y un ligando de fosfina;  
 b') adición de un ácido a la mezcla de reacción;  
 c) aportación de CO;  
 d) calentamiento de la mezcla de reacción, en donde el éter se hace reaccionar para formar un éster;

en donde el ligando de fosfina es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



(I)

en donde

$m$  y  $n$ , independientemente uno de otro, son en cada caso 0 o 1;

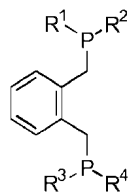
$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , en cada caso independientemente uno de otro, se eligen de -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -heterocicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -arilo ( $C_6-C_{20}$ ), -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ );

al menos uno de los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  representa un radical -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ ); y

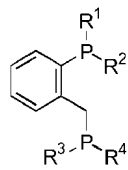
$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , en el caso de que estos representen -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -heterocicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -arilo ( $C_6-C_{20}$ ) o -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ ),

en cada caso independientemente uno de otro, pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos de -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -heterocicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -O-alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -O-alquil ( $C_1-C_{12}$ )-arilo ( $C_6-C_{20}$ ), -O-cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -S-alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -S-cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -COO-alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -COO-cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -CONH-alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -CONH-cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -CO-alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -CO-cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -N-[alquilo ( $C_1-C_{12}$ )]<sub>2</sub>, -arilo ( $C_6-C_{20}$ ), -arilo ( $C_6-C_{20}$ )-alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -aril ( $C_6-C_{20}$ )-O-alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ ), -heteroaril ( $C_3-C_{20}$ )-alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -heteroaril ( $C_3-C_{20}$ )-O-alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -COOH, -SO<sub>3</sub>H, -NH<sub>2</sub>, halógeno; y en donde a la mezcla de reacción no se la añade alcohol alguno.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ligando de fosfina es un compuesto de acuerdo con una de las fórmulas (II) y (III)



(II).



(III).

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 2, en el que al menos dos de los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  representa un radical -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ ).

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que los radicales  $R^1$  y  $R^3$  representan en cada caso un radical -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ ).

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que los radicales  $R^1$  y  $R^3$  representan en cada caso un radical -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ );

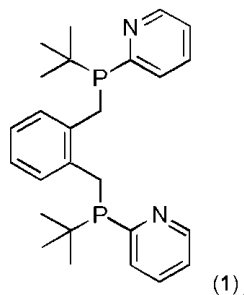
y  $R^2$  y  $R^4$  se eligen en cada caso, independientemente uno de otro, de -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -heterocicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -arilo ( $C_6-C_{20}$ ).

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que los radicales  $R^1$  y  $R^3$  representan en cada caso un radical -heteroarilo ( $C_3-C_{20}$ );

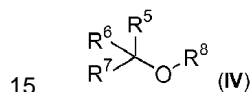
5 y  $R^2$  y  $R^4$  se eligen en cada caso, independientemente uno de otro, de -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ).

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$ , en el caso de que estos representen un radical heteroarilo, se eligen, en cada caso, independientemente uno de otro de furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo.

10 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el ligando de fosfina es un compuesto de acuerdo con la fórmula (1)



9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el éter en la etapa a) del procedimiento es un compuesto de acuerdo con la fórmula (IV)



en donde  $R^5$  se elige de -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -arilo ( $C_6-C_{20}$ );

$R^6$  y  $R^7$ , en cada caso independientemente uno de otro, se eligen de -H, -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -arilo ( $C_6-C_{20}$ );

y  $R^8$  se elige de -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), -arilo ( $C_6-C_{20}$ ).

20 10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que  $R^5$  y  $R^8$  son en cada caso -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ).

11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 10, en el que  $R^6$  y  $R^7$ , en cada caso independientemente uno de otro, se eligen de -H, -alquilo ( $C_1-C_{12}$ ), -arilo ( $C_6-C_{20}$ ).

12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 11, en el que a lo sumo uno de los radicales  $R^6$  y  $R^7$  es -H.

25 13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el compuesto que comprende Pd en la etapa b) del procedimiento se elige de dicloruro de paladio, acetilacetato de paladio(II), acetato de paladio(II), dicloro(1,5-ciclooctadieno)paladio(II), bis(dibencilidena)paladio, bis(acetonitrilo)dicloropaladio(II), dicloruro de paladio (cinamilo).