

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 370**

51 Int. Cl.:

C07C 67/38 (2006.01)

C07C 69/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2016** **E 16180050 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019** **EP 3272732**

54 Título: **Procedimiento para la alcoxycarbonilación de compuestos con insaturación etilénica con ligandos monofosfina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 754 370 T3

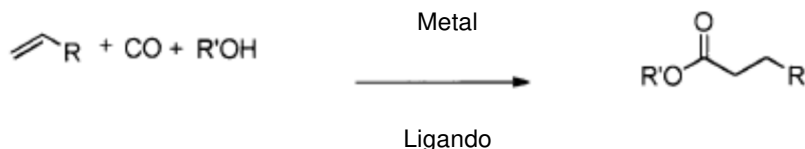
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la alcoxycarbonilación de compuestos con insaturación etilénica con ligandos monofosfina.

- 5 La alcoxycarbonilación de compuestos con insaturación etilénica es un proceso con significado creciente. Se entiende por una alcoxycarbonilación la reacción de compuestos con insaturación etilénica, como olefinas, con monóxido de carbono y alcoholes en presencia de un metal, o bien de un complejo metálico y de un ligando, para dar los correspondientes ésteres:



Esquema 1: ecuación de reacción general de alcoxilación de un compuesto con insaturación etilénica

- 10 Entre las reacciones de alcoxycarbonilación, la metoxycarbonilación de eteno para dar propionato de 3-metilo es significativa como etapa intermedia para la producción de metacrilato de metilo (S. G. Khokarale, E. J. García-Suárez, J. Xiong, U. V. Mentzel, R. Fehrmann, A. Riisager, *Catalysis Communications* 2014, 44, 73-75). La metoxycarbonilación de eteno se lleva a cabo en metanol como disolvente en condiciones suaves, con un catalizador de paladio modificado a través de ligandos fosfina.

- 15 La alcoxycarbonilación puede conducir a productos ramificados (iso) o lineales (n). Por consiguiente, además del rendimiento, la selectividad n/iso es un parámetro importante en el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos para la alcoxycarbonilación.

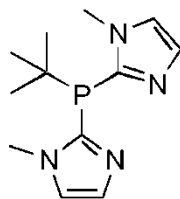
- Es conocido emplear compuestos de monofosfina como ligandos para la alcoxycarbonilación. Un ejemplo a tal efecto es la alcoxycarbonilación de isopreno con alcohol bencílico en presencia de un complejo de Pd. En el caso de esta
 20 reacción se obtuvieron buenos rendimientos, a modo de ejemplo bajo empleo del ligando disponible bajo el nombre comercial cataCXium PtB N-fenil-2-(di-terc-butilfosfino)pirrol (Fang X. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, 53, 9030-9034). Sin embargo, este ligando obtiene apenas una baja selectividad. Se analizaron igualmente compuestos de monofosfina heteroarilsustituídos similares, concretamente N-fenil-2-(di-fenilfosfino)pirrol y N-fenil-2-(dicrohexilfosfino)pirrol, pero éstos obtienen solo bajos rendimientos en la alcoxycarbonilación de isopreno con
 25 alcohol bencílico (Fang X. *et al.*, aaO.). No se analizó la reacción de isopreno con alcoholes alifáticos.

La presente invención tiene la tarea de poner a disposición un nuevo procedimiento para la alcoxycarbonilación de compuestos con insaturación etilénica con ligandos monofosfina, con el que se pueden obtener un rendimiento elevado y una selectividad n/iso elevada. En especial, el procedimiento será apropiado para la alcoxycarbonilación de compuestos de cadena larga con insaturación etilénica, a modo de ejemplo C₈-olefinas.

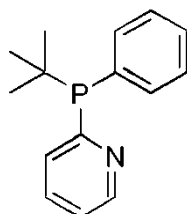
- 30 Esta tarea se soluciona mediante un procedimiento que comprende los pasos de procedimiento:

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

seleccionándose el ligando monofosfina a partir de compuestos según una de las Fórmulas (1), (2), (7):

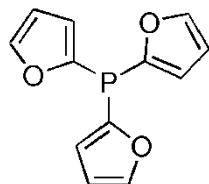


(1),



(2),

5



(7).

También se puede alimentar CO en varios pasos, de modo que, a modo de ejemplo, en primer lugar se alimenta una parte de CO, después se calienta, y a continuación se alimenta otra parte de CO.

10 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.

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.

15 En una forma de realización, el compuesto con insaturación etilénica comprende 2 a 30 átomos de carbono, preferentemente 6 a 22 átomos de carbono, de modo especialmente preferente 8 a 12 átomos de carbono, del modo más preferente 8 átomos de carbono.

20 Los compuestos con insaturación etilénica pueden contener otros grupos funcionales adicionalmente a uno o varios dobles enlaces. El compuesto con insaturación etilénica comprende preferentemente uno o varios grupos funcionales seleccionados a partir de grupos carboxilo, tiocarboxilo, sulfo, sulfinilo, anhídrido de ácido carboxílico, imida, carboxilato, sulfonato, carbamoilo, sulfamoilo, ciano, carbonilo, carbonotioilo, hidroxilo, sulfohidrilo, amino, éter, tioéter, arilo, heteroarilo o sililo y/o sustituyentes halógeno.

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

25 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:

eteno;

30 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

- 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,
- 35 carbono, en la mayor parte de los casos preferentemente 8 a 10 átomos de carbono.
- Son mezclas apropiadas de compuestos con insaturación etilénica los denominados refinados I a III. El refinado I comprende un 40 a un 50 % de iso-buteno, un 20 a un 30 % de 1-buteno, un 10 a un 20 % de *cis*- y *trans*-2-buteno, hasta un 1 % de 1,3-butadieno y un 10 a un 20 % de n-butano e isobutano. El refinado II es una parte de la fracción C₄ producida en el craqueo de nafta, y está constituida esencialmente por los isómeros n-butenos, isobutano y n-butano tras separación de isobuteno del refinado I. El refinado III es una parte de la fracción C₄ y está constituido esencialmente por los n-butenos isómeros y n-butano.
- 40 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.

- 5 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.

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

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

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

También en el caso del complejo que se añade al comienzo se puede añadir adicionalmente otro ligando, 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 (PdCl_2), acetilacetato de paladio (II) [$\text{Pd}(\text{acac})_2$], acetato de paladio (II) [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$], dicloro (1,5-ciclooctadieno)paladio (II) [$\text{Pd}(\text{cod})_2\text{Cl}_2$], bis (dibencilidenacetona)paladio [$\text{Pd}(\text{dba})_2$], bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) [$\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$], dicloruro de paladio (cinamilo) [$\text{Pd}(\text{cinamilo})\text{Cl}_2$].

25 En el caso del compuesto que comprende Pd se trata preferentemente de PdCl_2 , Pd (acac)₂ o Pd (OAc)₂. Es especialmente apropiado PdCl_2 .

El alcohol alifático 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.

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

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

35 El alcohol puede contener otros grupos funcionales adicionalmente a uno o varios grupos hidroxilo. El alcohol puede contener adicionalmente uno o varios grupos funcionales seleccionados a partir de grupos carboxilo, tiocarboxilo, sulfo, sulfonilo, anhídrido de ácido carboxílico, imida, carboxilato, sulfonato, carbamilo, sulfamilo, ciano, carbonilo, carbonotioilo, sulfhidrido, 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.

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

40 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.

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

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

En una variante del procedimiento, en el paso de procedimiento c) el alcohol se selecciona a partir de: dioles, trioles, tetraoles.

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.

5 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.

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

10 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.

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

15 En una variante del procedimiento se emplea un disolvente adicional seleccionado a partir de: tolueno, xileno, tetrahidrofurano (THF) o cloruro de metileno (CH_2Cl_2).

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

20 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.

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.

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

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

30 El procedimiento se realiza 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 un ácido de Lewis.

35 Los ácidos de Brønsted apropiados tienen preferentemente una fortaleza de ácido de $\text{pK}_s \leq 5$, preferentemente una fortaleza de ácido de $\text{pK}_s \leq 3$. La intensidad de ácido indicada pK_s se refiere al valor de pK_s determinado en condiciones normales (25°C, 1,01325 bar). En el caso de un ácido multiprótico, la fortaleza de ácido pK_s se refiere al valor de pK_s del primer paso de protólisis en el ámbito de esta invención.

El ácido no es preferentemente un ácido carboxílico.

40 Son ácidos de Brønsted apropiados, a modo de 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, a modo de ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido terc-butanossulfónico, ácido p-toluenossulfónico (PTSA), ácido 2-hidroxipropano-2-sulfónico, ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico y ácido dodecilsulfónico. Son ácidos especialmente preferentes ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y ácido p-toluenossulfónico.

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

45 En una forma de realización, la cantidad de ácido añadido en el paso c') asciende a 0,3 hasta 40 % en moles, preferentemente 0,4 a 15 % en moles, de modo especialmente preferente 0,5 a 5 % en moles, del modo más preferente 0,6 a 3 % en moles, referido a la cantidad de compuesto con insaturación etilénica dispuesto en el paso a).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención

Prescripciones de trabajo generales

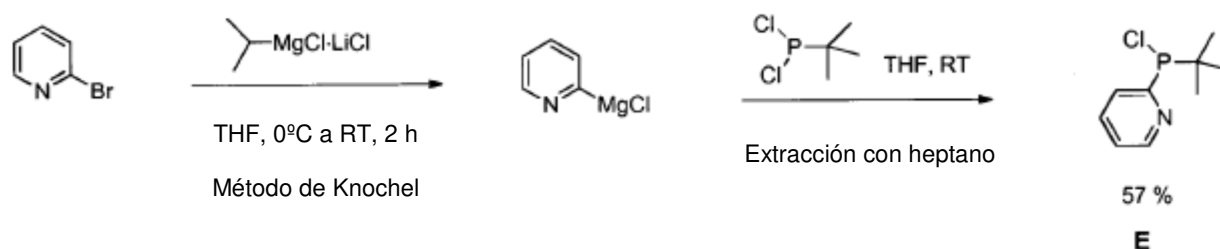
- 5 Todas las preparaciones siguientes se llevaron a cabo con técnica de Schlenk estándar bajo gas de protección. Los disolventes se desecaron antes de empleo a través de agentes desecantes apropiados (Purification of Laboratory Chemicals, W. L. F. Armarego (autor), Christina Chai (autora), Butterworth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

- 10 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).

- 15 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)

- 20 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

- 25 En un matraz esférico de 50 ml con agitador magnético y séptum se añaden bajo argón 8,07 ml de una disolución de cloruro de isopropilmagnesio 1,3 M (reactivo de Knochel) y se enfrían a -15°C. Después se añaden rápidamente 953,5 μl (10 mmoles) de 2-bromopiridina gota a gota. La disolución se vuelve amarilla inmediatamente. Se calienta a -10°C. La conversión de la reacción se determina como sigue: se extraen aproximadamente 100 μl de disolución y se añaden a 1 ml de una disolución de cloruro amónico saturada. Si la disolución "borbotea", aún no se ha formado mucho Grignard. La disolución acuosa se extrae con una pipeta y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 . De la disolución etérea se registra una GC. Si se ha formado mucha piridina en comparación con 2-bromopiridina, entonces se tienen conversiones elevadas. A -10°C se ha transformado poco. Tras calentamiento a temperatura ambiente y agitación de 1-2 horas, la disolución de reacción se vuelve amarilla parduzca. 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 %).
- 40

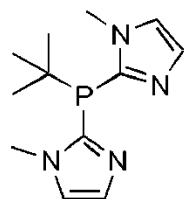
Datos analíticos: ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 8,36 (m, 1H, Pi), 7,67 (m, 1H, Pi), 7,03-6,93 (m, 1H, Pi), 6,55-6,46 (m, 1H, Pi), 1,07 (d, $J = 13,3$ Hz, 9H, t-Bu)

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

^{31}P NMR (121 MHz, C_6D_6) δ 97,9.

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

Producción de compuesto 1



(1)

Se pesan 0,78 g (9,5 mmoles) de 1-metilimidazol en un matraz de tres bocas de 50 ml con termómetro y embudo de goteo bajo argón, y se disuelven en 10 ml de THF. Después se añaden 1,6 ml de TMEDA a la disolución. La mezcla se enfría entonces a -78°C . Después se añaden gota a gota 6 ml de n-butilitio 1,6 N en hexano por medio del embudo de goteo. Se agita el matraz de 50 ml con la mezcla de reacción 30 min a temperatura ambiente. A continuación se disuelven 1,5 g de terc-butildiclorofosfina en 20 ml de THF. Después se gotea la mezcla de 1-metilimidazol-BuLi a terc-butildiclorofosfina a -78°C . Después se calienta a temperatura ambiente. Precipita un producto. La suspensión se filtra y el residuo se disuelve en agua, y a continuación se lava tres veces con diclorometano. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 y después se elimina el disolvente en vacío. Se disuelve el residuo con 5 ml de diclorometano y se cubre con 20 ml de dietiléter. El producto cristaliza. Se pudo obtener el producto en 0,8 g.

Pureza (NMR) = 98%,

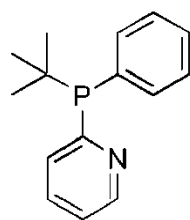
^{31}P NMR (CD_2Cl_2 , 121 MHz) = -32,25 ppm,

^{13}C NMR(CD_2Cl_2 , 75 MHz) = 144 s, 130,2 d (J_{PC} = 3,7 Hz), 123,8 s, 34,2 d, (J_{PC} = 11,7 Hz), 25,9 d, (J_{PC} = 14,3 Hz)

^1H NMR (CD_2Cl_2 , 300 MHz,): 7,04, d, (J = 1 Hz, 1H), 6,94 dd (J = 1 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 3,4 s (6H), 1,2 d (J = 14,6 Hz, 9H)

HRMS: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{P}$: 251,14201, hallado: 251,14206

Producción de 2-(terc-butil(fenil)fosfino)piridina (compuesto 2)



(2)

Se disuelven 3,4 g (16,8 mmoles) de 2-(terc-butildiclorofosfino)piridina bajo argón en 50 ml de dietiléter absoluto en un matraz de tres bocas de 100 ml provisto de termómetro de baja temperatura y agitador magnético. Se enfría a -78°C . A esta temperatura se añaden en el intervalo de 10 minutos 10 ml de una disolución de fenillitio 1,8 N (en dibutiléter) por medio de un embudo de goteo. Se agita 10 minutos a esta temperatura y a continuación se calienta a temperatura ambiente, y se agita media hora más. Esta disolución se lava tres veces con 10 ml de agua desgasificada. La fase orgánica se destila en vacío fino de 10^{-1} Torr. El producto se obtiene a esta presión a 130°C como líquido claro en pureza elevada de más de 97 % (NMR). El rendimiento asciende a 3,85 g (93%).

Analítica:

^{31}P (acetona- d_6 , 121 MHz), 16,31 s,

^{13}C (75 MHz, acetona- d_6 , 165,1 (d, J_{PC} = 10,5 Hz), 150,3 (d, J_{PC} = 5 Hz), 137,3 s, 137,0 s, 136,7 s, 135,9 d, 135,9 (d, J_{PC} = 7,6 Hz), 131,1 s, 130,6 s, 130,2 s, 128,9 (d, J_{PC} = 8 Hz), 122,9 s, 32,1 (d, J_{PC} = 13,1 Hz), 28,5 (d, J_{PC} = 13,7 Hz),

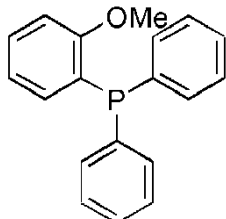
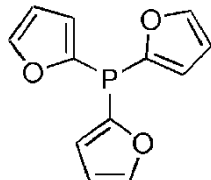
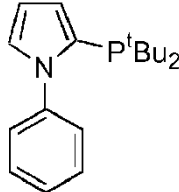
^1H (acetona- d_6 , 300 MHz):

8,74 (dm, J = 4,7 Hz), 7,7-7,6 m (2 H), 7,4-7,3 (m, 3 H), 7,28-7,23 (m, 1 H), 1,2 (d, J = 12,6 Hz, 9 H)

MS (EI, 70 eV): m/z (%), 243 (M+, 17), 203 (65), 187 (78), 156 (6), 126(8), 109(100), 78(11), 57(11), HRMS(EI), calculado para C₁₅H₁₈N₁P₁: 243.11714, hallado: 243,11753

Otros ligandos

- 5 Los siguientes compuestos se encuentran disponibles comercialmente, o bien son producibles por vía conocida.

	3 (VB)
	7
	10 (VB)
VB: Ejemplo comparativo	

Ensayos de alcoxicarbonilación

Descripción de ensayo general para reacciones en ensayo discontinuo

- 10 Se mezclan las cantidades correspondientes de sustrato, sal de paladio, ácido y alcohol bajo argón y agitación magnética en un matraz Schlenk de 50 ml.

- Se libera de oxígeno tres veces por medio de vacío y lavado con argón un autoclave de acero de 100 ml de la firma Parr, provisto de una entrada de gas y una válvula de salida de gas, un sensor de presión y una válvula esférica, así como un capilar incorporado para la toma de muestras. A continuación, la disolución de reacción del matraz Schlenk se carga a continuación en el autoclave en contracorriente de argón a través de la válvula esférica. A continuación se comprime a temperatura ambiente la cantidad de CO correspondiente, y después se calienta a la temperatura de reacción (reacciones que no se controlan bajo presión constante), o se calienta a temperatura ambiente y después se comprime el CO a través de una bureta, que está unida al autoclave por medio de un reductor de presión. Esta bureta se carga entonces con CO a aproximadamente 100 bar, y proporciona el CO necesario durante la reacción a una presión constante. Esta bureta tiene un volumen muerto de aproximadamente 30 ml, y está provista de un sensor de presión digital. Después se realiza la reacción a la temperatura necesaria el tiempo correspondiente bajo agitación. En este caso, por medio de un software (Specview de la firma SpecView Corporation) y un controlador de proceso de la firma Parr 4870, así como un 4875 Powercontroller, se registraron datos sobre el desarrollo de presión en el autoclave y en la bureta de gas. En caso necesario se recogen y se analizan muestras a través de los capilares por medio de GC. A tal efecto, antes de la reacción se añade concomitantemente al matraz Schlenk una cantidad exacta apropiada (2-10 ml) de isooctano como patrón interno. Éstas dan también información sobre el desarrollo de reacción. Al final de la reacción se enfría el autoclave a temperatura ambiente, se descarga la presión cuidadosamente, en caso necesario se añade isooctano como patrón interno, y se realiza un análisis por GC, o bien también un análisis por GC MS en el caso de nuevos productos.

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

Se emplea un reactor de Parr de 300 ml. A éste se adapta un bloque de aluminio prefabricado de dimensiones correspondientes, que es apropiado para la calefacción por medio de agitador magnético comercial, por ejemplo de la firma Heidolph. Para el interior del autoclave se fabricó una placa metálica redonda de grosor de aproximadamente 1,5 cm, que contenía 6 orificios, que corresponden al diámetro externo del vial de vidrio. Éstos se adaptan a estos viales de vidrio provistos de pequeños agitadores magnéticos. Estos viales de vidrio se dotan de tapones roscados y septos apropiados, y se cargan bajo argón con los correspondientes reactivos, disolvente y catalizadores y aditivos con un aparato especial, elaborado en la fábrica de cristal soplado. A tal efecto se cargan 6 recipientes, esto posibilita la realización de 6 reacciones a la misma temperatura y a la misma presión en el mismo experimento. Después se cierran estos recipientes de vidrio con tapones roscados y septos, y se clava respectivamente una pequeña cánula de inyección de tamaño apropiado a través de los septos. Esto posibilita más tarde el intercambio de gases 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 lava el autoclave con nitrógeno. Los viales se extraen del autoclave y se mezclan con una cantidad definida de un patrón apropiado. Se efectúa un análisis por GC, con cuyos resultados se determinaron rendimientos y selectividades.

Analítica:

Analítica de metanol

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

Valores de agua:

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

Se emplearon:

metanol técnico Applichem: Nr. A2954,5000, número de carga: LOT: 3L005446 contenido en agua máximo 1 %

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

Metoxycarbonilación de eteno

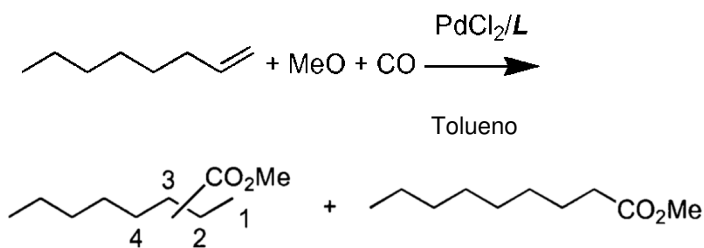
Se cargó un matraz Schlenk de 50 ml con t Pd(acac)₂ (6,53 mg, 0,04 % en moles), ligando (0,16 % en moles), eteno (1,5 g, 53 mmoles), 20 ml de metanol y ácido para-toluenosulfónico (PTSA, 61 mg, 0,6 % en moles). La mezcla de reacción se trasladó a un autoclave de acero de 100 ml por medio de un capilar en contracorriente de argón como se describe anteriormente. Se ajustó la presión de CO a 40 bar. La reacción transcurrió 3 horas a 80°C. Una vez concluida la reacción se enfrió el autoclave a temperatura ambiente y se descomprimió cuidadosamente. Se añadió isooctano (100 µl) como patrón de GC interno. Se determinaron rendimiento y regioselectividad por medio de GC.

Los resultados se representan en la siguiente tabla.

Ligando	Rendimiento
1	30%
2	14%
3 (VB)	3%
7	18%
10 (VB)	0%
VB: Ejemplo comparativo	

Los ligandos 1, 2 y 7 según la invención alcanzan claramente mejores rendimientos en la metoxycarbonilación de eteno que los ligandos comparativos 3 y 10.

Metoxycarbonilación isomerizante regioselectiva de 1-octeno



5

iso: posición 2,3,4

mayoritario: posición 2

Esquema 8: la proporción iso/n indicada a continuación indica la proporción de olefinas transformadas en posición interna para dar ésteres respecto a olefinas transformadas en posición terminal para dar ésteres

- 10 Se cargó un matraz Schlenk de 25 ml con $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ (1,95 mg, 0,04 % en moles), ácido p-toluenosulfónico (PTSA) (18,24 μL , 0,6 % en moles) y MeOH (10 mL). Se cargó un frasco de 4 ml con el ligando (0,16 % en moles) y se añadió una vara agitadora magnética. Después se inyectaron 1,25 ml de la disolución clara amarilla del matraz Schlenk y 1-octeno (315 μL , 2 mmoles) con una jeringa. El frasco se colocó en un portamuestras, que se empleó a su vez bajo atmósfera de argón en un autoclave Parr de 300 ml. Después de lavado triple del autoclave con
- 15 nitrógeno se ajustó la presión de CO a 40 bar. La reacción transcurrió 20 horas a 120°C. Una vez concluida la reacción se enfrió el autoclave a temperatura ambiente y se descomprimió cuidadosamente. Se añadió isooctano (100 μL) como patrón de GC interno. Se determinaron rendimiento y regioselectividad por medio de GC.

Los resultados se representan en la siguiente tabla.

Ligando	Rendimiento	iso/n
2	26%	74/26
3 (VB)	16%	77/23
7	20%	74/26
10 (VB)	0%	N/A
VB: Ejemplo comparativo		

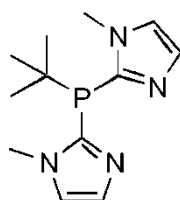
- 20 También en este caso, los ligandos 2 y 7 según la invención muestran una elevada selectividad iso/n y un rendimiento más elevado que los ligandos comparativos 3 y 10.

REIVINDICACIONES

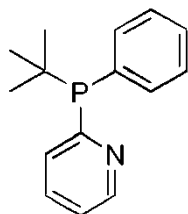
1.- Procedimiento que comprende los pasos de procedimiento:

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

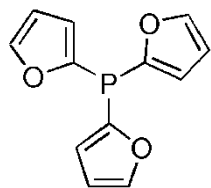
seleccionándose el ligando monofosfina a partir de compuestos según una de las Fórmulas (1), (2), (7):



(1),



(2),



(7).

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, 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.

3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, comprendiendo el compuesto con insaturación etilénica 8 a 12 átomos de carbono.

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

5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, seleccionándose el alcohol en el paso de procedimiento c) a partir de metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-pentanol, 1-hexanol, 2-propanol, *tert*-butanol, 3-pentanol, ciclohexanol, o mezclas de los mismos.

6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionándose el alcohol en el paso de procedimiento c) a partir de metanol y etanol.