



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 334 222**

⑮ Int. Cl.:

B01J 31/24 (2006.01)

B01J 35/00 (2006.01)

C07F 9/6564 (2006.01)

C07C 67/38 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **03784257 .2**

⑯ Fecha de presentación : **06.08.2003**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1534427**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2005**

⑭ Título: **Sistema catalizador de adamantilo.**

⑩ Prioridad: **10.08.2002 GB 0218613**
30.11.2002 GB 0228018
10.07.2003 GB 0316159

⑮ Titular/es: **Lucite International UK Limited**
Queens Gate, 15-17 Queens Terrace
Southampton, Hampshire SO14 3BP, GB

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.03.2010

⑯ Inventor/es: **Eastham, Graham, Ronald;**
Cameron, Paul, Andrew;
Tooze, Robert, Paul;
Cavell, Kingsley, John;
Edwards, Peter, Gerald y
Coleman, Dennis, Lee

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.03.2010

⑯ Agente: **Justo Bailey, Mario de**

ES 2 334 222 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

Sistema catalizador de adamantilo.

5 La presente invención se refiere a un nuevo sistema catalizador y un procedimiento para la carbonilación de compuestos con insaturación etilénica, usando un nuevo sistema catalizador.

10 La carbonilación de compuestos con insaturación etilénica usando monóxido de carbono en presencia de un alcohol o agua y un sistema catalizador que comprende un metal del grupo VIII, por ejemplo, paladio, y un ligando de fosfina, por ejemplo, una alquil-fosfina, cicloalquil-fosfina, aril-fosfina, piridilfosfina o fosfina bidentada, se ha descrito en numerosas patentes y solicitudes de patentes europeas, por ejemplo, EPA-0055875, EP-A-04489472, EP-A-01063 79, EP-A-0235864, EP-A-0274795, EP-A-0499329, EP-A-0386833, EP-A-0441447, EP-A-0489472, EP-A-0282142, EP-A-0227160, EP-A-0495547 y EP-A-049S548. En particular, los documentos EP-A-0227160, EP-A-0495547 y EP-A-0495548 describen que los ligandos de fosfinas bidentadas proporcionan sistemas catalizadores que 15 hacen posible que se consigan mayores velocidades de reacción. El documento WO 96/19434 describe un grupo de puente en la forma de un resto arilo opcionalmente sustituido, unido a dichos átomos de fósforo a través de átomos de carbono adyacentes en dicho resto arilo. Este ligando es más estable y conduce a velocidades de reacción que son significativamente mayores que las previamente descritas y produce pocas impurezas o ninguna para la carbonilación de una gama de compuestos con insaturación olefínica. Cada átomo de fósforo en dicho ligando está unido también a 20 dos átomos de carbono terciarios.

El documento WO 01/72607 describe la carbonilación de pentenonitrilo con monóxido de carbono en presencia de agua, alcohol y un sistema catalizador. El sistema catalizador comprende un metal del grupo VIII y una fosfina bidentada con un resto fosfa-adamantilo.

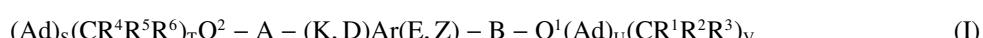
25 El documento WO 03/070370 describe la carbonilación de compuestos con insaturación etilénica con monóxido de carbono y agua y un sistema catalizador de metal del grupo VIII/fosfina bidentada. Los grupos fosfino de los ligandos de la fosfina bidentada son introducidos por medio de un grupo fosfa-adamantilo.

30 El documento 01/10551 describe un sistema catalizador de metal/ligando para ser usado en la carbonilación de compuestos con insaturación etilénica, usando preferentemente un metal de paladio y un ligando de fosfato bidentado que tiene grupos colgantes alquilo y un dispersante polímero. El sistema no describe un resto adamantilo.

35 Se ha encontrado ahora que un tipo particular de átomo de carbono terciario es particularmente ventajoso para las reacciones de carbonilación.

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un sistema catalizador capaz de catalizar la carbonilación de un compuesto con insaturación olefínica, en que el sistema catalizador puede ser obtenido combinando:

- 40 (a) un metal del grupo VIB o el grupo VIIIB o un compuesto de los mismos, y
 (b) una fosfina bidentada de fórmula general (I)



45 en la cual:

50 Ar es un grupo de puente que comprende un resto arilo opcionalmente sustituido al que están unidos átomos de fósforo en átomos de carbono adyacentes disponibles;

A y B representan cada uno independientemente alquíleno C₁-C₁₀;

55 K, D, E y Z son sustituyentes del resto arilo (Ar) y representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo, Het, halo, ciano, nitro OR¹⁰, OC(O)R¹¹, C(O)R¹², C(O)OR¹³, NR¹⁴R¹⁵, C(O)NR¹⁶R¹⁷, C(S)R¹⁶R¹⁷, SR¹⁸, C(O)SR¹⁸ o -J-Q³(Ad)_w(CR⁷(R⁸)(R⁹))_x en las que J representa alquíleno C₁-C₁₀ o dos grupos adyacentes seleccionados entre K, Z, D y E conjuntamente con los átomos de carbono del anillo arilo al que están unidos, forman un anillo fenilo adicional, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, halo, ciano, nitro, OR¹⁰, OC(O)R¹¹, C(O)R¹², C(O)OR¹³, NR¹⁴R¹⁵, C(O)NR¹⁶R¹⁷, O(S)R¹⁶R¹⁷, SR¹⁸ o C(O)SR¹⁸;

60 R¹ a R⁶ representan cada uno independientemente alquilo C₁-C₁₀, arilo o Het;

Ad representa cada uno independientemente un radical adamantilo opcionalmente sustituido unido al átomo de fósforo a través de uno cualquiera de sus átomos de carbono terciarios, siendo dicha sustitución opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, halo, ciano, nitro, OR¹⁰, OC(O)R¹¹, C(O)R¹², C(O)OR¹³, NR¹⁴R¹⁵, C(O)NR¹⁶R¹⁷, C(S)R¹⁶R¹⁷, SR¹⁸ o C(O)SR¹⁸;

R¹⁰ a R¹⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo o Het;

ES 2 334 222 T3

S y U = 0, 1 ó 2 con la condición de que S + U ≥ 1;

T y V = 0, 1 ó 2 con la condición de que T + U ≤ 3;

5 W y X = 0, 1 ó 2;

Q¹, Q² y Q³ (cuando están presentes) representan cada uno independientemente fósforo, arsénico o antimonio y en los dos últimos casos, las referencias a fosfina o fósforo anteriores deben ser consecuentemente variadas.

10 Preferentemente, el metal del grupo VIIIB es paladio.

Preferentemente, cuando K, D, E o Z representan -J- Q³(Ad)_w(CR⁷(R⁸)(R⁹))_x, los respectivos K, D, E o Z están en el átomo de carbono adyacente al átomo de carbono del arilo al que están conectados A o B o si no es adyacente de esta forma, es adyacente un grupo restante K, D, E, o Z que representa en sí mismo -J-Q³(Ad)_w(CR⁷(R⁸)(R⁹))_x.

15 El término “Ar” o “arilo”, cuando se usa en la presente memoria descriptiva, incluye grupos aromáticos carboncíclicos de cinco a diez miembros, preferentemente seis a diez miembros como fenilo y naftilo, grupos que están opcionalmente sustituidos, además de con K, D, E o Z, con uno o más sustituyentes seleccionados entre arilo, alquilo C₁-C₁₀ (grupo alquilo que puede estar opcionalmente sustituido o terminado en sí mismo como se define con posterioridad), Het, halo, ciano, nitrógeno, OR¹⁰, OC(O)R¹¹, C(O)R¹², C(O)OR¹³, NR¹⁴R¹⁵, C(O)NR¹⁶R¹⁷, SR¹⁸, C(O)SR¹⁸ o C(S)NR¹⁶R¹⁷ en los que R¹⁰ a R¹⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno, arilo o alquilo C₁-C₁₀ (grupo alquilo que puede estar opcionalmente sustituido o terminado en sí mismo como se define con posterioridad).

20 25 Mediante la expresión “un metal del grupo VIB o el grupo VIIIB” en un compuesto de fórmula de I, se incluyen metales como Cr, Mo, w, Fe, Co, Ni, Ru, Rh, Os, Ir, Pt y Pd. Preferentemente, los metales se seleccionan entre Ni, Pt y Pd. Para evitar dudas, las referencias a los metales del grupo VIB o VIIIB en la presente memoria descriptiva deben adoptarse para incluir los grupos 6, 8, 9 y 10 en la nomenclatura moderna de la Tabla periódica.

30 35 El término “Het”, cuando se usa en la presente memoria descriptiva, incluye sistemas de anillos de cuatro a doce miembros, preferentemente cuatro a diez miembros, anillos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre y sus mezclas, y anillos que pueden contener uno o más enlaces dobles o ser de carácter no aromático, parcialmente aromático o completamente aromático. Los sistemas de anillos pueden ser monocíclicos, bicíclicos o condensados. Cada grupo “Het” identificado en la presente memoria descriptiva está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitrógeno, oxo, alquilo C₁-C₁₀ (grupo alquilo que puede estar en sí mismo opcionalmente sustituido o terminado como se define con posterioridad), OR¹⁰, OC(O)R¹¹, C(O)OR¹², C(O)OR¹³, NR¹⁴R¹⁵, C(O)NR¹⁶R¹⁷, SR¹⁸, C(O)SR¹⁸ o O(S)R¹⁶R¹⁷ donde R¹⁰ a R¹⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno, arilo o alquilo C₁-C₁₀ (grupo alquilo que puede estar opcionalmente sustituido o terminado en sí mismo como se define con posterioridad). Por tanto, el término “Het” incluye grupos como azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, indolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, oxatriazolilo, 40 tiatriazolilo, piridazinilo, morfolinilo, pirimidinilo, perazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piperidinilo, pirazolilo y piperazinilo opcionalmente sustituidos. La sustitución en Het puede ser un átomo de carbono del anillo Het o, cuando sea apropiado en uno o más de los heteroátomos.

45 Los grupos “Het” pueden estar también en la forma de un N-óxido.

45 La expresión “alquilo C₁ a C₁₀” incluye los grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y heptilo. Salvo que se especifique otra cosa, los grupos alquilo, cuando haya un número suficiente de átomos de carbono pueden ser lineales o ramificados.

50 Los grupos alquilo que pueden representar R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, K, O, E y Z y con los que pueden estar sustituidos arilo y Het pueden ser, cuando haya un número suficiente de átomos de carbono, lineales o ramificados.

55 Análogamente, el término “alquileno” que A, B y J (cuando estén presentes) representa en un compuesto de fórmula I, cuando se usa en la presente memoria descriptiva, incluye grupos de C₁ a C₁₀ que están unidos a otros restos al menos en dos sitios en el grupo.

Los grupos halo incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

60 65 Cuando un compuesto de una fórmula de la presente memoria descriptiva contiene un grupo alquenilo, se pueden producir también el isomerismo cis (E) y trans (Z). La presente invención incluye los estereoisómeros individuales de los compuestos de cualquiera de las fórmulas definidas en la presente memoria descriptiva y, cuando sea apropiado sus formas tautómeras individuales, junto con sus mezclas. La separación de los diastereoisómeros o isómeros cis y trans se puede conseguir mediante técnicas convencionales, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, cromatografía o HPLC de una mezcla estereoisomérica de un compuesto de una de las fórmulas o una sal adecuada o derivado del mismo. Se puede preparar también un enantiómero individual de un compuesto de una de las fórmulas a partir del correspondiente intermedio ópticamente puro o mediante resolución, como mediante HPLC del correspondiente racemato usando un soporte quiral adecuado o mediante cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas formadas

ES 2 334 222 T3

mediante la reacción del correspondientes racemato con un ácido o base ópticamente activo adecuado, en la medida apropiada.

5 Todos los estereoisómeros están incluidos dentro del alcance del procedimiento de la invención.

Se apreciará por los expertos en la técnica que los compuestos de fórmula (b) I pueden actuar como ligandos que se coordinan con el metal del grupo VIB o VIIIB o su compuesto (a) para formar los compuestos para ser usados en la invención. Normalmente, el metal del grupo VIB o VIIIB o el compuesto del mismo (a) se coordina con uno o más átomos de fósforo, arsénico y/o antimonio del compuesto de fórmula I.

10 Preferentemente R^1 a R^9 representan cada uno independientemente alquilo o arilo. Más preferentemente, R^1 a R^9 representan cada uno independientemente alquilo C_1 a C_6 , alquilo C_1 - C_6 -fenilo (en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria descriptiva) o fenilo (en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria descriptiva). Incluso más preferentemente, R^1 a R^9 representan cada uno independientemente alquilo de C_1 a C_6 .

15 Lo más preferentemente, R^1 a R^9 representan cada uno alquilo de C_1 a C_6 como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y ciclohexilo.

20 Alternativa o adicionalmente, cada uno de los grupos R^1 a R^3 , R^4 a R^6 y R^7 a R^9 de forma conjuntamente independiente, pueden formar estructuras cíclicas como 1-norbornilo o 1-norbornadienilo. Ejemplos adicionales de grupos compuestos incluyen estructuras cíclicas formadas entre R^1 - R^9 . Alternativamente, uno o más de los grupos puede representar una fase sólida a la que se une el ligando.

25 En una realización particularmente preferida de la presente invención, R^1 , R^4 , y R^7 representan cada uno el mismo resto alquilo, arilo, o Het definido en la presente memoria descriptiva, R^2 , R^5 y R^8 representan cada uno el mismo resto alquilo, arilo o Het definido en la presente memoria descriptiva y R^3 , R^6 y R^9 representan cada uno el mismo resto alquilo, arilo o Het definido en la presente memoria descriptiva. Más preferentemente, R^1 , R^4 , y R^7 representan cada uno el mismo alquilo C_1 - C_6 , particularmente alquilo C_1 - C_6 como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo o ciclohexilo; R^2 , R^5 y R^8 representan cada uno independientemente el mismo alquilo C_1 - C_6 anteriormente definido; y R^3 , R^6 y R^9 representan cada uno independientemente el mismo alquilo C_1 - C_6 anteriormente definido. Por ejemplo: R^1 , R^4 y R^7 representan cada uno metilo; R^2 , R^5 y R^8 representan cada uno etilo y R^3 , R^6 y R^9 representan cada uno n-butilo o n-pentilo.

35 En una realización especialmente preferida de la presente invención cada uno de los grupos R^1 a R^9 representa el mismo resto alquilo, arilo o Het anteriormente definido. Preferentemente, cada R^1 a R^9 representa el mismo grupo alquilo de C_1 a C_6 , particularmente alquilo C_1 - C_6 , como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y ciclohexilo. Lo más preferentemente, cada R^1 a R^9 representa metilo.

40 En el compuesto de fórmula I, preferentemente cada Q^1 , Q^2 y Q^3 (cuando están presentes) son iguales. Lo más preferentemente, cada Q^1 , Q^2 y Q^3 (cuando están presentes) representa fósforo.

45 Preferentemente, en el compuesto de fórmula I, A, B y J (cuando están presentes) representan cada uno independientemente alquileno de C_1 a C_6 . Un alquileno particularmente preferido que A, B y J puede representar independientemente es $-CH_2-$ o $-C_2H_4-$. Lo más preferentemente, cada uno de A, B y J (cuando están presentes) representan el mismo alquileno definido en la presente memoria descriptiva, particularmente $-CH_2-$.

50 Preferentemente, en el compuesto de fórmula I cuando K, D, E o Z no represente $-J-Q^3(Ad)_w(CR^7(R^8)(R^9))_x$, K, D, E o Z representa hidrógeno, alquilo, fenilo o alquilfenilo. Más preferentemente, K, D, E o Z representa hidrógeno, fenilo, alquil C_1 - C_6 -fenilo o alquilo C_1 - C_6 , como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo. Lo más preferentemente, K, D, E y/o Z representa hidrógeno.

55 Preferentemente, en el compuesto de fórmula I cuando K, D, E y Z conjuntamente con los átomos de carbono del anillo arilo al que están unidos no forman un anillo fenilo, K, D, E y Z son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo. Incluso más preferentemente, K, D, E y Z representan el mismo sustituyente. Lo más preferentemente, representan hidrógeno.

60 Preferentemente, en el compuesto de fórmula I cuando K, D, E o Z no representan $-J-Q^3(Ad)_w(CR^7(R^8)(R^9))_x$ y K, D, E y Z conjuntamente con los átomos de carbono del anillo arilo al que están unido no forman un anillo fenilo, cada uno de K, D, E y Z representa el mismo grupo seleccionado entre hidrógeno, alquilo, arilo o Het como se define en la presente memoria descriptiva, particularmente hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 , especialmente hidrógeno.

65 Preferentemente, el compuesto de fórmula I cuando dos de K, D, E y Z conjuntamente con los átomos de carbono del anillo arilo al que están unidos forman un anillo fenilo, entonces el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre arilo, alquilo, Het, halo, ciano, nitró, OR^{10} , $OC(O)R^{11}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{13}$, $NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{16}R^{17}$, SR^{18} , $C(O)SR^{18}$ o $C(S)R^{16}R^{17}$ en los que R^{10} a R^{18} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. Más preferentemente, el anillo fenilo no está sustituido con ninguno de los sustituyentes, es decir, porta solamente átomos de hidrógeno.

ES 2 334 222 T3

Los compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que:

A y B representan cada uno independientemente alquíleno de C₁ a C₆ sin sustituir;

5 K, D, Z y E representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, alquilo C₁-C₆-fenilo o -J-Q³(Ad)_w(CR⁷(R⁸)(R⁹))_x en el que J representa alquíleno de C₁ a C₆ sin sustituir; o dos de K, D, Z y E conjuntamente con los átomos de carbono del anillo arilo al que están unidos forman un anillo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, fenilo o alquilfenilo.

10 R¹ a R⁹ representan cada uno independientemente alquilo de C₁ a C₆, fenilo o alquilo C₁ a C₆-fenilo.

Los compuestos adicionales preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los cuales:

A y B representan ambos -CH₂- o -C₂H₄-, particularmente -CH₂-.

15 K, D, Z y E representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo o alquilo C₁-C₆ o -J-Q³(Ad)_w(CR⁷(R⁸)(R⁹))_x en el que J es igual A o dos de K, D, E y Z junto con los átomos de carbono del anillo arilo al que están unidos forman un anillo fenilo sin sustituir;

20 R¹ a R⁹ (cuando están presentes) representan cada uno independientemente alquilo de C₁ a C₆ y S + U ≥ 3;

Compuestos adicionales todavía más preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los cuales:

25 R¹ a R⁹ (cuando están presentes) son iguales y representan cada uno independientemente alquilo de C₁ a C₆, particularmente metilo y S + U ≥ 3.

Todavía, los compuestos adicionales preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los cuales:

30 K, D, Z y E se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno o alquilo de C₁ a C₆, particularmente cuando cada uno de K, D, Z y E representa el mismo grupo, especialmente cada uno de K, D, Z y E representa hidrógeno o

35 K representa -CH₂-Q³(Ad)_w(CR⁷(R⁸)(R⁹))_x y D, Z y E se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno o alquilo de C₁ a C₆, particularmente cuando ambos D y E representan el mismo grupo, especialmente cuando D, Z y E representan hidrógeno.

Los compuestos específicos especialmente preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los cuales:

40 Cada uno de R¹ a R⁶ es igual y representa metilo o S + U = 2;

40 A y B son iguales y representan -CH₂-;

K, D, Z y E son iguales y representan hidrógeno.

45 Los compuestos específicos especialmente preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que Ad está unido a Q¹ o Q² en el mismo sitio en cada caso. Preferentemente, S ≥ 1 y U ≥ 1, más preferentemente S = 2 y u ≥ 1 o viceversa, lo más preferentemente S y U = 2.

50 La presente invención proporciona un procedimiento para la carbonilación de un compuesto con insaturación etilénica que comprende poner en contacto un compuesto con insaturación etilénica con monóxido de carbono y un compuesto que contiene grupos hidroxilos en presencia de un sistema catalizador como se define en la presente invención.

55 Adecuadamente, el compuesto que contiene grupos hidroxilos incluye agua o una molécula orgánica que tiene un grupo funcional hidroxilo. Preferentemente, la molécula orgánica que tiene un grupo funcional hidroxilo puede ser ramificada o lineal y comprende un alanol, particularmente un alanol C₁-C₃₀, que incluye aril-alcanoles, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, arilo, Het, halo, ciano, nitro, OR¹⁰, OC(O)R¹¹, C(O)R¹², C(O)OR¹³, NR¹⁴R¹⁵, C(O)NR¹⁶R¹⁷, SR¹⁸ o C(O)SR¹⁸ como se define en la presente memoria descriptiva. Los alcanoles altamente preferidos son alcanoles C₁-C₈ como metanol, etanol, propanol, iso-propanol, iso-butanol, alcohol t-butílico, n-butanol, fenol y alcohol clorocaprílico. Aunque los monoalcoholes son los más preferidos, se pueden usar también poli-alcanoles, seleccionados preferentemente entre di-octaoles como dioles, trioles, tetraoles y azúcares. Normalmente, estos polialcanoles se seleccionan entre 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, nanosa, sorbasa, galactosa y otros azúcares. Los azúcares preferidos incluyen sacarosa, fructosa y glucosa. Los alcanoles especialmente preferidos son metanol y etanol. El alanol más preferido es metanol.

La cantidad de alcohol no es crítica. Generalmente se usan cantidades en exceso de la cantidad de compuesto con insaturación etilénica que va a ser carbonilado. Por tanto, el alcohol puede servir como el disolvente de reacción también aunque, si se desea, se pueden usar disolventes separados.

5 Se apreciará que el producto final de la reacción está determinado al menos en parte por la fuente de compuesto que contiene grupos hidroxilos usados. Si se usa agua como el compuesto que contiene grupos hidroxilos, entonces el producto final es el correspondiente ácido carboxílico, mientras que el uso de un alkanol produce el correspondiente éster.

10 En el procedimiento según la presente invención, el monóxido de carbono puede ser usado en forma pura o diluida con un gas inerte como nitrógeno, dióxido de carbono o un gas noble como argón. Pueden estar presentes también pequeñas cantidades de hidrógeno, normalmente de menos de 5% en volumen.

15 La relación (volumen/volumen) de compuesto con insaturación etilénica respecto a compuesto que contiene grupos hidroxilos puede variar entre límites amplios y adecuadamente se sitúa en el intervalo de 1,0:0,1 a 1:10, preferentemente entre 2:1 y 1:2 y hasta un gran exceso de compuestos que contienen grupos hidroxilos cuando este último es también el disolvente de reacción como hasta un exceso de 50:1 de compuestos que contienen grupos hidroxilos.

20 La cantidad del catalizador de la invención usado en el procedimiento de carbonilación del compuesto con insaturación etilénica no es crítica. Se pueden obtener buenos resultados, preferentemente, cuando la cantidad de metal del grupo VIB o VIIIB está en el intervalo de 10^{-7} a 10^{-1} moles por mol de compuesto con insaturación etilénica, más preferentemente 10^{-6} a 10^{-2} moles, lo más preferentemente 10^{-5} a 10^{-2} moles por mol de compuesto con insaturación etilénica. Preferentemente, la cantidad de compuesto bidentado de fórmula I a compuesto insaturado está en el intervalo de 10^{-7} a 10^{-1} , más preferentemente 10^{-6} a 10^{-2} , lo más preferentemente 10^{-5} a 10^{-2} moles por mol de compuesto con insaturación etilénica.

25 Adecuadamente, aunque no es esencial para la invención, la carbonilación de un compuesto con insaturación etilénica como se define en la presente memoria descriptiva puede ser realizada en uno o más disolventes apróticos. Los disolventes adecuados incluyen cetonas como, por ejemplo, metil-butil-cetona; éteres como, por ejemplo, anisol (metil-fenil-éter), 2,5,8-trioxanonano(diglima), dietil-éter, dimetil-éter, tetrahidrofurano, difenil-éter, diisopropil-éter y dimetil-éter de dietilenglicol; ésteres como, por ejemplo, acetato de metilo, adipato de dimetilo, benzoato de metilo ftalato de dimetilo y butirolactona; amidas como, por ejemplo, demetilacetamida, N-metilpirrolidona y dimetil-formamida; sulfóxidos y sulfonas como, por ejemplo, dimetil-sulfóxido, di-isopropil-sulfona, sulfolano (tetrahidrotiofeno-2,2-dióxido), 2-metilsulfolano, dietil-sulfona, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno y 2-metil-4-ethylsulfolano; compuestos aromáticos que incluyen variantes halo de estos compuestos, por ejemplo, benceno, tolueno, etil-benceno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, clorobenceno, o-diclorobenceno, m-diclorobenceno; alcanos que incluyen variantes halo de estos compuestos, por ejemplo, hexano, heptano, 2,2,3-trimetilpentano, cloruro de metileno y tetracloruro de carbono; nitrilos, por ejemplo, benzonitrilo y aceonitrilo.

30 40 Son muy adecuados los disolventes apróticos que tienen una constante dieléctrica que está por debajo de un valor de 50, más preferentemente en el intervalo de 3 a 8, a 298,15 K y $1 \times 10^5 \text{ Nm}^{-2}$. En el presente contexto, la constante dieléctrica para un disolvente dado se usa en su significado normal que representa la relación de la capacidad de un condensador con esa sustancia como dieléctrica respecto a la capacidad del mismo condensador son un vacío como sustancia dieléctrica. Los valores para las constantes dieléctricas de líquidos orgánicos comunes se pueden encontrar en libros de referencia generales, como "Handbook of Chemistry and Physics", 76th edition, editada por David R. Lide *et al*, y publicada por CRC Press en 1995, y están habitualmente citadas para una temperatura de aproximadamente 20°C o 25°C, es decir, aproximadamente 293,15 K o 298,15 K y presión atmosférica, es decir, aproximadamente $1 \times 10^5 \text{ Nm}^{-2}$, o se pueden convertir fácilmente a esa temperatura y presión usando los factores de conversión citados. Si no están disponibles datos bibliográficos para un compuesto particular, la constante dieléctrica puede ser fácilmente medida usando métodos físico-químicos establecidos.

45 50 Por ejemplo, la constante dieléctrica del anisol es 4,3 (a 294,2 K), la de dietil-éter es 4,3 (a 293,2 K) la del sulfolano es 43,4 (a 303,2 K), la de pentanoato de metilo es 5,0 (a 293,2 K), la de difenil-éter es 3,7 (a 283,2 K), la de adipato de dimetilo es 6,8 (a 293,2 K), la de tetrahidrofurano es 7,5 (a 295,2 K), la de nonanoato de metilo es 3,9 (a 293,2 K). Un disolvente preferido es anisol.

55 Si el compuesto que contiene grupos hidroxilos es un alkanol, se generará un disolvente aprótico mediante la reacción como éster del producto de carbonilación del compuesto con insaturación etilénica, monóxido de carbono y el alkanol como disolvente aprótico.

60 65 El procedimiento se puede llevar a cabo en un exceso de disolvente aprótico, es decir, a una relación (v/v) de disolvente aprótico a compuesto que contiene grupos hidroxilos de a menos 1:1. Preferentemente, esta relación varía en el intervalo de 1:1 a 10:1 y más preferentemente de 1:1 a 5:1. Lo más preferentemente, la relación (v/v) varía en el intervalo de 1,5:1 a 3:1.

65 A pesar de lo que antecede, es preferido que la reacción se lleve a cabo en ausencia de cualquier disolvente aprótico externo añadido, es decir, un disolvente aprótico no generado por la propia reacción.

ES 2 334 222 T3

Los compuestos catalizadores de la presente invención pueden actuar como un catalizador “heterogéneo” o un catalizador “homogéneo”.

Mediante la expresión catalizador “homogéneo” se quiere indicar un catalizador, es decir, un compuesto de la invención, que no está en un soporte, sino que está simplemente mezclado o se forma *in situ* con los reactivos de la reacción de carbonilación (por ejemplo, el compuesto de acetato de vinilo, el compuesto que contiene hidroxilo y monóxido de carbono), preferentemente en un disolvente adecuado como se describe en la presente memoria descriptiva.

Mediante la expresión catalizador “heterogéneo” se quiere indicar un catalizador, es decir, el compuesto de la invención, que es portado en un soporte.

Por tanto, según aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la carbonilación de compuestos con insaturación etilénica, como se define en la presente memoria descriptiva, en que el procedimiento se lleva a cabo con el catalizador que comprende un soporte, preferentemente un soporte insoluble.

Preferentemente, el soporte comprende un polímero como una poliolefina, poliestireno o copolímero de poliestireno como copolímero de divinilbenceno u otros polímeros o copolímeros adecuados conocidos por aquellos expertos en la técnica; un derivado de silicio como sílice funcionalizada, una silicona o caucho de silicona u otro material poroso en forma de partículas como, por ejemplo, óxidos inorgánicos y cloruros inorgánicos.

Preferentemente, el material de soporte es sílice porosa que tiene un área superficial en el intervalo de 10 a 700 m²/g, un volumen de poros total en el intervalo de 0,1 a 4,0 cm³/g y un tamaño medio de partículas en el intervalo de 10 a 500 µm. Más preferentemente, el área superficial está en el intervalo de 50 a 500 m²/g, el volumen de poros está en el intervalo de 0,5 a 2,5 cm³/g y el tamaño medio de partículas está en el intervalo de 20 a 200 µm. Lo más deseablemente, el área superficial está en el intervalo de 100 a 400 m²/g, el volumen de poros está en el intervalo de 0,8 a 3,0 cm³/g y el tamaño medio de partículas está en el intervalo de 30 a 100 pm. El tamaño medio de poros de los materiales de soportes porosos típicos está en el intervalo de 10 a 1.000 Å. Preferentemente, se usa un material de soporte que tenga un diámetro medio de poros de 50 a 500 Å y lo más deseablemente de 75 a 350 Å. Puede ser particularmente deseable deshidratar la sílice a una temperatura de 100°C a 800°C en cualquier período de 3 a 24 horas.

Adecuadamente, el soporte puede ser un soporte flexible o rígido, el soporte insoluble está revestido y/o impregnado con los compuestos del procedimiento de la invención mediante técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica.

Alternativamente, los compuestos del procedimiento de la invención son fijados a la superficie de un soporte insoluble, opcionalmente por medio de un enlace covalente, y la disposición incluye opcionalmente una molécula separadora bifuncional para separar el compuesto del material insoluble.

Los compuestos de la invención pueden ser fijados a las superficies del soporte insoluble favoreciendo la reacción de un grupo funcional presente en el compuesto de fórmula I, por ejemplo, un sustituyente K, D, Z y E del resto arilo, con un grupo reactivo complementario presente o previamente insertado en el soporte. La combinación del grupo reactivo del soporte con un sustituyente complementario del compuesto de la invención proporciona un catalizador heterogéneo en el que el compuesto de la invención y el soporte están unidos a través de un enlace como un grupo éter, éster, amido, amino, urea o ceto.

La elección de las condiciones de reacción para unir un compuesto del procedimiento de la presente invención al soporte depende del compuesto con insaturación etilénica y los grupos del soporte. Por ejemplo, pueden ser empleados reactivos como carbodiimidas, 1,1'-carbonil-diimidazol y procedimientos como el uso de anhídridos mixtos o aminación reductora.

Según un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso del procedimiento en cualquier aspecto de la invención en el que el catalizador esté unido a un soporte.

Es particularmente preferido que los grupos orgánicos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹, cuando están asociados a su respectivo átomo de carbono, forman grupos compuestos que tienen al menos un impedimento estérico como t-butilo. El impedimento estérico en este contexto es como se expone en la página 14 y siguientes de la publicación “Homogenous Transition Metal Catalysis-A Gentle Art”, por C Masters, publicado por Chapman and Hall 1981. Estos grupos estéricos pueden ser cíclicos, parcialmente cíclicos o acíclicos. Cuando son cíclicos o parcialmente cíclicos, el grupo puede estar sustituido o sin sustituir o ser saturado o insaturado. Los grupos cíclicos o parcialmente cíclicos pueden contener, incluido el átomo de carbono terciario de C₄-C₃₀, más preferentemente C₆-C₂₃, lo más preferentemente C₁₀-C₁₅ átomos de carbono en la estructura cíclica. La estructura cíclica puede estar sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitró, OR¹⁰, OC(O)R¹¹, C(O)R¹², C(O)OR¹³, NR¹⁴R¹⁵, C(O)NR¹⁶R¹⁷, SR¹⁸, C(O)SR¹⁸, C(S)NR¹⁶R¹⁷, arilo o Het, en los que R¹⁰ a R¹⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno, arilo o alquilo y/o estar interrumpidos con uno o más átomos de oxígeno azufre o con grupos silano o de dialquil-silicio.

El grupo de puente Ar es un resto arilo, por ejemplo un grupo fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido, con la condición de que los dos átomos de fósforo estén unidos a átomos de carbono adyacentes, por ejemplo, en las posiciones 1 y 2 del grupo fenilo. Además de ello, el resto arilo puede ser un grupo policíclico condensado, por ejemplo naftaleno, bifenileno o indeno.

5 Ejemplos de ligandos bidentados adecuados son 1,2-bis(diadamantilfosfinometil)-benceno y 1,2-bis(diamantilfosfinometil)-naftaleno. Adicionalmente, la fosfina bidentada puede estar unida a un sustrato polímero adecuado a través de al menos uno de los grupos de puente Ar, el grupo de enlace A o el grupo de enlace B.

10 La cantidad de ligando usado puede variar dentro de amplios límites. Preferentemente, el ligando bidentado está presente en una cantidad tal que la relación del número de moles del ligando bidentado presente respecto al número de moles de metal del grupo VIB o VIIIB presente sea de 1 a 50, por ejemplo, 1 a 10, y, particularmente, de 1 a 5 moles por mol de metal. Más preferentemente, el intervalo de moles: moles de los compuestos de fórmula I respecto al metal del grupo VIIIB está en el intervalo de 1:1 a 3:1, lo más preferentemente en el intervalo de 1:1 a 15 1,25:1. Convenientemente, es ventajosa la posibilidad de aplicar estas bajas relaciones en moles, ya que evita el uso de un exceso del compuesto de fórmula I y, por tanto minimiza el consumo de estos compuestos habitualmente caros. Adecuadamente, los catalizadores de la invención son preparados en una etapa separada que precede a su uso *in situ* en la reacción de carbonilación de un compuesto con insaturación etilénica.

20 Convenientemente, el procedimiento de la invención se puede llevar a cabo disolviendo el metal del grupo VIB o VIIIB o un compuesto de los mismos como se define en la presente memoria descriptiva en un disolvente adecuado, como uno de los compuestos que contienen grupos hidroxilos disolvente apróticos previamente descritos (un disolvente particularmente preferido sería el producto de éster o ácido de la reacción de carbonilación específica, por ejemplo, propionato de metilo para la carbonilación de etileno) y mezclar posteriormente con un compuesto de fórmula I como 25 se define en la presente memoria descriptiva.

El monóxido de carbono puede ser usado en presencia de otros gases que sean inertes en la reacción. Ejemplos de estos gases incluyen hidrógeno, nitrógeno, dióxido de carbono y los gases nobles como argón.

30 Los metales adecuados del grupo VIB o VIIIB o un compuesto de los mismos que pueden ser combinados con un compuesto de fórmula I incluyen cobalto, níquel, paladio, rodio y platino. Preferentemente, el metal del grupo VIIIB es paladio o un compuesto del mismo. Los compuestos adecuados de estos metales del grupo VIB o VIIIB incluyen sales de estos metales con compuestos que comprenden aniones débilmente coordinados derivados de ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácidos alcanoicos (hasta C₁₂), como ácido acético y ácido propiónico; ácidos sulfónicos como 35 ácido metano-sulfónico, ácido clorosulfónico, ácido fluorosulfónico, ácido trifluorometano-sulfónico, ácido benceno-sulfónico, ácido naftaleno-sulfónico, ácido tolueno-sulfónico, por ejemplo, ácido p-tolueno-sulfónico; resinas de intercambio fónico sulfonadas; ácido perhálico como ácido perclórico; ácidos carboxílicos halogenados como ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético; ácido ortofosfórico; ácidos fosfónicos como ácido bencenofosfónico y ácidos derivados de interacciones entre ácidos de Lewis y ácidos de Broensted. Otras fuentes que pueden proporcionar 40 aniones adecuados incluyen los derivados de boratos de tetrafenilo opcionalmente halogenados, por ejemplo, borato de perfluorotetrafenilo. Adicionalmente, pueden ser usados complejos de paladio de valencia cero, particularmente los formados con ligandos lábiles, por ejemplo, trifenilfosfina o alcanos como dibencilidenoacetona o estireno o tris (dibencilidenoacetona)-dipaladio.

45 El anión puede ser derivado o introducido en forma de uno o más de un ácido que tiene un pKa medido en solución acuosa a 18°C de menos de 4, más preferentemente menos de 3, una sal con un catión que no interfiera con la reacción, por ejemplo, sales metálicas o sales ampliamente orgánicas como alquil-amonio y un precursor, como un éster, que se puede descomponer bajo las condiciones de la reacción para generar el anión *in situ*. Los ácidos y sales adecuados incluyen los ácidos y sales, distintos de los carboxilatos sin sustituir, citados con anterioridad.

50 La cantidad de anión presente no es crítica para el comportamiento catalítico del sistema catalizador. La relación en moles de anión a paladio puede ser de 1:1 a 500:1, preferentemente de 2:1 a 100:1 y particularmente de 3:1 a 30:1. Cuando el anión es proporcionado mediante una combinación de un ácido y una sal, la proporción relativa del ácido y la sal no es crítica. Como se mencionó, el sistema catalizador de la presente invención puede ser usado de forma 55 homogénea o heterogénea. Preferentemente, el sistema catalizador es usado de forma homogénea.

El sistema catalizador de la presente invención está constituido preferentemente por una fase líquida que se puede formar mediante uno o más de los reactivos o mediante el uso de un disolvente adecuado.

60 La relación en moles de la cantidad de compuesto con insaturación etilénica usado en la reacción respecto a la cantidad de compuesto que proporciona hidroxilo no es crítica y puede variar dentro de amplios límites, por ejemplo de 0,001:1 a 100:1 moles/moles.

65 El producto de la reacción de carbonilación usando el ligando de la invención puede ser separado de los otros componentes mediante medios adecuados. Sin embargo, esta previsto que el presente procedimiento rebaje significativamente los subproductos que se forman, reduciendo así la necesidad de una purificación adicional después de la separación inicial del producto, como se pone de manifiesto mediante una selectividad que es en general significativa-

ES 2 334 222 T3

mente superior. Una ventaja adicional es que los otros componentes que contienen el sistema catalizador que puede ser reciclado y/o reutilizado en reacciones adicionales con un complemento mínimo de catalizador de nueva aportación.

5 Preferentemente, la carbonilación se lleva a cabo a una temperatura entre -10 y 150°C, más preferentemente 0°C a 140°C, lo más preferentemente 20°C a 120°C. Una temperatura especialmente preferida es una escogida entre 80°C y 120°C. Ventajosamente, la carbonilación se puede llevar a cabo a temperaturas moderadas y es particularmente ventajoso que sea posible llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente (20°C).

10 Preferentemente, cuando se actúa a una carbonilación a baja temperatura, la carbonilación se lleva a cabo entre -30°C y 49°C, más preferentemente -10°C a 45°C, todavía más preferentemente 0° a 45°C, lo más preferentemente 10°C a 45°C. Es especialmente preferido un intervalo de 10 a 35°C.

15 Preferentemente, la carbonilación se lleva a cabo a una presión parcial de CO entre $080 \times 10^5 \text{ N.m}^{-2}$ - $90 \times 10^5 \text{ N.m}^{-2}$, más preferentemente $1 \times 10^5 \text{ N.m}^{-2}$ - $65 \times 10^5 \text{ N.m}^{-2}$, lo más preferentemente $1-30 \times 10^5 \text{ N.m}^{-2}$. Es especialmente preferida una presión parcial de CO de 5 a $20 \times 10^5 \text{ N.m}^{-2}$.

20 Preferentemente, está prevista también una carbonilación a baja presión. Preferentemente, cuando se realiza una carbonilación a baja presión, la carbonilación se lleva a cabo a una presión parcial de CO entre $0,1$ y $5 \times 10^5 \text{ N.m}^{-2}$, más preferentemente $0,2$ a $2 \times 10^5 \text{ N.m}^{-2}$, lo más preferentemente $0,5$ a $1,5 \times 10^5 \text{ N.m}^{-2}$.

25 20 Los compuestos con insaturación etilénica pueden estar sustituidos o no sustituidos con grupos como se definieron anteriormente para el grupo "arilo" anterior. Los compuestos con insaturación etilénica adecuados incluyen, eteno, propeno, hexeno, compuestos vinílicos como acetatos de vinilo, hepteno, octeno, noneno, deceno, undeceno, dodeceno hasta C₃₀ que pueden ser lineales o ramificados, cíclicos o no cíclicos o parcialmente cíclicos y en los que el enlace doble puede adoptar cualquier posición adecuada en la cadena carbonada y que incluye todos sus estereoisómeros. La gama de compuestos con insaturación etilénica se extiende a los dienos.

30 30 El uso de compuestos estabilizantes con el sistema catalizador puede ser ventajoso también para mejorar la recuperación de un metal que se ha perdido del sistema catalizador. Cuando el sistema catalizador es utilizado en un medio de reacción líquido, estos compuestos estabilizantes pueden ayudar a la recuperación del metal del grupo VI o VIIIB.

35 Por lo tanto, preferentemente, el sistema catalizador incluye en un medio de reacción líquido un dispersante polímero disuelto en un vehículo líquido, siendo capaz dicho dispersante polímero de estabilizar una suspensión coloidal de partículas de un metal del grupo VI o VIIIB o un compuesto metálico del sistema catalizador en el vehículo líquido.

40 35 El medio de reacción líquido puede ser un disolvente para la reacción o puede comprender uno o más de los reactivos o de los propios productos de reacción. Los reactivos y los productos de reacción en forma líquida pueden ser miscibles o estar disueltos en un disolvente o diluyente líquido.

45 40 El dispersante polímero es soluble en el medio de reacción líquido, pero no debe aumentar significativamente la viscosidad del medio de reacción en un modo que sea perjudicial para las características de la cinética de la reacción o la transferencia de calor. La solubilidad del dispersante en el medio líquido bajo las condiciones de reacción de temperatura y presión no debe ser tan grande que obstaculice significativamente la adsorción de las moléculas de dispersantes sobre las partículas metálicas.

50 45 El dispersante polímero es capaz de estabilizar una suspensión coloidal de partículas de dicho grupo VI o metal VIIIB o compuesto metálico en el medio de reacción líquido, de forma que las partículas metálicas formadas como consecuencia de la degradación del catalizador se mantienen en suspensión en el medio de reacción líquido y se extraen del reactor junto con el líquido para un retratamiento y opcionalmente una reutilización en la preparación de cantidades adicionales de catalizador. Las partículas metálicas son normalmente de dimensiones coloidales, por ejemplo, en el intervalo de 5-100 nm de tamaño medio de partículas, aunque en algunos casos se puedan formar partículas mayores. Partes del dispersante polímero son adsorbidas sobre la superficie de las partículas metálicas mientras que el resto de las moléculas dispersantes permanecen al menos parcialmente solvatadas por el medio de reacción líquido y, de esta forma, las partículas metálicas dispersadas del grupo VI o VIIIB son estabilizadas frente a la sedimentación en las paredes del reactor o en los espacios muertos del reactor y frente a la formación de aglomerados de partículas metálicas que puede crecer por la colisión de las partículas y eventualmente coagular. Se puede producir alguna aglomeración de partículas incluso en presencia de un dispersante adecuado, pero cuando el tipo y la concentración de dispersante se optimizan, entonces esta aglomeración debe estar a un nivel relativamente bajo y los aglomerados pueden formarse solo escasamente de forma que se pueden deshacer y las partículas se pueden volver a dispersar mediante agitación.

60 55 El dispersante polímero puede incluir homopolímeros o copolímeros que incluyan polímeros como copolímeros injertados y polímeros de estrella.

65 Preferentemente, el dispersante polímero tiene una funcionalidad suficientemente ácida o básica para estabilizar suficientemente la suspensión coloidal de dicho metal del grupo VI o VIIIB o compuesto metálico.

Mediante "estabilizar sustancialmente" se quiere indicar que se evita la precipitación del metal del grupo VI o VIIIB de la fase de solución.

Los dispersantes particularmente preferidos para estos fines incluyen polímeros ácidos o básicos que incluyen ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, aminas y amidas como poliacrilatos o heterociclos, particularmente heterociclos con nitrógeno, polímeros polivinílicos sustituidos como polivinilpirrolidona o copolímeros de los anteriormente mencionados.

5 Ejemplos de estos dispersantes polímeros se pueden seleccionar entre polivinilpirrolidona, poliacrilamida, poliacrilonitrilo, polietilenimina, poliglicina, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli(ácido 3-hidroxibutírico), poli-L-leucina, poli-L-metionina, poli-L-prolina, poli-L-serina, poli-L-tirosina, poli(ácido vinil-bencenosulfónico) y poli(ácido vinilsulfónico).

10 Preferentemente, el dispersante polímero incorpora restos ácidos o básicos ya sean colgantes o en la cadena principal del polímero. Preferentemente, los restos ácidos tienen una constante de disociación (pK_a) de menos de 6,0, más preferentemente menos de 5,0, lo más preferentemente menos de 4,5. Preferentemente, los restos básicos tienen una constante de disociación básica (pK_b) que es de menos 6,0, más preferentemente menos de 5,0, y lo más preferentemente menos de 4,5, siendo medidos pK_a y pK_b en una solución acuosa diluida a 25°C.

20 Los dispersantes polímeros adecuados, además de ser solubles en el medio de reacción en las condiciones de reacción, contienen al menos un resto ácido o básico, ya sea en la cadena principal del polímero o como un grupo colgante. Se ha encontrado que los polímeros que incorporan restos ácidos y de amidas como polivinilpirrolidona (PVP) y poliacrilatos como poli(ácido acrílico) (PAA) son particularmente adecuados. El peso molecular del polímero que es adecuado para ser usado en la invención depende de la naturaleza del medio de reacción y de la solubilidad del polímero en el mismo. Se ha encontrado que normalmente el peso molecular medio es de menos de 100.000. Preferentemente, el peso molecular medio está en el intervalo de 1.000-200.000, más preferentemente, 5.000-100.000, lo más preferentemente 10.000-40.000, por ejemplo el PM está preferentemente en el intervalo de 10.000-80.000, más preferentemente 20.000-60.000 cuando se usa PVP y de aproximadamente 1.000-10.000 en el caso de PAA.

25 La concentración eficaz del dispersante en el medio de reacción debe ser determinada para cada sistema de reacción/catalizador que vaya a ser usado.

30 El metal del grupo VI o VIIIB dispersado puede ser recuperado de la corriente líquida retirada del reactor, por ejemplo, mediante filtración y seguidamente ser dispuesto o tratado para ser reutilizado como un catalizador u otras aplicaciones. En un procedimiento continuo, la corriente líquida se puede hacer circular a través de un intercambiador de calor externo y, en estos casos, puede ser conveniente colocar filtros para las partículas de paladio en estos aparatos de circulación.

35 Preferentemente, la relación en peso de polímero: Metal en g/g está entre 2:1 y 1.000:1, más preferentemente entre 1:1 y 400:1, lo más preferentemente entre 1:1 y 200:1. Preferentemente, la relación en peso de polímero: metal en g/g es hasta 1000, más preferentemente hasta 400, lo más preferentemente hasta 200.

40 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención.

Ejemplo 1

45 *Preparación de 1,2-bis-(diamantilfosfinometil)-benceno (Método 1)*

La preparación de este ligando se llevó a cabo como sigue.

1.1 *Preparación de (1-Ad)₂ZP(O)Cl*

50 Se añadió tricloruro de fósforo (83 cm³, 0,98 moles) a través de una cánula a una combinación de cloruro de aluminio (25,0 g, 0,19 moles) y adamantano (27,2 g, 0,20 moles) proporcionando una suspensión color castaño. La reacción se calentó a reflujo. Despues de 10 minutos, se formó una suspensión amarilla-naranja. La reacción se llevó a reflujo durante un total de 6 h. El PCl_3 en exceso se separó por destilación a presión atmosférica (P.E. 75°C). Tras enfriar a temperatura ambiente, se formó un sólido color naranja. Se añadió cloroformo (250 cm³) produciendo una suspensión color naranja, que se enfrió a 0°C, se separó a través de una cánula de punta lisa, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró a través de una cánula. Los componentes volátiles se separaron a vacío, proporcionando el producto en forma de un polvo blanco, aislado en la cámara de manipulación con guantes. Rendimientos 6,00 g, 70%. $^{31}P = 17$ ppm, 100% puro. FW = 302,44. ^{31}P RMN.

60 *1.3 Preparación de (1-Ad)₂PCl*

Una solución de Ad_2PH (10,5 g, 34,7 mmol) y DBU (6,12 cm³, 40,9 mmol) en tolueno (250 cm³) se enfrió a -10°C. Se añadió lentamente solución de fosgeno (30,0 cm³, 56,7 mmol) a través de una cánula, transfiriendo a través de un cilindro medidor. Esto suministró una suspensión amarilla pálida altamente viscosa. Se añadió tolueno adicional (100 cm³) a través de la cánula para disminuir la viscosidad y facilitar la agitación. La reacción se filtró a través de la cánula proporcionando un filtrado amarillo. El residuo se lavó con tolueno adicional (2 x 100 cm³) y los líquidos de lavado se combinaron con el filtrado original. Los componentes volátiles se separaron a vacío proporcionando un sólido amarillo

ES 2 334 222 T3

pálido, que se lavó con pentano (2 x 30 cm³, líquidos de lavados prácticamente incoloros). El producto se seco a vacío y se aisló en la cámara de manipulación con guantes en forma de un polvo amarillo limón. Rendimiento 7,84 g, 67%. ³¹P = 139 ppm, 99 + % puro. FW = 336,88. RMN:

5 1.4 Preparación de 1,2-bis(di-1-adamantilfosfinometil)benceno

1.4.1 Preparación de DI-SODIO-ORTO-XILENO (DISOD)

Se añadió Bu^e li (2,5 M en hexanos, 11,28 cm³, 28,2 mmol) gota a gota a través de una jeringa durante 15 minutos 10 a una suspensión agitada de NaOBu^t (triturado, 2,71 g, 28,2 mmol) o-xileno (1,15 cm³, 9,4 mmol) y N,N,N',N'-tetrametil-etileno-diamina (TMEDA) (4,26 cm³, 28,2 mmol) en heptano (100 cm³). La reacción se calentó a 60°C durante 2 h, seguidamente se dejó enfriar/sedimentar, proporcionando un sólido color naranja claro (DISOD) y una solución amarilla pálida. La solución se separó a través de filtración con cánula y el sólido se lavó con heptano adicional (50 cm³) y se secó a vacío. Se supone un rendimiento de 90%, 8,47 mmol.

15 1.4.2 Reacción de DI-SODIO-ORTO-XILENO con dos equiv. De (1-Ad)2PCl

Se preparó una suspensión de DISOD (8,47 mmol) en Et₂O (100 cm³) a -78°C. Se agitó rápidamente una suspensión de Ad2PCl (5,70 g, 16,9 mmol) en Et₂O (120 cm³) a -78°C y se añadió a través de una cánula con orificio ancho a la suspensión de DISOD. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h, proporcionando una solución turbia amarilla pálida. Se añadió agua (desgasificada, 100 cm³) a través de la cánula, proporcionando un sistema de dos fases, con una gran cantidad de sólido blanco presente (producto) debido a la baja solubilidad de este material. La fase superior (Et₂O) se separó a través de la cánula. El sólido en la fase acuosa se extrajo usando diclorometano (200 cm³) formando dos fases transparentes. La fase inferior (CH₂Cl₂) se separó a través de la cánula 25 y se combinó con la fase original de Et₂O. Los componentes volátiles se separaron a vacío, produciendo un sólido ligeramente pegajoso. El sólido se lavó con pentano (200 cm³) siendo realizada una atrición, y los líquidos de lavado se separaron a través de filtración con la cánula. El sólido blanco se secó a vacío y se aisló en la cámara de manipulación con guantes en forma de un polvo blanco quebradizo. Rendimiento 3,5 g, 59%. FW = 707,01.

30 Datos de ³¹P [¹H] RMN: δ 24 ppm.

Datos de ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7,59-7,50 (m, 2H, Ar-H), 7,09-6,99 (m, 2H, Ar-H), 3,01 (d, 4H, ²J_{PH} = 3,2 Hz, CH₂), 2,07-1,57 (m, 60H, C₁₀H₁₅) ppm.

35 Datos de ¹³C {¹H} RMN: (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 139,4 (dd, J_{PC} = 10,7 Hz, J_{pc} = 2,3 Hz, Ar-C), 131,0 (d, J_{PC} = 16,8 Hz, Ar-C), 125,0 (s, Ar-C), 41,1 (d, ²J_{PC} = 10,7 Hz, Ad-C²), 37,2 (s, Ad-C⁴), 36,9 (d, ¹J_{PC} = 22,9 Hz, Ad-C¹), 28,8 (d, ³J_{PC} = 7,6 Hz, Ad-C₃), 22,0 (dd, ¹J_{PC} = 22,9 Hz, ⁴J_{PC} = 3,1 Hz, CH₂).

40 Ejemplo 2

Preparación de 1,2-bis (diadamantilfosfinometil)-benceno (método 2)

2.1 Cloruro di-1-adamantil-fosfínico

45 Se añadió tri-cloruro de fósforo (83 cm³, 0,98 moles) rápidamente a través de una cánula a una mezcla (recientemente sublimada) de AlCl₃ (26,66 g, 0,2 moles) y adamantano (27,2 g, 0,20 moles) para proporcionar una suspensión de color brillante. Tras llevar a reflujo y agitar la solución se observó una suspensión color mandarina. Tras un reflujo adicional, la suspensión oscureció hasta alcanzar un color naranja oscuro. La suspensión se llevó a reflujo durante un total de 18 horas. Seguidamente se separó el tricloruro de fósforo en exceso a través de destilación (PE: 75°C), para proporcionar un sólido color naranja. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió cloroformo (250 cm³) para regenerar la suspensión color naranja. Seguidamente la suspensión se enfrió a 0°C y se añadió gradualmente agua (150 cm³) a través de una jeringuilla. Desde este punto en adelante no fue necesario emplear una atmósfera inerte. La suspensión color naranja se filtró mediante el método Buchner (con celite) para separar la impureza sólida color naranja. La fase inferior (cloroformo) del filtrado se separó seguidamente con un embudo de separación y se secó con sulfato de magnesio. Después de una segunda filtración Buchner (con celite) el disolvente se separó de la suspensión a través de evaporación rotatoria para proporcionar un sólido color blanco apagado como producto. Rendimiento 34,89 g, 99%, 99% puro. %. FW : 352,85. ³¹P RMN: δ: 86 ppm (s).

60 2.2 Di-1-adamantil-fosfina

Se añadió LiAlH₄ (3,5 g, 74 mmol) durante 2 horas a una solución enfriada (0°C) de cloruro di-1-adamantil-fosfínico (16 g, 45 mmol) en THF (250 cm³). La reacción se dejó seguidamente calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. La suspensión gris seguidamente se enfrió (0°C) y se añadió lentamente HCl (75 cm³, 1 M) a través de una jeringuilla, para proporcionar un sistema de dos fases, con algo de sólido presente en la fase inferior. Seguidamente se añadió HCl concentrado (8 cm³, 11 M) para mejorar la separación de las dos capas. La fase de THF (superior) se separó a través de una cánula y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de una filtración a través de

ES 2 334 222 T3

la cánula, los componentes volátiles se separaron a vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 9,1 g, 67%, 95% puro. FW: 302,44. ^{31}P RMN: δ : 18 ppm (s).

2.3 (*Di-1-adamantil-fosfino*)-trihidro-boro

5 Se añadió un aducto de borano (THF) (10 cm³, 10 mmol) a una solución agitada de di-1-adamantil-fosfina (1,36 g, 4,5 mmol) en THF (30 cm³). Una agitación durante 5 horas adicionales proporcionó una solución ligeramente turbia. Seguidamente los componentes volátiles se separaron a vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido 10 blanco puro. Rendimiento: 1,39 g, 98%, 99% puro. FW: 315,25. ^{31}P RMN: δ 41 ppm (d, J_{PB} 64 Hz).

2.4 Síntesis de 1,2-bis-(*di-1-adamantilfósforo-(borano)metil*)-benceno a través de una desprotonación con $^{\text{sec}}\text{BuLi}$ y reacción con $\alpha\alpha$ -dcloro-o-xileno

15 A una solución en THF agitada y enfriada (-78°) (60 cm³) de di-1-adamantil-fosfino-trihidroboro (5 g, 15,8 mmol) se añadió lentamente a través de una jeringuilla) $^{\text{sec}}\text{BuLi}$ (12,3 cm³, 16,6 mmol), y tras la adición completa, la solución tenía una apreciable coloración amarilla. La solución se agitó durante 30 minutos a -78° y seguidamente se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante 120 minutos adicionales. Seguidamente la solución se enfrió a -78°C 20 y se añadió una solución de THF (20 cm³) de aa-dcloro-o-xileno a través de una cánula. Seguidamente la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. Seguidamente los componentes volátiles se separaron a vacío. No se requirió ningún tratamiento adicional como LiCl y los componentes orgánicos en exceso se separaron durante el procedimiento de desprotección. Rendimiento: 100%, 85% puro.

^{31}P { ^1H } RMN (CDCl₃, 298K) δ (d, br) 41 ppm.

25 ^{11}B { ^1H } RMN δ -43 ppm (d, J_{BP} 44 Hz)

^1H RMN (CDCl₃, 298K) δ 7,8-7,50 ppm (m, br Ar-H), δ 7,49-7,00 ppm (m, br Ar-H), δ 3,3 ppm (d, CH₂), δ 2,2-1,2 ppm (m, C₁₀H₁₅).

30 2.5 Síntesis de 1,2-bis-(*di-adamantilfósfinometil*)-benceno a través de la desprotección de 1,2-bis-(*di-adamantilfósforo(borano)metil*)-benceno con HBF₄·O(ME)₂

35 Se añadió lentamente complejo de dimetil-éter de ácido tetrafluoroborónico (5 equivalentes, 12,5 mmol, 1,5 cm³) a través de una jeringuilla a una solución agitada y enfriada (0°C) de 1,2-bis-(*di-adamantilfósforo(borano)metil*)-benceno (70 cm³, dclorometano). La solución se agitó a 0°C durante 1 hora y seguidamente se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas adicionales. La mezcla de reacción se seguidamente a una solución saturada (desgasificada) de NaHCO₃ enfriada a 0°C (5x de exceso de NaHCO₃) y se agitó vigorosamente durante 50 minutos. La fase orgánica se extrajo seguidamente con partes de 2 x 30 cm³ de dietil-éter y se añadió al extracto de DSM. Las 40 capas orgánicas se lavaron seguidamente con partes de 2 x 30 cm³ de agua desgasificada y se secaron sobre MgSO₄. Los componentes volátiles se separaron seguidamente a vacío.

^{31}P { ^1H } RMN: δ 26,4 ppm (s).

45 ^1H RMN (CDCl₃, 298K) δ 7,54 ppm (q, Ar-H, J_{HH} 3,4 Hz), 7,0 ppm (q, Ar-H, J_{HH} 3,4 Hz), 3,0 ppm (d, br CH₂) 1,6-2,1 ppm (m, br C₁₀H₁₅).

Ejemplo 3

50 Preparación de 1,2-bis-(*di-tri-3,5-dimetiladamantil-fosfinometil*)-benceno (método 2)

3.1 Cloruro di-1-(3,5-dimetiladamantil)-fosfínico

55 Se preparó de acuerdo con el método del ejemplo 2.1 con la excepción de que se usaron 21,7 g de 1,3-dimetiladamantano (0,132 moles) en lugar de adamantano y AlCl₃ (18,5 g, 0,14 moles). Rendimiento 23,5 g FW: 409,08. ^{31}P RMN: δ : 87 ppm(s).

3.2 Di-1-(3,5-dimetiladamantil)-fosfina

60 Se preparó como para el apartado 2.2 anterior con la excepción de que se usaron 25,0 g de cloruro de di-1-(3,5-dimetiladamantil)fosfínico en lugar de cloruro di-1-adamantil-fosfínico. Rendimiento 15,7 g. FW: 358,58. ^{31}P RMN: δ : 15,7 ppm(s).

3.3 Di-1-(3,5-dimetiladamantil)-fosfina]-trihidro-boro

65 Se preparó como para el apartado 2.3 anterior con la excepción de que se usaron 10,0 g de di-1-(3,5-dimetiladamantil)fosfina en lugar de di-1-adamantil-fosfina. Rendimiento 9,5 g. ^{31}P RMN: δ : 40,5 ppm(br).

ES 2 334 222 T3

3.4 Síntesis de 1,2-bis-di-3,5-dimetiladamantil(borano)metil)-benceno a través de desprotonación con sec BuLi y reacción con $\alpha\alpha$ -dicloro-o-xileno

Se preparó como para el apartado 2.4 anterior con la excepción de que se usaron cantidades equimolares de di-3,5-dimetil-adamantil-fosfino-trihidroboro en lugar de di-1-adamantil-fosfino-trihidroboro.

3.5 Síntesis de 1,2-bis-(di-3,5-dimetiladamantilfosfinometil)-benceno a través de desprotección de 1,2-bis(di-3,5-dimetiladamantilfosforo(borano)-metil)benceno con $HBF_4\cdot O(ME)_2$

10 Se preparó como para 1,2-bis-(di-1-adamantilfosfinometil)benceno (2.5) anterior con la excepción de que se usaron cantidades equimolares de 1,2-bis(di-3,5-dimetiladamantilfosforo(borano)metil)-benceno en lugar de 1,2-bis(di-adamantilfosforo(borano)metil)-benceno.

15 Ejemplo 4

Preparación de 1,2-bis-(di-4-terc-butiladamantil-fosfinometil)-benceno (método 2)

4.1 Cloruro di-1-(4-terc-butiladamantil)fosfínico

20 Se preparó como para el cloruro di-1-adamantil-fosfínico anterior con la excepción de que se usaron 25,37 g de 4-terc-butiladamantano (0,132 moles) en lugar de adamantano y $AlCl_3$ (18,5 g, 0,14 moles). Rendimiento 22,6 g. FW: 464,98. ^{31}P RMN: δ : 87 ppm (s).

25 4.2.1 Di-1-4-terc-butiladamantil)fosfina

30 Se preparó como para la di-1-adamantil-fosfina anterior con la excepción de que se usaron 13,5 g de cloruro di-1-(4-terc-butiladamantil)fosfínico en lugar de cloruro di-1-adamantil-fosfínico. Rendimiento 9,4 g. FW: 414,48. ^{31}P RMN: δ : 18,62 ppm (s).

35 4.2.2 Di-1-(4-terc-butiladamantil)fosfino-trihidroboro

35 Se preparó como para la di-1-adamantil-fosfina anterior con la excepción de que se usaron 10,0 g de di-1-(4-terc-butiladamantil)fosfina en lugar de di-1-adamantil-fosfina. Rendimiento 9,5 g. ^{31}P RMN: δ : 41,6 ppm (br).

40 4.2.3 Síntesis de 1,2-bis-(di-4-terc-butiladamantil-fosforo(borano)metil)-benceno a través de desprotonación con sec BuLi y reacción con $\alpha\alpha$ -dicloro-o-xileno

40 Se preparó como para 1,2-bis-(di-1-adamantilfosforo(borano)metil)-benceno anterior con la excepción de que se usaron cantidades equimolares de di-1-(4-terc-butiladamantil)fosfino-trihidroboro en lugar de di-1-adamantil-fosfino-trihidroboro.

45 4.3 Síntesis de 1,2-bis-(di-4-terc-butiladamantilfosfinometil)-benceno a través de la desprotección de 1,2-bis-(di-4-terc-butiladamantil-fosforo(borano)metil)-benceno con $HBF_4\cdot O(ME)_2$

45 Se preparó como para 1,2-bis-(di-1-adamantilfosfinometil)-benceno anterior con la excepción de que se usó 1,2-bis(di-4-terc-butiladamantilfosforo(borano)metil)-benceno en lugar de 1,2-bis(di-adamantilfosforo(borano)metil)-benceno en cantidades equimolares.

50 Ejemplo 5

Preparación de 1,2-bis(1-adamantil-terc-butil-fosfinometil)benceno (método 2)

55 5.1 Dicloruro de ácido 1-adamantilfosfónico

Este compuesto se sintetizó según el método de Olah *et al* (J. Org. Chem. 1990, 55, 1224-1227).

60 5.2 1-Adamantil-fosfina

60 Se añadió $LiAlH_4$ (3,5 g, 74 mmol) durante 2 horas a una solución enfriada (0°C) de dicloruro de ácido 1-adamantilfosfónico (15 g, 59 mmol) en THF (250 cm³). Seguidamente la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. La suspensión gris seguidamente se enfrió (0°C) y se añadió lentamente HCl (75 cm³, 1 M) a través de una jeringuilla para suministrar un sistema de dos fases con algo de sólido presente en la fase inferior.

65 Seguidamente se añadió HCl concentrado (8 cm³, 11 M) para mejorar la separación de las dos fases. La fase de THF (superior) se separó por medio de una cánula y se secó sobre sulfato de magnesio. Despues de filtrar a través de la cánula, los componentes volátiles se separaron a vacío para suministrar el producto.

5.3 (1-Adamantil-terc-butil-fosfina)-trihidro-boro

Se añadió nBuLi (20 cm³, 32 mmol, solución 1,6 M) durante 1 hora a una solución enfriada de 1-adamantil-fosfina (5,0 g, 30 mmol) en THF (100 cm³). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas

5 adicionales. La solución se volvió a enfriar a 0°C y se añadió cloruro de terc-butilo (2,78 g, 30 mmol) y se continuó la agitación durante 16 horas adicionales a temperatura ambiente. El material se aisló en forma del aducto de borano mediante la adición de aducto de borano (THF) (30 cm³, 30 mmol) seguido de la separación del disolvente. El material

se aisló en forma de un sólido blanco que era una mezcla de isómeros.

10 5.4 Síntesis de 1,2-bis-(1-adamantil-terc-butil-fosforo(borano)metil)-benceno a través de desprotonación con ^{sec}BuLi y reacción con $\alpha\alpha$ -dicloro-o-xileno

La síntesis se llevó a cabo como para el 1,2-bis-(di-1-adamantilfosforo(borano)metil)-benceno anterior con la excepción de que se usaron cantidades equimolares de 1-adamantil-terc-butil(fosfina)-trihidroboro en lugar del di-1-adamantil-fosfino-trihidroboro.

15 5.5 Síntesis de 1,2-bis-(1-adamantil-terc-butilfosfinometil)-benceno a través de la desprotección de 1,2-bis-(1-afda-mantil-terc-butil-fosforo(borano)metil)-benceno con HBF₄·O(ME)₂

20 Como para 1,2-bis-(di-adamantilfosfinometil)-benceno con la excepción de que se usaron cantidades equimolares de 1,2-bis-(1-adamantil-terc-butil-fosforo(borano)metil)-benceno en lugar de 1,2-bis-(di-adamantilfosforo(borano)metil)-benceno.

25 Ejemplo 6

Preparación de 1,2-bis(di-1-diamantanofosfinometil)-benceno. Diamantano = congresano

30 6.1 Diamantano

Este se sintetizó según el método de Tamara *et. al.* Organic Syntheses, CV 6, 378.

35 6.2 Cloruro di-1-(diamantano)-fosfínico

Preparado como para cloruro di-1-adamantil-fosfínico usando 20,0 g de diamantano (0,106 moles) y AlCl₃ (16,0 g, 0,12 moles). Rendimiento 25,5 g. FW: 456,5. ³¹P RMN: δ 87 ppm (s).

40 6.3 Di-1-(diamantano)-fosfina

Preparado como para di-1-adamantil-fosfina con la excepción de que se usaron 25,0 g de cloruro de di-1-(diamantano)-fosfínico. Rendimiento 14,0 g. FW: 406. ³¹P RMN: δ : 16,5 ppm (s).

45 6.4 Di-1-(diamantano)fosfino-trihidro-boro

Preparado como para di-1-adamantil-fosfino-trihidro-boro con la excepción de que se usaron 15,0 g de di-1-(diamantano)-fosfina. Rendimiento 14,5 g. ³¹P RMN: δ : 42,1 ppm (br).

50 6.5 Síntesis de 1,2-bis-(diamantano-fosforo(borano)metil)benceno a través de desprotonación con ^{sec}BuLi y reacción con $\alpha\alpha$ -dicloro-o-xileno

Preparado como para 1,2-bis-di-1-adamantilfosforo(borano)metil)-benceno con la excepción de que se usó una cantidad equimolar de diamantano-fosfino-trihidroboro en lugar de di-1-adamantil-fosfino-trihidroboro.

55 6.6 Síntesis de 1,2-bis-(diamantanofosfinometil)-benceno a través de desprotección de 1,2-bis-(diamantano(borano)metil)-benceno con HBF₄·O (ME)₂

Preparado como para 1,2-bis-(di-1-adamantilfosfino-metil)benceno con la excepción de que se usó una cantidad equimolar de 1,2-bis-diamantano-fósforo(borano)metil)-benceno en lugar de 1,2-bis-(di-adamantilfosforo(borano)metil)-benceno.

60

Ejemplo 7 (comparativo)

Preparación de 1,2-bis-(di-tercbutilfosfinometil)-benceno

65 La preparación de este ligando se llevó a cabo de la manera descrita en el documento WO 99/47528 según el Ejemplo 18.

ES 2 334 222 T3

Ejemplo 8 (comparativo)

Preparación de 1,3-bis-diadamantil-fosfino)-propano

5 *Preparación de 1,3-bis-(di-1-adamantilfosfino)propano (2)*

8.1 *Preparación de (1-Ad)₂PLi*

Se añadió gota a gota Bu_nLi (2,5 M en hexanos, 42,02 cm³, 105,1 mmol) a través de una jeringuilla a una solución 10 agitada de Ad_2PH (10,59 g, 35,0 mmol) en THF (150 cm³). Esto dio lugar al oscurecimiento de la solución hasta un color amarillo y la precipitación de una gran cantidad de sólido amarillo, en una reacción suavemente exotérmica. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los componentes volátiles se separaron a vacío, proporcionando un sólido color naranja muy pálido. El sólido se lavó con pentano (2 x 50 cm³) para separar el $BuLi$ en exceso, dando lugar al aislamiento de un polvo blanco (líquidos de lavado color naranja) que se secó a vacío. El rendimiento para 15 esta etapa se supuso que era cuantitativo, sobre la base de experimentos previos de RMN.

8.2 *Reacción de 1,3-dibromopropano con 2 equivalentes de (1-Ad)₂PLi*

Se añadió gota a gota 1,3-dibromopropano (desgacificado, 1,78 cm³, 17,5 mmol) a través de una jeringuilla a una 20 suspensión agitada de Ad_2PLi (35,0 mmol) preparado como anteriormente) en THF (150 cm³). Inicialmente se formó una solución amarilla seguidamente una gran cantidad de sólido blanco desmenuzado (producto). Los componentes volátiles se separaron a vacío y se añadió diclorometano (300 cm³) a través de una cánula proporcionando una solución turbia. La turbidez desapareció tras la adición de agua (desgasificada 100 cm³) y se formó un sistema de dos fases. La 25 fase inferior se separó a través de filtración con cánula. Los componentes volátiles se separaron a vacío, proporcionando un polvo blanco, que se lavó con pentano (100 cm³), se secó y se aisló en una cámara de manipulación con guantes. Rendimiento 6,45 g, 57%. $^{31}P = 24$ ppm, 95% + puro. FW = P RMN: 644,94.

Ejemplo 9

30 *Preparación de 1,2-bis(di-1-adamantilfosfinometil)-benceno-paladio (DBA)*

Se añadió THF (100 cm³) a una combinación de ligando (2,05 g, 2,90 mmol) y paladio-DBA (1,61 g, 2,90 mmol [Pd] suministrando una solución turbia de color rojo-naranja oscuro. La reacción se agitó durante 3 h. La reacción se 35 filtró a través de una cánula, produciendo un filtrado rojo-naranja oscuro y una pequeña cantidad de residuo [Pd]. Los componentes volátiles se separaron a vacío proporcionando un sólido en polvo rojo oscuro. Se añadió pentano (50 cm³) a través de una cánula y la atrición realizada con una espátula, dando lugar a la separación de un polvo naranja. Los líquidos de lavado de pentano color ámbar se separaron a través de filtración con cánula y el sólido se lavó con 40 Et_2O a -10°C (3 x 50 cm³). El polvo naranja resultante se secó a vacío y se aisló en la cámara de manipulación con guantes. Rendimiento 2,68 g, 88%. $^{31}P = 46,42$. ^{31}P RMN: ppm (relación 1:1), esencialmente fósforo puro. FW = 1047,73.

Ejemplo 10

45 *Preparación de 1,3-bis-(di-1-adamantilfosfino)propano-paladio (dba)*

Como en el Ejemplo 4, con la excepción de que se usó ligando (1,96 g, 3,04 mmol) y paladio-DBA (1,69 g, 3,04 mmol [Pd]) en THF (70 cm³). Después de 3 h, la solución rojo-naranja oscuro tenía una apariencia bastante turbia, 50 se añadieron 50 cm³ adicionales de THF para disolver adicionalmente el producto. La reacción fue tratada como anteriormente con la excepción de que se realizó el lavado con Et_2O a temperatura ambiente. El sólido se aisló en la cámara de manipulación con guantes en forma de un polvo naranja. Rendimiento 2,08 g, 69%. $^{31}P = 42$. ^{31}P RMN : 38 ppm (relación 1:1, con ruido). FW= 985,66.

55 *Parte experimental*

Los experimentos de catálisis se llevaron a cabo en un autoclave Buchi de vidrio, de 300 ml, con agitación magnética, salvo que se indique otra cosa. La actividad de los compuestos se ensayó en primer lugar generando los catalizadores *in situ* haciendo reaccionar 2 equivalentes de ligando con paladio dba (50 mg) en metanol (100 ml) seguido de 60 la adición de $MeSO_3H$ (10 equivalentes). Esta solución se introdujo en el autoclave bajo atmósfera inerte. La solución seguidamente se calentó hasta la temperatura requerida antes de la adición de CO/eteno hasta la presión requerida. La catálisis se realizó a 10 bares con 50/50 de CO-etileno a 80°C durante 2 h. Se comparó la actividad del xileno y los compuestos de adamantilo con cadena principal de propileno. Los resultados se recogen en la Tabla 2.

ES 2 334 222 T3

TABLA 2

Ensayos preliminares de catalizadores sustituidos con adamantilo

5

Ligando	Ganancia de peso	Producto (por GC)
	12,3 g	MeP
	61,0 g	MeP

10

15

20

Por tanto, el sistema catalítico de xileno es altamente activo y selectivo para la producción de MeP, proporcionando

esencialmente sólo un producto puro mediante GC. Seguidamente se realizó una comparación inicial con el sistema de 1,2-bis-(di-terc-butilfosfinometil)benceno en el autoclave, sobre una escala equimolar para el ensayo inicial bajo condiciones análogas. Sin embargo, los catalizadores previamente formados $[L^2Pd(dba)]$ se usaron sin ligando sin exceso y las reacciones se llevaron a cabo durante 3 h. Los resultados se recogen en la Tabla 3.

25

TABLA 3

Comparación de sistemas de adamantilo y terc-butilo

30

Ligando	Ganancia de peso	Producto (por GC)
	29,6 g	MeP
	75,7 g	MeP

35

40

45

Bajo estas condiciones, parece que el catalizador sustituido con adamantilo es superior en actividad/estabilidad respecto al catalizador de t-butilo.

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un sistema catalizador, que comprende:

- 5 (a) un metal del grupo VIB o el grupo VIIIB o un compuesto del mismo, y
 (b) una fosfina bidentada de fórmula general (I)



en la cual:

15 Ar es un grupo de puente que comprende un resto arilo opcionalmente sustituido al que están unidos átomos de fósforo en átomos de carbono adyacentes disponibles;

A y B representan cada uno independientemente alquíleno C_1-C_{10} ;

20 K, D, E y Z son sustituyentes del resto arilo (Ar) y representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo, Het, halo, ciano, nitro OR^{10} , $OC(O)R^{11}$, $C(O)R^{12}$, $O(O)OR^{13}$, $NR^{14}R^{15}$, $O(O)NR^{16}R^{17}$, $O(S)R^{16}R^{17}$, SR^{18} , $C(O)SR^{18}$ o $-J-Q^3(Ad)_w(CR^7(R^8)(R^9))_x$ en la que J representa alquíleno C_1-C_{10} o dos grupos adyacentes seleccionados entre K, Z, D y E conjuntamente con los átomos de carbono del anillo arilo al que están unidos, forman un anillo fenilo adicional, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , halo, ciano, nitro, OR^{10} , $OC(O)R^{11}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{13}$, $NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{16}R^{17}$, $C(S)R^{16}R^{17}$, SR^{18} o $O(O)SR^{18}$;

25 R¹ a R⁶ representan cada uno independientemente alquilo C_1-C_{10} , arilo o Het;

30 Ad representa cada uno independientemente un radical adamantilo opcionalmente sustituido unido al átomo de fósforo a través de uno cualquiera de sus átomos de carbono terciarios, siendo dicha sustitución opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , halo, ciano, nitro, OR^{10} , $OC(O)R^{11}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{13}$, $NR^{14}R^{16}$, $C(O)NR^{16}R^{17}$, $O(S)R^{16}R^{17}$, SR^{18} o $C(O)SR^{18}$;

35 R¹⁰ a R¹⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo o Het;

35 S y U = 0, 1 ó 2 con la condición de que $S + U \geq 1$;

T y V = 0, 1 ó 2 con la condición de que $T + U \leq 3$;

40 W y X = 0, 1 ó 2;

Q¹, Q² y Q³ (cuando están presentes) representan cada uno independientemente fósforo, arsénico o antimonio y en los dos últimos casos, las referencias a fosfina o fósforo anteriores deben ser consecuentemente variadas.

45 2. Un sistema catalizador según la reivindicación 1, en el que el metal del grupo VIIIB es paladio.

3. Un sistema catalizador según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ a R⁹ representan cada uno independientemente alquilo C_1-C_{10} , aralquilo o arilo.

50 4. Un sistema catalizador según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ a R⁹ representan cada uno independientemente alquilo de C₁ a C₆, alquilo C_1-C_6 -fenilo (en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria descriptiva) o fenilo (en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria descriptiva).

55 5. Un sistema catalizador según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cada uno de Q¹, Q² y Q³ (cuando están presentes) son iguales.

6. Un sistema catalizador según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada uno de Q¹, Q² y Q³ (cuando están presentes) representan fósforo.

60 7. Un sistema catalizador según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A B y J (cuando están presentes) representan cada uno independientemente alquíleno de C₁ a C₆ que está opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria descriptiva, por ejemplo, con grupos alquilo C_1-C_{10} .

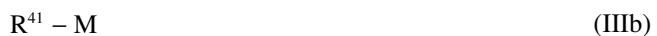
65 8. Un sistema catalizador según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cuando K, D, E o Z no representan $-J-Q^3(Ad)_w(CR^7(R^8)(R^9))_x$, K, D, E o Z representan hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , fenilo o alquil C_1-C_{10} -fenilo.

ES 2 334 222 T3

9. Un sistema catalizador según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cuando K, D, E y Z conjuntamente con los átomos de carbono del anillo arilo al que están unidos no forman un anillo fenilo, K, D, E y Z representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ fenilo o alquil C₁-C₁₀-fenilo.
- 5 10. Un sistema catalizador según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que cuando dos de K, D, E y Z conjuntamente con los átomos de carbono del anillo arilo al que están unidos forman un anillo fenilo, entonces el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre arilo, alquilo C₁-C₁₀ (grupo alquilo que puede estar en sí opcionalmente sustituido o terminado como se define con posterioridad), Het, halo, ciano, nitró, OR¹⁰, OC(O)R¹¹, C(O)R¹², C(O)OR¹³, NR¹⁴R¹⁵, O(O)NR¹⁶R¹⁷, SR¹⁸, O(O)SR¹⁸ o C(S)NR¹⁶R¹⁷ en 10 los que R¹⁰ a R¹⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀ (grupo alquilo que puede estar en sí opcionalmente sustituido o terminado como se define en la presente memoria descriptiva).
11. Un sistema catalizador según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que S ≥ 1 y U ≥ 1.
- 15 12. Un procedimiento para la carbonilación de un compuesto con insaturación etilénica, que comprende poner en contacto un compuesto con insaturación etilénica con monóxido de carbono y un compuesto que contiene grupos hidroxilos en presencia de un sistema catalizador según cualquiera de las reivindicaciones 1-11.
- 20 13. Un procedimiento según la reivindicación 12, en el que el compuesto que contiene grupos hidroxilos incluye agua o una molécula orgánica que tiene un grupo funcional hidroxilo.
- 25 14. Un procedimiento según la reivindicación 13, en el que la molécula orgánica que tiene un grupo funcional hidroxilo puede ser ramificada o lineal, y comprende un alkanol, particularmente un alkanol C₁-C₃₀, incluidos arilalcanoles, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₁₀, arilo, Het, halo, ciano, nitró, OR¹⁰, OC(O)R¹¹, C(O)R¹², C(O)OR¹³, NR¹⁴R¹⁵, C(O)NR¹⁶R¹⁷, C(S)R¹⁶R¹⁷, SR¹⁸ o C(O)SR¹⁸ como se define en la presente memoria descriptiva.
- 30 15. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en el que la carbonilación de un compuesto con insaturación etilénica se realiza en uno o más disolventes apróticos.
16. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en el que la reacción se lleva a cabo en ausencia de cualquier disolvente aprótico añadido externo, es decir, un disolvente aprótico no generado por la propia reacción.
- 35 17. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12-16, en el que el anión puede ser derivado o introducido como uno o más de un ácido que tiene un pKa medido en solución acuosa a 18°C de menos de 4.
18. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12-17, en el que los compuestos con insaturación etilénica adecuados incluyen eteno, propeno, hexeno, compuestos vinílicos como acetatos de vinilo, hepteno, octeno, 40 noneno, deceno, undeceno, dodeceno, hasta C₃₀, que pueden ser lineales o ramificados, cílicos o no cílicos o parcialmente cílicos y en los que el enlace doble puede adoptar cualquier posición adecuada en la cadena carbonada y que incluye todos sus estereoisómeros.
- 45 19. Un sistema catalizador según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el sistema catalizador incluye en un medio de reacción líquido un dispersante polímero disuelto en un vehículo líquido, siendo capaz dicho dispersante polímero de estabilizar una suspensión coloidal de partículas del metal del grupo VI o VIIIB o compuesto metálico del sistema catalizador en el vehículo líquido.
20. Un sistema catalizador según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 ó 19, en el que cada uno de los grupos R¹ a R³, R⁴ a R⁶ y R⁷ a R⁹ pueden formar conjuntamente de forma independiente estructuras cílicas como 1-norbornilo o 1-norbonadienilo.
- 55 21. Un método de preparación de un intermedio para una fosfina bidentada de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende las etapas de:
- hacer reaccionar el resto protegido de borano de fórmula (II)
- $$(Ad)_S(CR^4R^5R^6)_TQ(BH_3) - H \quad (II)$$
- 60 en la que Ad R⁴, R⁵, R⁶, Q S y T son como se describieron previamente y H es un átomo de hidrógeno con un compuesto de fórmula (IIIa)
- $$R^{40}M \quad (IIIa)$$

ES 2 334 222 T3

o IIIb



5

en la que R^{40} es un grupo alquilo C_1-C_8 ramificado unido al metal M en un átomo de carbono secundario o terciaria y M representa un metal alcalino del grupo Ia y

10 10 en el que $R^{41}-M$ es generado *in situ* mediante una reacción de intercambio entre $R^{41}-Li$ y KOR^{42} o Na o R^{42} en que R^{41} y R^{42} son independientemente alquilo C_1-C_8 , arilo o grupos aralquilo que pueden ser lineales o ramificados, para producir



15

22. Un método según la reivindicación 21, en el que R^{40} es sec-butilo o terc-butilo.

23. Un método según la reivindicación 21 ó 22, en el que M es litio.

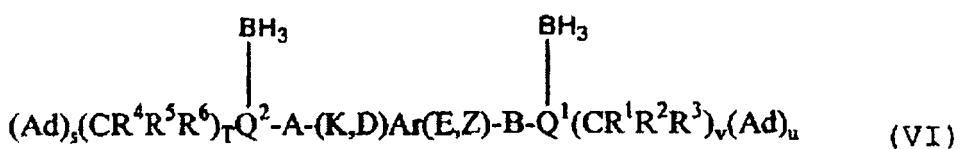
20

24. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, en el que el intermedio de fórmula IV se hace reaccionar con el resto de puente V



25

en la que A, K, D, Ar, E, Z y B son como se han definido y G es un radical de halógeno, preferentemente cloro; para producir



en la que Q^1 puede ser igual o diferente a Q^2 .

40

25. Un método según la reivindicación 24, método que incluye la etapa adicional de desprotección del borano.

26. Un método según la reivindicación 25, en el que la desprotección del borano se efectúa con un complejo de dimetil-éter de ácido tetrafluoroborónico.

45

27. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, en el que la reacción tiene lugar a menos de 80°C, preferentemente menos de 50°C.

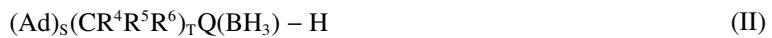
28. Un método según la reivindicación 24, en el que la reacción tiene lugar a menos de 80°C, preferentemente menos de 50°C.

50

29. Un método de preparación de un intermedio para una fosfina bidentada de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende las etapas de:

hacer reaccionar el resto protegido de borano de fórmula (II)

55



en la que Ad, R^4 , R^5 , R^6 , Q, S y T son como se describieron previamente y H es un átomo de hidrógeno,

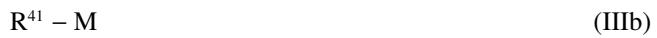
60

con un compuesto de fórmula (IIIa)



65

o IIIb



ES 2 334 222 T3

en las que R^{40} es un grupo alquilo C_1-C_8 , arilo o aralquilo, M representa un metal alcalino del grupo la y $R^{40}-H$ tiene un pK_a mayor que el n-butano y

5 en las que $R^{41}-M$ es generado *in situ* mediante una reacción de intercambio entre $R^{41}-Li$ y K o R^{42} o Na o R^{42} , en que R^{41} y R^{42} son independientemente un grupo alquilo C_1-C_8 , arilo o aralquilo que puede ser lineal o ramificado, para producir (IV).

30. Un método según la reivindicación 29, en el que R^{40} , R^{41} y R^{42} se seleccionan independientemente entre un radical alquilo C_1-C_8 o aralquilo.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65