



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 318 011**

(51) Int. Cl.:
C07B 35/02 (2006.01)
C07B 41/02 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02735575 .9**
(96) Fecha de presentación : **17.05.2002**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1387819**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **11.02.2004**

(54) Título: **Procedimientos de hidrogenación realizados en líquidos iónicos.**

(30) Prioridad: **18.05.2001 GB 0112093**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

(73) Titular/es: **The Queen's University of Belfast
University Road
Belfast BT7 1NN, GB**

(72) Inventor/es: **Anderson, Kris;
Goodrich, Peter;
Hardacre, Christopher y
McMath, Sarah Elizabeth J.**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 318 011 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

Procedimientos de hidrogenación realizados en líquidos iónicos.

5 Esta invención se refiere a procedimientos de hidrogenación, y a sus productos. Tal como se emplea en el presente documento, el término “hidrogenación” incluye también la hidro-deshalogenación.

10 Hasta ahora, las reacciones de hidrogenación se han llevado a cabo en disolventes orgánicos tales como propan-2-ol. Sin embargo, dichos disolventes necesitan a menudo promotores para ser selectivos, y aún es necesario extraer el producto o productos de reacción del seno del disolvente.

15 Carlin, R.T. y otros (en “Ionic liquid-polymer gel catalytic membrane”, Chem. Commun. 1997, páginas 1345-46) han demostrado que se podría utilizar un gel de líquido iónico-polímero como disolvente para un catalizador de paladio heterogéneo, y describe una reacción de hidrogenación básica de propeno a propano.

20 Carlin, R.T. y otros han demostrado también (en “Heterogeneous catalytic hydrogenation with supported ionic liquid membranes”, Electrochemical Society Proceedings, volumen 99-41, páginas 20-26) que se pueden emplear membranas de líquido iónico soportado, para la hidrogenación básica de propeno a propano.

25 Sin embargo ninguna referencia describe, ni sugiere, la posibilidad de hidrogenación selectiva.

La presente invención está orientada a superar estas desventajas y, además, proporciona nuevos procedimientos que permiten llevar a cabo reacciones de hidrogenación con mayor selectividad de lo que hasta ahora había sido posible.

30 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para hidrogenar catalíticamente un compuesto que contiene carbonilo o que contiene alquino, que contiene al menos un enlace carbono-carbono insaturado, en donde dicho procedimiento comprende hacer reaccionar dicho compuesto con un agente hidrogenante y un catalizador de hidrogenación heterogéneo en presencia de un líquido iónico.

35 La invención proporciona además un procedimiento para hidro-deshalogenar un compuesto que contiene al menos un enlace C-Cl, C-Br ó C-I, en donde el procedimiento comprende hacer reaccionar dicho compuesto con un agente hidrogenante y un catalizador de hidrogenación heterogéneo en presencia de un líquido iónico. Así, la presente invención incluye un procedimiento heterogéneo para la hidro-descloración de un compuesto, en el cual se mezclan, en presencia de un líquido iónico, un compuesto que contiene al menos un enlace C-Cl, y un agente hidrogenante.

40 Por tanto, se puede definir la invención, en un aspecto, como un procedimiento heterogéneo para hidrogenar carbonos alifáticos insaturados en un compuesto, en el cual se mezclan el compuesto y un agente hidrogenante, en presencia de un líquido iónico.

45 En la presente invención se puede emplear más de un líquido iónico o cualquier combinación de líquidos iónicos.

El término “líquido iónico” se refiere a un líquido que se puede producir por la fusión de un sólido y, cuando es producido de este modo, se compone exclusivamente de iones. Los líquidos iónicos se pueden derivar de sales orgánicas, en especial sales de compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno, y dichos líquidos iónicos son particularmente preferidos para el uso en los procedimientos de la presente invención.

50 Se puede formar un líquido iónico a partir de una sustancia homogénea que comprenda una especie de catión y una especie de anión, o que pueda estar compuesta por más de una especie de catión y/o anión. Por tanto, un líquido iónico puede estar compuesto por más de una especie de catión y una especie de anión. Además, un líquido iónico puede estar compuesto por una especie de catión y una o más especies de anión.

Así, en resumen, la expresión “líquido iónico” tal como se emplea en el presente documento se puede referir a una composición homogénea compuesta por una sal simple (una especie catiónica y una especie aniónica), o bien se puede referir a una composición heterogénea que contenga más de una especie de catión y/o más de una especie de anión.

55 La expresión “líquido iónico” incluye tanto compuestos que tienen una temperatura de fusión elevada como compuestos que tienen puntos de fusión bajos, por ejemplo a la temperatura ambiente o por debajo de ésta (es decir, 15-30°C). Estos últimos son denominados a menudo “líquidos iónicos a temperatura ambiente”, y usualmente se derivan de sales orgánicas que tienen cationes basados en piridinio e imidazolio.

60 Una característica de los líquidos iónicos es que tienen presiones de vapor particularmente bajas (esencialmente cero). Muchos “líquidos iónicos” orgánicos tienen bajos puntos de fusión (por ejemplo inferiores a 100°C, en particular inferiores a 100°C, y en torno a la temperatura ambiente, por ejemplo 15-30°C). Algunos tienen puntos de fusión muy por debajo de 0°C.

65 Los líquidos iónicos se pueden considerar compuestos por dos componentes, que son un catión cargado positivamente y un anión cargado negativamente. En general, cualquier compuesto que satisfaga el criterio de ser una sal (compuesta por un anión y un catión) y que sea fluido a la temperatura de reacción o cerca de la misma, puede ser definido como un líquido iónico especialmente adecuado para el empleo en el procedimiento de la presente invención.

Por ejemplo, los líquidos iónicos adecuados para el uso en la presente invención incluyen sales de compuestos heteroarílicos alquilados o polialquilados, por ejemplo sales de piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, imidazol, pirazol, oxazol y triazol, alquilados. Así, los ejemplos de líquidos iónicos adecuados incluyen los que tienen la fórmula siguiente:

5

10

15

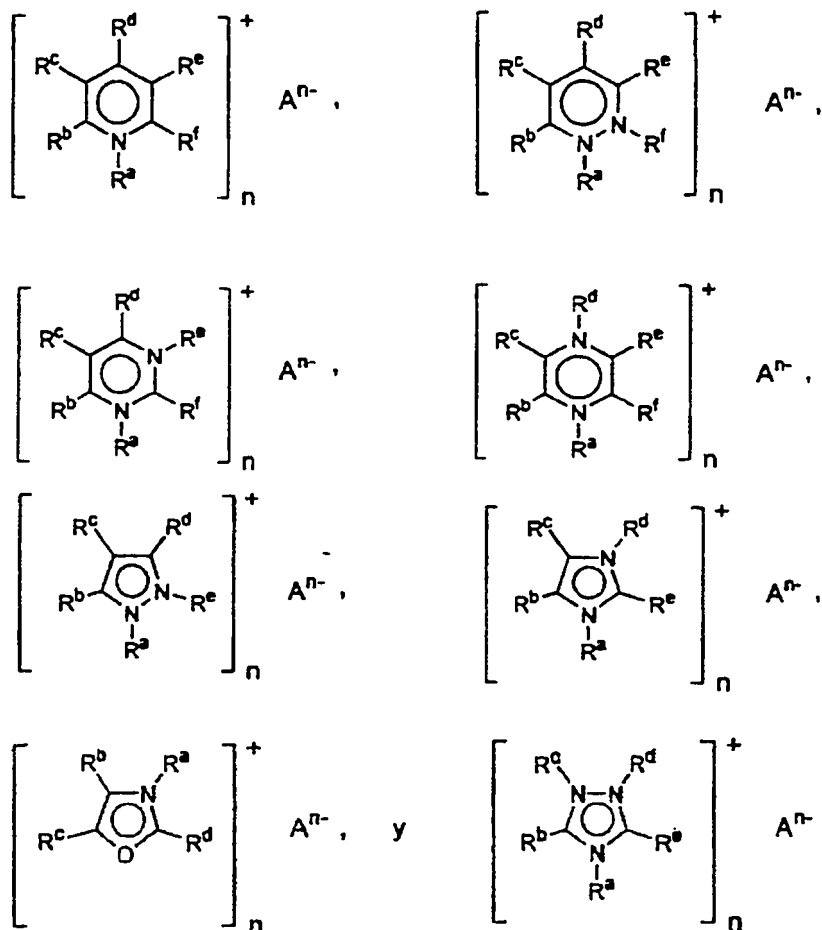
20

25

30

35

40



en donde

45 R^a es un grupo alquilo C_1 a C_{40} (preferiblemente C_1 a C_{20} , y más preferiblemente C_4 a C_{12}) de cadena lineal o ramificado, o bien un grupo cicloalquilo C_3 a C_8 , en donde dicho grupo alquilo o cicloalquilo puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados de: alcoxi C_1 a C_6 , arilo C_6 a C_{10} , CN, OH, NO_2 , aralquilo C_1 a C_{30} y alcarilo C_1 a C_{30} ;

50 R^b , R^c , R^d , R^e y R^f pueden ser iguales o diferentes, y cada uno está seleccionado, de manera independiente, de H o de cualquiera de los grupos R^a tal como han sido definidos más arriba; y

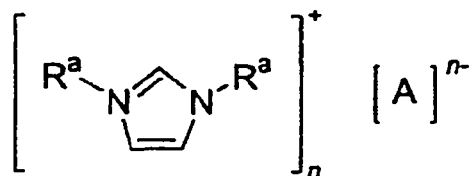
A representa un anión que tiene una carga n-; en donde n puede ser 1-3. Preferiblemente, en los compuestos precedentes n es 1.

55 Preferiblemente, R^a es un grupo alquilo o cicloalquilo sin sustituir, tal como se ha definido más arriba. R^b , R^c , R^d , R^e y R^f son preferiblemente hidrógeno.

En los líquidos iónicos preferidos para el uso en los procedimientos de la presente invención, el catión es preferiblemente 1,3-dialquilimidazolio. Otros cationes para este procedimiento incluyen otros cationes de piridinio sustituido o 60 de alquil- o polialquilpiridinio, alquilimidazolio, imidazol, alquil- o polialquilimidazolio, alquil- o polialquilpirazol, amonio, alquil- o polialquilamonio, alquil- o polialquilfosfonio.

El anión para el presente procedimiento es, preferiblemente, un fosfato o amida. Otros aniones incluyen aniones que contienen azufre tales como sulfato o sulfito, aniones que contienen nitrógeno, por ejemplo nitrato, nitrito, alquil- 65 sulfato, o un cloruro, bromuro u otro haluro, hidrogenosulfato, oxoaniones de metales, aniones basados en selenio, telurio, fósforo, arsénico, antimonio, bismuto, y aniones de haluro de boro, tales como tetrafluoroborato, $[BF_4]$.

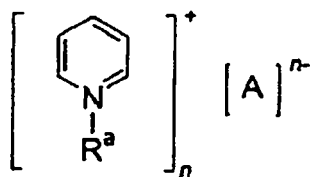
Las sales de imidazolio, de piridinio o de pirazolio son líquidos iónicos particularmente preferidos. Por tanto, los líquidos iónicos útiles para el procedimiento de la presente invención incluyen los basados en cationes de imidazolio que tienen la fórmula:



en donde

- cada R^a puede ser igual o diferente, y cada uno está seleccionado, de manera independiente, de grupo alquilo C_1 a C_{40} de cadena lineal o ramificado, que puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados de: alcoxi C_1 a C_6 , arilo C_6 a C_{10} , CN, OH, NO_2 , aralquilo C_1 a C_{30} y alcarilo C_1 a C_{30} ;
- A representa una o más especies de anión que tiene carga n^- ; y
- n representa 1-3.

También son adecuados para los procedimientos de la presente invención los líquidos iónicos basados en cationes de piridinio que tienen la fórmula:



en donde

- R^a está seleccionado de grupo alquilo C_1 a C_{40} de cadena lineal o ramificado, que puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados de: alcoxi C_1 a C_6 , arilo C_6 a C_{10} , CN, OH, NO_2 , aralquilo C_1 a C_{30} y alcarilo C_1 a C_{30} ;
- A representa una o más especies de anión que tiene carga n^- ; y
- n representa 1-3.

Preferiblemente, en los anteriores líquidos iónicos R^a está seleccionado, de manera independiente, de alquilo C_1 a C_{40} , preferiblemente C_1 a C_{20} , e incluso más preferiblemente C_4 a C_{12} , de cadena lineal o ramificado.

Los líquidos iónicos preferidos incluyen los que tienen las fórmulas anteriores, en donde A representa una única especie del anión que tiene carga n^- ; son especialmente preferidos aniones que tienen una carga de 1.

Los líquidos iónicos útiles en los presentes procedimientos incluyen aquellos en los cuales A representa un anión seleccionado de fluoruros de boro o de fósforo, NO_3 , SO_4 , HSO_4 , HCO_3 , $[(CF_3SO_2)_2N]$, $[AsF_6]$, alquilsulfonatos, alquilsulfonatos mono y difluorados, entre ellos alquilsulfonatos perfluorados, aniones de ácidos carboxílicos, aniones de ácidos carboxílicos fluorados y haluros metálicos.

Se prefieren especialmente los líquidos iónicos que tienen las fórmulas antes indicadas, en las cuales A representa un anión seleccionado de $[PF_6]$, $[BF_4]$, $[OSO_2CF_3]$, $[OSO_2(CF_2)_3CF_3]$, $[OCO_2CF_3]$, $[OCO_2(CF_2)_3CF_3]$, $[OCO_2CH_3]$, nitrato, sulfato, hidrogenosulfato, hidrogenocarbonato, acetato, trifluoroacetato, lactato, $[(CF_3SO_2)_2N]$, $[B(\text{alquilo})_4]$ en donde cada alquilo puede ser igual o diferente y puede ser cualquier grupo alquilo C_1 a C_{10} (preferiblemente alquilo C_1 a C_6) de cadena lineal o ramificado, $[SbF_6]$ y $[AsF_6]$.

Son aún más preferidos los líquidos iónicos que tienen las fórmulas antes indicadas, en las cuales A representa un anión seleccionado de $[PF_6]$, $[BF_4]$, $[OSO_2CF_3]$, $[OSO_2(CF_2)_3CF_3]$, $[OCO_2CF_3]$, $[OCO_2(CF_2)_3CF_3]$, $[OCO_2CH_3]$, $[(CF_3SO_2)_2N]$, $[B(\text{alquilo})_4]$ en donde cada alquilo puede ser igual o diferente y puede ser cualquier grupo alquilo C_1 a C_{10} (preferiblemente alquilo C_1 a C_6) de cadena lineal o ramificado, $[SbF_6]$ y $[AsF_6]$.

Otros líquidos iónicos preferidos incluyen aquellos en los cuales el anión es fosfato o una amida.

ES 2 318 011 T3

Son particularmente preferidos los aniones $[PF_6]$ (hexafluorofosfato), $[BF_4]$ (tetrafluoroborato) y $[(CF_3SO_2)_2N]$ {bis[(trifluorometil)sulfonyl]amida o bistriflimida}, en especial para los líquidos iónicos basados en cationes imidazolio y piridinio.

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para hidrogenar un amplio abanico de carbonos alifáticos insaturados, tales como alquinos, que pueden contener un amplio abanico de otros grupos funcionales, tales como se definen en la reivindicación independiente 5. Por ejemplo, empleando el presente procedimiento ha sido posible conseguir la hidrogenación selectiva del enlace carbono-carbono insaturado sin una reducción significativa de, por ejemplo, grupos carbonilo que puedan estar presentes en el sustrato. Así, el uso de líquidos iónicos en los presentes procedimientos proporciona altas, y a veces muy altas, selectividades en tales reacciones.

También se pueden emplear los procedimientos de la presente invención para hidrogenar compuestos que contienen al menos un enlace $C\equiv C$, así como compuestos que contienen múltiples enlaces $C\equiv C$ (por ejemplo hasta dos enlaces $C\equiv C$).

El procedimiento de la presente invención se puede aplicar fácilmente a la hidrogenación de sustratos dentro de un amplio abanico de pesos moleculares. Por ejemplo, los sustratos adecuados incluyen compuestos que contienen de 2 a 50 átomos de carbono, preferiblemente de 4 a 25 átomos de carbono, y más preferiblemente de 6 a 20 átomos de carbono.

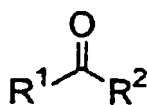
Los procedimientos de hidrogenación de la presente invención se pueden emplear para hidrogenar compuestos que contienen sólo funcionalidades $C=C$, o bien compuestos con un amplio abanico de otros grupos funcionales además del enlace carbono-carbono insaturado que se pretende hidrogenar. En este último caso se ha hallado que el presente procedimiento puede ser altamente quimioselectivo, es decir, es posible conseguir una hidrogenación selectiva sin hidrogenación de otros grupos funcionales.

Para sustratos de alquino, es posible conseguir una hidrogenación parcial, por ejemplo del enlace $C\equiv C$ para formar un enlace $C=C$, variando el catalizador y el líquido iónico. Además, variando el catalizador y las condiciones de reacción se puede conseguir la hidrogenación completa hasta el alcano.

El procedimiento de hidrogenación de la presente invención se puede aplicar a un amplio abanico de compuestos que contienen al menos un enlace carbono-carbono insaturado, entre ellos alquinos, ésteres, éteres, ácidos carboxílicos, aminas, amidas, alcoholes, ácidos grasos y sus ésteres, esteroides, prostaglandinas, nitrilos, aldehídos, cetonas, isoprenoides, flavonoides, eicosanoides, compuestos que contienen un resto heterocíclico en el cual el heteroátomo o los heteroátomos pueden ser nitrógeno u oxígeno, y compuestos que contienen un resto aromático, por ejemplo compuestos que contienen arilo (por ejemplo que contienen fenilo).

Los sustratos preferidos incluyen alquinos, aldehídos, ácidos grasos y sus ésteres, entre ellos los que contienen un resto carbonilo α,β -insaturado.

Los compuestos que contienen un resto carbonilo especialmente preferidos como sustratos adecuados para el procedimiento de hidrogenación de la presente invención incluyen los que tienen la fórmula:



en donde:

R^1 está seleccionado de hidrógeno o alquilo C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado o cicloalquilo C_3 a C_8 , en donde dicho grupo alquilo o cicloalquilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de: arilo C_6 a C_{10} , aralquilo C_8 - C_{20} , alcarilo C_8 - C_{20} , cicloalquilo C_3 a C_8 , hidroxilo, F, CF_3 , =O, (alquil C_1 a C_6)-amino, di(alquil C_1 a C_6)-amino, -CN, $COOR^3$, $CONR^3$ u OR^3 , en donde R^3 está seleccionado de H, alquilo C_1 a C_{20} y arilo C_6 a C_{10} ; o arilo C_6 a C_{10} en donde dicho grupo arilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C_1 a C_{10} , hidroxilo, F, CF_3 , CN, $COOR^4$, $CONR^4$ u OR^4 , en donde R^4 está seleccionado de H, alquilo C_1 a C_{20} ; y

R^2 representa alquenilo C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado o cicloalquenilo C_5 a C_8 , en donde dicho grupo alquenilo o cicloalquenilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de: alquilo C_1 a C_{20} , arilo C_6 a C_{10} , aralquilo C_8 - C_{20} , alcarilo C_8 - C_{20} , cicloalquilo C_3 a C_8 , hidroxilo, F, CF_3 , =O, (alquil C_1 a C_6)-amino, di(alquil C_1 a C_6)-amino, -CN, $COOR^3$, $CONR^3$ u OR^3 , en donde R^3 está seleccionado de H, alquilo C_1 a C_{20} y arilo C_6 a C_{10} ; o arilo C_6 a C_{10} en donde dicho grupo arilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C_1 a C_{10} , hidroxilo, F, CF_3 , CN, $COOR^4$, $CONR^4$ u OR^4 , en donde R^4 está seleccionado de H y alquilo C_1 a C_{20} .

ES 2 318 011 T3

Preferiblemente, en los compuestos antes indicados:

R^1 está seleccionado de hidrógeno; alquilo C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado o cicloalquilo C_3 a C_8 , en donde dicho grupo alquilo o cicloalquilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de: arilo C_6 a C_{10} , aralquilo C_8 - C_{20} , alcarilo C_8 - C_{20} , cicloalquilo C_3 a C_8 , hidroxilo, F, CF_3 , $=O$ u OR^3 , en donde R^3 está seleccionado de H, alquilo C_1 a C_{20} y arilo C_6 a C_{10} ; o arilo C_6 a C_{10} ; y

R^2 representa alqueno C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado o cicloalqueno C_5 a C_8 , en donde dicho grupo alqueno o cicloalqueno puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C_1 a C_{20} , arilo C_6 a C_{10} , aralquilo C_8 - C_{20} , alcarilo C_8 - C_{20} , hidroxilo, F, CF_3 , $=O$ u OR^3 , en donde R^3 está seleccionado de H, alquilo C_1 a C_{20} y arilo C_6 a C_{10} ; o arilo C_6 a C_{10} .

También se prefieren compuestos de la fórmula antes indicada, en donde:

R^1 está seleccionado de hidrógeno; alquilo C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado y

R^2 representa alqueno C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado o cicloalqueno C_5 a C_8 , en donde dicho grupo alqueno o cicloalqueno puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C_1 a C_{20} o arilo C_6 a C_{10} .

Se prefieren de manera especial los compuestos en donde:

R^1 está seleccionado de hidrógeno; alquilo C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado; y

R^2 representa alqueno C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado o cicloalqueno C_5 a C_8 , en donde dicho grupo alqueno o cicloalqueno puede estar sustituido con alquilo C_1 a C_{10} o fenilo.

El procedimiento de hidrogenación de la presente invención es particularmente adecuado para compuestos tales como los definidos más arriba, en los cuales está presente un resto carbonilo α,β -insaturado. En tales compuestos se ha hallado que se puede hidrogenar selectivamente el doble enlace carbono-carbono, es decir el enlace $C=C$, con preferencia al enlace $C=O$.

Los ejemplos específicos de compuestos adecuados incluyen cinamaldehído, 2-octenal, citral, metilvinilcetona, 3-ciclohexen-1-carboxaldehído y benciliden-acetona.

El procedimiento de la presente invención es adecuado también para la hidrogenación de alquinos, entre ellos los que tienen la fórmula:



en donde R^9C y $R^{10}C$ están cada uno seleccionado, de manera independiente, de:

- hidrógeno;
- alquilo C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado o cicloalquilo C_3 a C_8 , en donde dicho grupo alquilo o cicloalquilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de: alqueno C_2 a C_{10} , cicloalqueno C_5 a C_8 , arilo C_6 a C_{10} , aralquilo C_8 - C_{20} , alcarilo C_8 - C_{20} , cicloalquilo C_3 a C_8 , hidroxilo, F, CF_3 , $=O$, (alquil C_1 a C_6)-amino, di(alquil C_1 a C_6)-amino, $-CN$, $COOR^3$, $CONR^3$ u OR^3 , en donde R^3 está seleccionado de H, alquilo C_1 a C_{20} y arilo C_6 a C_{10} ; y
- arilo C_6 a C_{10} en donde dicho grupo arilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C_1 a C_{10} , hidroxilo, F, CF_3 , CN , $COOR^4$, $CONR^4$ u OR^4 , en donde R^4 está seleccionado de H y alquilo C_1 a C_{20} .

Son sustratos de alquino particularmente adecuados aquellos en los cuales R^9 y R^{10} están cada uno seleccionado, de manera independiente, de:

- hidrógeno;
- alquilo C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado o cicloalquilo C_3 a C_8 , en donde dicho grupo alquilo o cicloalquilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de: arilo C_6 a C_{10} , aralquilo C_8 - C_{20} , alcarilo C_8 - C_{20} , cicloalquilo C_3 a C_8 , hidroxilo u OR^3 , en donde R^3 está seleccionado de H, alquilo C_1 a C_{20} y arilo C_6 a C_{10} ; y
- arilo C_6 a C_{10} en donde dicho grupo arilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C_1 a C_{10} , hidroxilo, F u OR^4 , en donde R^4 está seleccionado de H y alquilo C_1 a C_{20} .

ES 2 318 011 T3

Se prefieren especialmente compuestos en los cuales R^9 y R^{10} están cada uno seleccionado, de manera independiente, de:

- hidrógeno;
- alquilo C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado o cicloalquilo C_3 a C_8 ; y
- arilo C_6 a C_{10} en donde dicho grupo arilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C_1 a C_{10} , hidroxilo, F u OR^4 , en donde R^4 está seleccionado de H y alquilo C_1 a C_{20} .

También se prefieren compuestos en los cuales R^9 y R^{10} están cada uno seleccionado, de manera independiente, de:

- hidrógeno;
- alquilo C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado o cicloalquilo C_3 a C_8 ; y
- arilo C_6 a C_{10} en donde dicho grupo arilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C_1 a C_{10} , hidroxilo, u OR^4 , en donde R^4 está seleccionado de H y alquilo C_1 a C_{10} .

Se prefieren particularmente los alquinos de la fórmula antes indicada en los cuales R^9 y R^{10} están cada uno seleccionado de hidrógeno, alquilo C_1 a C_{10} que puede estar sustituido con hidroxilo o fenilo.

Son alquinos de la fórmula antes indicada especialmente preferidos aquellos en los cuales al menos uno de R^9 y R^{10} es hidrógeno.

Para el procedimiento de hidro-deshalogenación de la presente invención, el sustrato puede ser cualquier compuesto que tenga al menos un enlace C-Cl, C-Br ó C-I. Los sustratos adecuados incluyen aquellos en los cuales el compuesto tiene la fórmula:



en donde:

P representa un grupo seleccionado de:

- alquilo C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado o cicloalquilo C_3 a C_8 , en donde dicho grupo alquilo o cicloalquilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de: arilo C_6 a C_{10} , aralquilo C_8 - C_{20} , alcarilo C_8 - C_{20} , cicloalquilo C_3 a C_8 , hidroxilo, F, CF_3 , $=O$, (alquil C_1 a C_6)-amino, di(alquil C_1 a C_6)-amino, -CN, $COOR^3$, $CONR^3$ u OR^3 , en donde R^3 está seleccionado de H, alquilo C_1 a C_{20} y arilo C_6 a C_{10} ;
- arilo C_6 a C_{10} en donde dicho grupo arilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C_1 a C_{10} , hidroxilo, F, CF_3 , CN, $COOR^4$, $CONR^4$ u OR^4 , en donde R^4 está seleccionado de H y alquilo C_1 a C_{20} ;
- heteroarilo, o bien
- heterocicloalquilo; y
- X representa Cl, Br ó I

De estos compuestos, se prefieren aquellos en los cuales P representa:

- alquilo C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado o cicloalquilo C_3 a C_8 , en donde dicho grupo alquilo o cicloalquilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de: arilo C_6 a C_{10} , aralquilo C_8 - C_{20} , alcarilo C_8 - C_{20} , cicloalquilo C_3 a C_8 , hidroxilo;
- arilo C_6 a C_{10} en donde dicho grupo arilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C_1 a C_{10} , o hidroxilo;
- heteroarilo; o bien
- heterocicloalquilo.

ES 2 318 011 T3

También se prefieren aquellos compuestos en los cuales P representa:

- alquilo C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado o cicloalquilo C_3 a C_8 ;
- arilo C_6 a C_{10} en donde dicho grupo arilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C_1 a C_{10} , o hidroxilo;
- heteroarilo, en donde dicho grupo heteroarilo es una purina o pirimidina; o bien
- heterocicloalquilo.

El procedimiento de hidro-deshalogenación de la presente invención es particularmente adecuado para compuestos que contienen al menos un enlace C-Cl.

En los procedimientos de la presente invención, se puede emplear cualquier catalizador de hidrogenación heterogéneo adecuado. Son particularmente adecuados los catalizadores de hidrogenación heterogéneos que comprenden níquel (por ejemplo níquel Raney), paladio, rutenio, iridio, rodio y platino con un estado de oxidación cero.

Son catalizadores de hidrogenación heterogéneos especialmente preferidos aquellos que comprenden paladio o platino.

Los catalizadores de hidrogenación heterogéneos se presentan preferiblemente en forma de un metal finamente dividido.

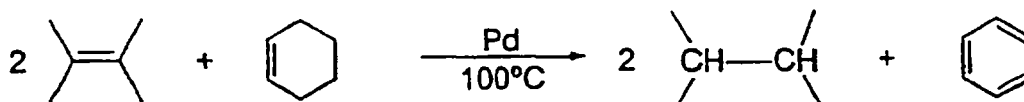
Típicamente, el catalizador está soportado sobre un soporte inerte, por ejemplo carbono activado, alúmina, sílice, sílice-alúmina, negro de carbono, grafito, titanía, zirconia, carbonato cálcico, y sulfato bórico.

Los materiales de soporte inertes preferidos se seleccionan de carbono activado, negro de carbono, grafito, alúmina o sílice.

Los catalizadores de hidrogenación para uso en la presente invención son heterogéneos, es decir no se disuelven en el líquido iónico, sino que permanecen como una suspensión en el mismo. Sin embargo, preferiblemente el catalizador no es coloidal, es decir, el tamaño de partícula, incluido el soporte (si lo hubiera) es superior a 20, preferiblemente superior a 50, y preferiblemente superior a 100 μm .

Preferiblemente, los procedimientos de la presente invención emplean como catalizador un metal del grupo del platino o del paladio, en particular en forma soportada, por ejemplo sobre carbono, grafito o alúmina.

El agente hidrogenante empleado en el presente procedimiento es típicamente hidrógeno molecular o un agente orgánico o inorgánico de transferencia de hidrógeno. Los agentes de transferencia de hidrógeno [véase, por ejemplo, Jonhstone y otros, *Chem. Rev.* (1985), 85, 129 y Brieger y otros, *Chem. Rev.* (1974), 74, 567-580] son compuestos que pueden liberar hidrógeno y ellos mismos se oxidan. Un ejemplo de agente de transferencia de hidrógeno de esta clase es el ciclohexeno, que experimenta la siguiente reacción en presencia de, por ejemplo, un catalizador de paladio y un sustrato de alqueno:



En dicho procedimiento, el alqueno se hidrogena, mientras que el ciclohexeno se oxida a benceno.

Otros agentes hidrogenantes adecuados incluyen deuterio molecular, HD, tritio molecular, HT, DT, o bien un agente orgánico o inorgánico de transferencia de hidrógeno, deuterio o tritio.

Sin embargo, el agente hidrogenante es, preferiblemente, hidrógeno molecular o un agente orgánico o inorgánico de transferencia de hidrógeno. Como agente hidrogenante se prefiere especialmente el hidrógeno molecular.

El procedimiento de hidrogenación de la presente invención se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas de 15°C a 200°C, preferiblemente de 15°C a 140°C, y más preferiblemente de 20°C a 100°C. Se obtienen buenos resultados a temperaturas de 40°C a 60°C.

ES 2 318 011 T3

Cuando se emplea un agente hidrogenante no gaseoso, la reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica.

5 Cuando se emplea un agente hidrogenante gaseoso, tal como el hidrógeno molecular, la reacción se puede llevar a cabo a presiones desde 101 kPa (es decir, la presión atmosférica) hasta 8 MPa. Típicamente, tales reacciones se llevan a cabo a presiones desde 150 kPa (preferiblemente desde 1 MPa) hasta 5 MPa, y más preferiblemente de 2,5 MPa a 4,5 MPa. Se obtienen buenos resultados empleando presiones de reacción de 3 MPa a 4,2 MPa.

10 Las reacciones de hidrogenación representan uno de los mayores usos de los catalizadores heterogéneos en la industria química. Son posibles diversas reacciones, desde la deshalogenación a simples reducciones de alqueno y a reducciones selectivas de moléculas que contienen carbonilo α,β -insaturado. No se habían empleado con anterioridad líquidos iónicos para ninguna reacción catalizada heterogéneamente, y proporcionan claras ventajas frente a muchos disolventes orgánicos y acuosos convencionales, en los cuales la selectividad puede ser escasa y/o se presentan problemas con la separación de productos y el reciclaje del sistema de catalizador/disolvente.

15 Los autores de la presente invención creen que han hallado la primera aplicación de la catálisis heterogénea en líquidos iónicos para reacciones de hidrogenación. Después de la reacción de hidrogenación, los catalizadores de hidrogenación permanecen suspendidos en el líquido iónico, y así son fácilmente reciclables sin necesidad de exponer el catalizador al aire o de filtrar el catalizador separándolo de la mezcla de reacción. Esto aumenta la seguridad de los procedimientos de hidrogenación, especialmente cuando se requiere el reciclaje del catalizador. Los líquidos iónicos proporcionan también un medio en el cual se puede afinar la selectividad para un catalizador dado, mejor que en los disolventes orgánicos convencionales.

25 Los líquidos iónicos particulares discutidos en la presente memoria incluyen:

hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio (bmimPF₆),

hexafluorofosfato de 1-hexil-3-metilimidazolio (C₆mimPF₆),

30 hexafluorofosfato de 1-octil-3-metilimidazolio (C₈mimPF₆),

hexafluorofosfato de 1-decil-3-metilimidazolio (C₁₀mimPF₆),

35 hexafluorofosfato de 1-dodecil-3-metilimidazolio (C₁₂mimPF₆),

bis((trifluorometil)sulfonyl)amida de 1-etil-3-metilimidazolio (emimNTf₂),

bis((trifluorometil)sulfonyl)amida de 1-hexil-3-metilimidazolio (C₆mimNTf₂),

40 tetrafluoroborato de 1-hexilpiridinio (C₆py BF₄),

tetrafluoroborato de 1-octilpiridinio (C₈py BF₄),

45 tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio (bmimBF₄),

A menos que se indique otra cosa, los términos y expresiones utilizados en la presente memoria tienen los significados que se indican a continuación:

50 “Alquilo” (que incluye porciones alquílicas de alcoxi, alcarilo, aralquilo, alquilamino, dialquilamino) representa cadenas de carbono lineales y ramificadas que contienen de 1 a 40 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 40 átomos de carbono, y más preferiblemente 4 a 12 átomos de carbono.

55 “Cicloalquilo” representa anillos carbocíclicos saturados, ramificados o sin ramificar, que contienen de 3 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 3 a 8 átomos de carbono. Estos grupos cicloalquilo incluyen ciclopentilo y ciclohexilo.

60 “Heterocicloalquilo” representa un anillo carbocíclico saturado, ramificado o sin ramificar, que contiene de 3 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 4 a 6 átomos de carbono, en donde el anillo carbocíclico está interrumpido por 1 a 3 restos de heteroátomo seleccionados de -O-, ó -N(alquilo C₁ a C₆), ó NH. Estos grupos heterocicloalquilo incluyen 2- ó 3-tetrahidrofuranilo, 2-, 3- ó 4-piperidinilo, 2-, 3- ó 4-piperazinilo, morfolinilo, 2- ó 3-pirrolidinilo y 2- ó 4-dioxanilo.

65 “Alquenilo” representa cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen al menos un enlace doble carbono-carbono y contienen de 2 a 40 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 20 átomos de carbono, y más preferiblemente de 2 a 12 átomos de carbono. Por tanto, el término “alquenilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, incluye dienos (entre ellos dienos conjugados), trienos y tetraenos.

“Cicloalquenilo” representa anillos carbocíclicos saturados, ramificados o sin ramificar, que contienen de 3 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 3 a 8 átomos de carbono, en donde el anillo contiene al menos un enlace C=C. Ciclohexenilo y ciclopentenilo son grupos cicloalquenilo particularmente preferidos.

5 “Alquinilo” representa cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen al menos un enlace triple carbono-carbono y contienen de 2 a 40 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 20 átomos de carbono, y más preferiblemente de 2 a 12 átomos de carbono.

10 “Ariilo”, que incluye restos de ariilo en, por ejemplo, aralkilo, representa un grupo carbocíclico que contiene de 6 a 15 átomos de carbono (preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono) y que tiene al menos un anillo aromático, estando previstos como posibles puntos de unión todos los átomos de carbono disponibles capaces de llevar sustituyentes. Los grupos ariilo preferidos incluyen fenilo y naftilo. A menos que se indique otra cosa, el término “ariilo” incluye dichos grupos carbocíclicos que opcionalmente estén sustituidos con 1 a 3 de los sustituyentes siguientes: alquilo C₁ a C₆, OH, O(alquilo C₁ a C₆), fenoxi, CF₃, (alquil C₁ a C₆)amino, di(alquil C₁ a C₆)amino, -COO(alquilo C₁ a C₆) ó NO₂.

15 “Heteroarilo” representa grupos cíclicos que tienen un heteroátomo seleccionado de -O- ó -N-, en donde dicho heteroátomo interrumpe una estructura anular carbocíclica y tiene un número de electrones pi deslocalizados suficientes para proporcionar carácter aromático, y en donde los grupos heterocíclicos aromáticos contienen preferiblemente de 2 a 14 átomos de carbono. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen piridina, indol, imidazol, piridazina, pirazina, oxazol, triazol, pirazol, y purinas y pirimidinas.

La presente invención se discutirá con más detalle por medio de los siguientes ejemplos y figuras:

25 Figura 1a: variación en la distribución de producto con el tiempo en el curso de la reducción de cinamaldehído 1 sobre catalizador de Pt/grafito al 5% en peso en bmimPF₆.

Figura 1b: variación en la conversión y selectividad hacia 2 con el tiempo en el curso de la reducción de cinamal-
dehído sobre catalizador de Pt/grafito al 5% en peso en bmimPF₆.

30 Figura 2a: variación en la distribución de producto con el tiempo en el curso de la reducción de cinamaldehído 1 sobre catalizador de Pt/Al₂O₃ al 5% en peso en bmimPF₆.

Figura 2b: variación en la conversión y selectividad hacia 2 con el tiempo en el curso de la reducción de cinamal-
dehído sobre catalizador de Pt/Al₂O₃ al 5% en peso en bmimPF₆.

Figura 3a: variación en la distribución de producto con el tiempo en el curso de la reducción de cinamaldehído 1
sobre catalizador de Pt/grafito al 5% en peso en propan-2-ol.

40 Figura 3b: variación en la conversión y selectividad hacia 2 con el tiempo en el curso de la reducción de cinamal-
dehído sobre catalizador de Pt/grafito al 5% en peso en propan-2-ol.

Figura 4: variación en la conversión y selectividad hacia 2 en función del volumen de líquido iónico en el curso de
la reducción de cinamaldehído sobre catalizador de Pt/grafito al 5% en peso en emimNTf₂.

45 Figura 5: variación en la conversión y selectividad hacia 2 en función de la temperatura en el curso de la reducción
de cinamaldehído sobre catalizador de Pt/grafito al 5% en peso en emimNTf₂.

Figura 6: variación en la conversión de 1 a 3 en función de la presión en el curso de la reducción de cinamaldehído
sobre catalizador de Pd/C al 10% en peso en bmimBF₄.

Figura 7: estudio cinético de la conversión (conv) y quimioselectividad (cs) en la hidrogenación de citral a citronelal
sobre catalizadores de Pd/C al 10% en peso y de Pd/C al 10% en peso modificado, en bmimBF₄.

55 Figura 8: variación en la conversión de 1-nonino y selectividad hacia 1-noneno en función del tiempo en el curso
de la reducción de 1-nonino sobre catalizador de Pd/C al 10% en peso en C₆PyBF₄ a 30°C y 3 x 10⁵ Pa.

Figura 9a: variación en la conversión y selectividad hacia estireno en función de la presión en el curso de la
reducción de fenilacetileno sobre catalizador de Pd/CaCO₃ al 5% en peso a 30°C al cabo de 4 horas.

60 Figura 9b: variación en la conversión y selectividad hacia estireno en función de la temperatura en el curso de la
reducción de fenilacetileno sobre catalizador de Pd/CaCO₃ al 5% en peso a 3 x 10⁵ Pa durante 4 horas.

Figura 9c: variación en la conversión y selectividad hacia estireno en función del tiempo en el curso de la reducción
de fenilacetileno sobre catalizador de Pd/CaCO₃ a 3 x 10⁵ Pa y 30°C.

Ejemplos

En los ejemplos que siguen, todas las reacciones se llevaron a cabo en un miniautoclave Baskerville. Para todos los resultados, la selectividad se define de la manera siguiente:

$$\% \text{ de selectividad } n = \frac{\%n}{\text{suma del } \% \text{ de productos formados}} \times 100$$

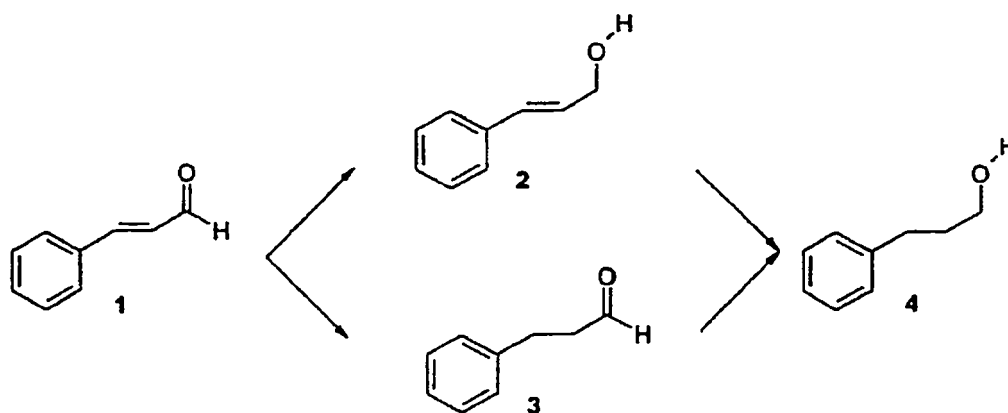
en donde %n es el rendimiento porcentual de n.

Los líquidos iónicos para uso en la presente invención, con inclusión de los empleados en los siguientes ejemplos, se pueden preparar mediante procedimientos tales como los descritos en el documento WO 01/40146.

Ejemplo 1

1.0 Hidrogenación de cinamaldehído empleando catalizadores a base de platino

Cinamaldehído, 1, puede ser reducido empleando hidrógeno gaseoso sobre un catalizador heterogéneo para proporcionar tres productos: alcohol cinamílico, 2, hidrocinalmaldehído, 3, y 3-fenilpropanol, 4. Las reacciones pueden tener lugar por dos rutas diferentes: 1 a 2 a 4, o bien 1 a 3 a 4, tal como se muestra a continuación. Esta reacción ha sido estudiada detenidamente por muchos investigadores con el objeto de controlar la selectividad y favorecer la formación de alcohol cinamílico e hidrocinalmaldehído sin ulterior reducción a 3-fenilpropanol. Estas investigaciones se han concentrado en el efecto de promotores, tales como el dopaje con zinc, sobre el catalizador, o en el empleo de catalizadores basados en zeolita. El objetivo de este estudio era desarrollar líquidos iónicos para reacciones catalizadas heterogéneamente, y específicamente en este caso investigar si el disolvente podría actuar como promotor, sin necesidad de emplear catalizadores de alto precio.



Se comparó cada sistema con propan-2-ol como disolvente de comparación. En los mejores casos, se intentó el reciclaje del catalizador. Esta investigación muestra el potencial de los líquidos iónicos para promover la selectividad en reacciones catalizadas heterogéneamente con la capacidad de reciclar el catalizador sin necesidad de reactivarlo. También se han estudiado algunos detalles mecanísticos, y muestran que la isomerización entre 2 y 3 domina la selectividad global de la reducción, en lugar de los procesos de reducción secundaria.

A menos que se indique otra cosa, las reacciones se llevaron a cabo bajo una presión de hidrógeno de 4 MPa y una temperatura de 60°C. Los catalizadores de platino fueron pre-reducidos con corriente de hidrógeno a 350°C durante 1 hora. Se introdujeron en el autoclave el líquido iónico (2 ml), 17,5 mg (de catalizador de Pt al 5% en peso), y cinamaldehído 0,5 ml (sustrato/metal ~ 800/1), y se purgó tres veces con argón. Se introdujo hidrógeno a 4 MPa y se calentó el autoclave hasta la temperatura requerida. Se agitó la reacción durante 6 horas, tras de las cuales se enfrió la reacción y se alivió la presión.

Los productos de reacción se extrajeron mediante dietiléter (2 x 10 ml), que elimina todos los productos orgánicos al tiempo que mantiene el catalizador en el líquido iónico. Las selectividades y conversiones de producto se determinaron mediante GC-FID.

La Tabla 1 resume los resultados de un escrutinio inicial sobre la hidrogenación de cinamaldehído utilizando Pt/grafito al 5%, en diversos líquidos iónicos.

TABLA 1

Variación de la hidrogenación^a de cinamaldehído en función del tipo de líquido iónico, empleando catalizador de Pt/grafito al 5%

Disolvente	% de conversión	% de selectividad hacia 2
emimNTF ₂	85	81
C ₆ mimNTF ₂	72	83
C ₆ mimPF ₆	50	46
bmimBF ₄	7	76
bmimPF ₆ ^a	47	83
bmimPF ₆ ^b	49	81
bmimPF ₆ ^c	60	81
propan-2-ol ^d	89	53

^areacciones llevadas a cabo durante 6 horas a 60°C y 4 MPa de H₂;

^blíquido iónico reciclado;

^cse ha añadido ácido nítrico;

^d3 horas de reacción (a las 6 horas la selectividad = 18%)

Estos resultados sugieren que la hidrogenación del cinamaldehído está inhibida en líquidos iónicos con [BF₄]⁻, y que los sistemas basados en [NTf₂]⁻ son más activos que los que contienen [PF₆]⁻. Aunque las conversiones para los sistemas de líquidos iónicos fueron inferiores en comparación con propan-2-ol, se mantuvo una mayor selectividad con alta conversión. Debe señalarse que en todas las reacciones con líquidos iónicos, el rendimiento de 4 fue despreciable, mientras que en las reacciones en propan-2-ol, éste formó la mayor parte del producto cuando la conversión fue 100%. Otros aniones ensayados incluyeron nitrato, sulfato, hidrogenosulfato, hidrogenocarbonato, acetato, trifluoroacetato y (S)-lactato; dieron como resultado una conversión escasa o nula. El uso de Pt/alúmina en lugar de Pt/grafito dio como resultado, en general, menores selectividades y conversiones.

La adición de cantidades traza de ácido nítrico aumentó el rendimiento de 47 a 60%, sin ningún efecto significativo en la selectividad. Aún no está claro si el ácido cambia la naturaleza de la superficie del catalizador o influye en la química redox de la reacción. Sin embargo, la adición del ácido es perjudicial para la elaboración de la mezcla de reacción, ya que aumenta la solubilidad del líquido iónico en disolventes orgánicos comunes, lo que da como resultado una pérdida tanto del catalizador como del líquido iónico hacia la fase orgánica durante la extracción.

También se llevaron a cabo varias reducciones en líquidos iónicos de piridinio y de amonio con poco éxito. Los líquidos de BF₄ y bistriflimidas de piridinio y amonio no mostraron reacción, al contrario de las bistriflimidas de pirrolidinio y de piperidinio. También merece ser resaltado que ninguno de los disolventes “sólidos” empleados (por ejemplo los sistemas de piridinio PF₆) reaccionó, a pesar de tener un punto de fusión inferior a la temperatura de reacción de 60°C.

De este escrutinio inicial, los líquidos iónicos de imidazolio consiguieron los mayores rendimientos y selectividad, siendo la tendencia [NTf₂]⁻ > [PF₆]⁻ > [BF₄]⁻. El mejor sistema, emimNTf₂, es hidrófobo, lo que permite la eficaz eliminación de cloruro simplemente por lavado con agua. Tiene muy baja viscosidad, lo que facilita su manipulación y favorece la dispersión del catalizador.

1.1 Estudio cinético de la hidrogenación de cinamaldehído

Se realizaron dos estudios cinéticos con el fin de comparar el efecto del soporte del catalizador. Las Figuras 1a, 1b, 2a y 2b muestran la hidrogenación de cinamaldehído empleando Pt/grafito o Pt/alúmina en bmimPF₆. En ambos casos, la reacción se detiene al cabo de 5-7 horas, aunque la velocidad de conversión había disminuido significativamente tras 3-5 horas. Inicialmente, la selectividad es alta hacia el alcohol cinámico 2, pero al aumentar el tiempo de reacción se forma algo de cinamaldehído 3 y de 3-fenilpropanol 4. Los autores de la presente invención creen que la formación de 3 se produce a causa de la isomerización entre 2 y 3 catalizada por el catalizador soportado en el seno del líquido iónico. Esta es más pronunciada en el caso de catalizadores de Pt/Al₂O₃, en los cuales se observa claramente un máximo en la selectividad. En ambas reacciones sólo se forman trazas (<2%) del producto totalmente saturado, 4. Otros experimentos que han estudiado la isomerización de alcohol cinámico en presencia de catalizadores de Pt en diversos líquidos iónicos bajo una atmósfera inerte a 60°C han mostrado hasta 60% de isomerización a hidrocina- maldehído al cabo de 4 horas (nótese que las reacciones en blanco y las realizadas en propan-2-ol han producido una conversión despreciable). Según los experimentos de hidrogenación, Pt/alúmina es más eficaz que Pt/grafito para la isomerización.

Estos experimentos cinéticos se pueden comparar con un estudio similar que empleaba Pt/grafito en propan-2-ol realizado a 60°C, que se muestra en las Figuras 3a y 3b. Se halló más selectividad en propan-2-ol, pero la selectividad hacia 2 es escasa por encima del 75% de conversión. A temperaturas inferiores la selectividad y la conversión son ambas escasas.

Es probable que la desactivación del catalizador sea la causa de que la conversión sea limitada. Para evaluar si el sustrato o el líquido iónico estaban originando la desactivación, se realizó un experimento en blanco en el cual se llevó a cabo la hidrogenación en las condiciones experimentales normales durante 6 horas sin ningún sustrato, se enfrió, se añadió el sustrato, y se llevó a cabo la reacción una vez más. En estas condiciones no se observó reacción, lo que indicaba que era el líquido iónico, y no el sustrato o los productos, el responsable del envenenamiento del catalizador.

El envenenamiento por el líquido iónico podría ser la consecuencia de diversas variables, por ejemplo el bloqueo de poros, el bloqueo de los lugares activos por especies fuertemente adsorbidas o la contaminación con haluros procedentes de la preparación de los líquidos iónicos. Se llevaron a cabo experimentos en presencia de trazas de haluros de HCl y NaCl con el fin de evaluar su contribución a la desactivación por haluros. No se observó conversión en estas reacciones, lo que demostró, en primer lugar, que los líquidos iónicos estaban virtualmente exentos de haluros y, en segundo lugar, que la ausencia de impurezas haluro es importante para que estas reacciones tengan lugar. La principal consecuencia de tal hecho es que, a menos que se lleve a cabo una electrólisis antes de su empleo, estas reacciones están limitadas a líquidos iónicos hidrófobos, que se pueden lavar con agua para eliminar trazas de cloruro.

La desactivación por causa de especies fuertemente adsorbidas se investigó variando la proporción de líquido iónico a catalizador/sustrato. En la Figura 4 se muestran los resultados de este estudio.

La variación del volumen de líquido iónico dio como resultado poca variación en la selectividad; sin embargo, se halló que la conversión varió fuertemente. De manera significativa, se observó un máximo de la conversión. Este se produjo con volúmenes de líquido iónico inferiores a los utilizados con anterioridad.

1.2 Reciclaje

Los estudios del escrutinio inicial (Tabla 1) mostraron que, aunque era posible reciclar el líquido iónico, en general el reciclaje del líquido iónico/catalizador de platino dio como resultado una escasa reacción. Empleando las condiciones óptimas que se desprenden de la Figura 4, el reciclaje del catalizador y del líquido iónico era posible. Simplemente se extrajo el líquido iónico sin eliminar el catalizador, con el resultado de eliminar un 99% del material de partida y los productos, y se añadió cinamaldehído fresco. Empleando este sistema se consiguió un 42% de conversión y un 80% de selectividad al cabo de 6 horas, en comparación con una conversión de 85% y 81% de selectividad para el sistema con catalizador fresco. Hay que señalar que la extracción produjo poca transferencia de catalizador a la fase extractora, y que en el reciclaje no se pre-activó con hidrógeno el catalizador. Tal como se describe en la parte experimental, el procedimiento normal para la reacción con catalizadores de platino es activar el catalizador en una corriente de hidrógeno, a una temperatura determinada, antes de la reacción. Sin este procedimiento, se produce poca reacción, y el hecho de que el reciclaje sea posible sin activación adicional representa una ventaja significativa del uso de líquidos iónicos como disolventes con respecto a los sistemas de disolvente orgánico convencionales.

1.3 Estudio del efecto de la temperatura sobre la conversión/selectividad

También se realizó una optimización con respecto a la temperatura, y los resultados se muestran en la Figura 5.

La selectividad y la conversión se correlacionan entre sí, teniendo ambas un máximo a 60°C. El máximo de selectividad indica presumiblemente un equilibrio entre adsorción e isomerización. A temperaturas bajas la desorción es

pequeña, y por tanto se producen reacciones secundarias, mientras que a temperaturas altas está favorecida la isomerización de 2 a 3. Dos efectos en mutua competición pueden provocar también el máximo de conversión: la velocidad de reacción y la solubilidad del hidrógeno. La primera aumenta con la temperatura, mientras que la segunda descende. Por encima de 90°C se produjo una significativa polimerización.

5

1.4 Hidrogenación de cinamaldehído en líquidos iónicos de C_n -metilimidazolio

En la Tabla 2 se resume un estudio del efecto del incremento de la longitud de cadena alquílica (C_4 - C_{12}) en los sistemas de imidazolio. El mismo demuestra que no existe ninguna ventaja en el empleo de líquidos iónicos de cadena más larga, ya que, aunque la selectividad permanece constante, el rendimiento disminuye de manera regular a medida que aumenta la longitud de la cadena. Se podría esperar que el aumento de la longitud de la cadena diera como resultado una mayor solubilidad de hidrógeno en el líquido iónico, y ello podría, a su vez, incrementar la velocidad de conversión a medida que crece la longitud de la cadena lateral. Sin embargo, al aumentar la longitud de la cadena lateral, el líquido iónico se hace más viscoso, y los efectos de transferencia de masa dominan la reacción, reduciendo la velocidad.

15

TABLA 2

Variación en la hidrogenación de 1 empleando Pt/grafito al 5%, al aumentar la longitud de la cadena alquílica en líquidos iónicos $[C_n\text{mim}]^+$

20

25

Disolvente	% de conversión	% de selectividad hacia 2
bmimPF ₆	43	84
C ₆ mimPF ₆	46	85
C ₈ mimPF ₆	35	83
C ₁₀ mimPF ₆	13	81
*C ₁₂ mimPF ₆	0	0

30

35

40

* el líquido iónico es sólido a temperatura ambiente

1.5 Hidrogenación de diversos sustratos en $C_6\text{mim NTf}_2$ con Pt/G al 5% en peso

45

Se redujeron diversos aldehídos insaturados, con el fin de demostrar que las hidrogenaciones en líquidos iónicos no están restringidas a los compuestos que se han reducido hasta ahora.

En la tabla 3 se muestran los resultados en la reducción de cuatro compuestos diferentes con Pt/G al 5% en peso en líquido iónico $C_6\text{mim NTf}_2$.

50

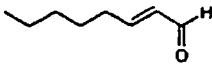
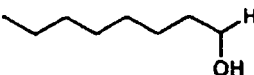
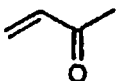
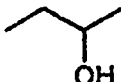
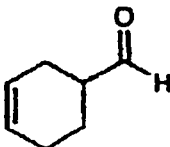
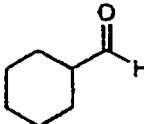
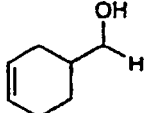
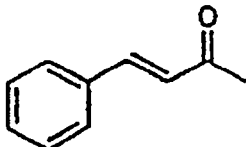
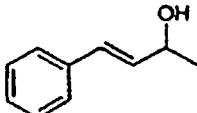
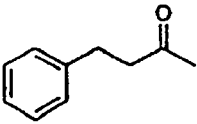
55

60

65

TABLA 3

Reducción de cuatro sustratos distintos a 60°C y 4 MPa al cabo de cuatro horas con Pt/G al 5% en peso en C₆mim NTf₂

Sustrato	Productos	Cantidad
 trans-2-octenal	 100%	
 metil-vinil-cetona	 100%	
 3-ciclohexeno-1- -carboxaldehido	 20%	
	 56%	
 bencilidenacetona	 20%	
	 <1%	

Los resultados mostrados en la Tabla 3 demuestran que en el caso de los sustratos *trans*-2-octenal y metil-vinil-cetona, se produjo 100% de formación del alcohol completamente saturado. Para el 3-ciclohexeno-1-carboxaldehído, 20% del producto era aldehído saturado, y para la reducción de bencilidenacetona se encontró que la selectividad era superior a 90% hacia el producto de alcohol. Merece la pena señalar que estas reacciones no han sido optimizadas, y por tanto no representan el óptimo de selectividad ni de actividad en este o cualquier otro líquido iónico.

Ejemplo 2

2.0 Hidrogenación de cinamaldehído en líquidos iónicos empleando Pd al 10% en carbono activado

Se sabe que el paladio metal reduce enlaces dobles con preferencia a grupos carbonilo, pero en sistemas α,β -insaturados se da escasa o nula selectividad en disolventes orgánicos comunes. La hidrogenación de cinamaldehído

llevada a cabo en propan-2-ol empleando Pd/carbono activado proporcionó el compuesto completamente saturado, 3-fenilpropanol, 4.

A menos que se indique otra cosa, las reacciones se llevaron a cabo bajo una presión de hidrógeno de 4 MPa y una temperatura de 60°C. Los catalizadores de paladio se utilizaron tal cual se recibieron. Se introdujeron el líquido iónico (2 ml), 5,5 mg (de catalizador de Pd al 10% en peso), y 0,5 ml de cinamaldehído (sustrato/metal ~ 800/1) en el autoclave, y se realizaron tres purgas con argón. Se introdujo hidrógeno a una presión de 40×10^5 Pa, y se calentó el autoclave hasta la temperatura requerida. Se agitó la reacción durante 6 horas, tras de las cuales se enfrió la reacción y se alivió la presión.

Los productos de reacción se extrajeron mediante el empleo de dietiléter (2 x 10 ml), lo que elimina todos los productos orgánicos al tiempo que mantiene el catalizador en el líquido iónico. Las selectividades de producto y las conversiones se determinaron mediante GC-FID.

La Tabla 4 resume los resultados de la reducción de cinamaldehído mediante el empleo de Pd/C en diversos líquidos iónicos.

TABLA 4

Variación de la hidrogenación de cinamaldehído en función del tipo de líquido iónico, utilizando Pd al 10% en peso en carbono activado

Líquido iónico	% de 1	% de 3	% de 4
bmimPF ₆	0	100	0
bmimBF ₄	0	100	0
C ₆ mimNTf ₂	0	46	54
emimNTf ₂	0	38	62
C ₆ pyBF ₄	23	77	0
C ₈ pyBF ₄	42	46	12
propan-2-ol	0	0	100

De la tabla se desprende claramente que el líquido iónico puede ajustar la selectividad hacia el hidrocinaldehído, 3. Al contrario que en el caso de los catalizadores de platino, se encontró que todos los líquidos iónicos eran activos. Los sistemas de [PF₆]⁻ y [BF₄]⁻ proporcionaron en general alta selectividad hacia 3, mientras que [NTf₂]⁻ proporcionó una mezcla de productos. En ninguna de las condiciones se produjo alcohol cinámico con el uso de Pd/C.

2.1 Reciclaje

El reciclaje del catalizador de paladio/líquido iónico fue posible pero, al igual que ocurría en el caso del platino, se observó en la reutilización una disminución de la conversión. Por ejemplo, el reciclaje de Pd/C en bmimBF₄ mostró 100% de selectividad, con una conversión de 17%. Se observaron selectividades y conversiones similares para la 2ª, 3ª, 4ª, 5ª y 6ª reutilización. Los autores de la presente invención creen que el bloqueo de poros puede ser la causa de la desactivación, al menos en el caso de catalizadores de carbono activado. El lavado del catalizador con acetonitrilo después del primer uso, antes del reciclaje, tuvo poco efecto sobre la conversión lograda. El incremento de la carga de catalizador, de 800/1 a 200/1, elevó la velocidad inicial y todo el reciclaje (se realizaron hasta 5 reutilizaciones) mostró 100% de conversión y de selectividad hacia hidrocinaldehído 3 al cabo de 4 horas.

2.2 Efecto de la presión sobre las velocidades de reacción

La Figura 6 muestra la variación de la conversión tras 4 horas con presión de hidrógeno. El estudio respecto a la presión demostró que incluso a bajas presiones tales como 5×10^5 Pa se había producido una conversión significativa al cabo de 4 horas de reacción. Transcurridas 24 horas se observó 93% de conversión a hidrocinaldehído 3 a 5×10^5 Pa. A cualquier presión sólo se halló hidrocinaldehído.

2.3 Estudio del efecto de la temperatura sobre la conversión/selectividad

La conversión de cinamaldehído se incrementa al aumentar la temperatura hasta 60°C, manteniéndose 100% de selectividad hacia hidrocinamaldehído. Por encima de 60°C la selectividad disminuye debido a la hidrogenación del grupo carbonilo, que da como resultado la formación del alcohol completamente saturado 4. No hay pruebas de la formación de 4 cuando estas reacciones se llevan a cabo en las condiciones estándar que se han descrito en el procedimiento experimental, incluso tras un tiempo de reacción prolongado (24 horas).

TABLA 5

Variación de la hidrogenación de cinamaldehído en función de la temperatura, empleando Pd al 10% en carbono activado

Temp (°C)	% de 1	% de 3	% de 4	% de selectividad hacia 3
30	70	30	0	100
45	55	45	0	100
60	6	94	0	100
75	4	96	20	78
90	1	55	44	56

Ejemplo 3

3.0 Hidrogenación de oleato de metilo catalizada por paladio

Los catalizadores de paladio se utilizaron tal cual se recibieron. Se introdujeron el líquido iónico (2 ml), 5,5 mg (de catalizador de Pd al 10% en peso), y 0,5 ml de oleato de metilo (sustrato/metal ~ 800/1) en el autoclave, y se realizaron tres purgas con argón. Se introdujo hidrógeno a una presión de 1 MPa, y se calentó el autoclave hasta la temperatura requerida. Se agitó la reacción durante 4 horas, tras de las cuales se enfrió la reacción y se alivió la presión.

Los productos de reacción se extrajeron mediante el empleo de dietiléter (2 x 10 ml), que elimina todos los productos orgánicos al tiempo que mantiene el catalizador en el líquido iónico. Las selectividades de producto y las conversiones se determinaron mediante GC-FID.



Se hidrogenó oleato de metilo 9 a estearato de metilo 10 con 100% de conversión y selectividad al cabo de 4 horas de reacción a 60°C en líquidos iónicos C_6pyBF_4 , bmimPF_6 y emimNTf_2 . Después de la extracción se recicló la reacción y se consiguieron las mismas conversiones y selectividad. No se observó escisión del grupo éster ni hubo pérdida del catalizador hacia la fase de agente extractor.

El producto formado, 10, permanece en la capa superior de la mezcla de reacción, es decir, por encima de la fase de líquido iónico. Por tanto, el producto puede ser aislado fácilmente por decantación, evitando así la necesidad de procedimientos de extracción. Así, el uso de líquidos iónicos en la hidrogenación de ésteres de ácidos grasos puede permitir trabajar a gran escala mediante un procedimiento continuo. Además, hay que señalar que las reacciones de hidrogenación se pueden llevar a cabo en cantidades de líquido iónico relativamente pequeñas.

Ejemplo 4

4.0 Hidrogenación de citral catalizada por paladio

Los catalizadores de paladio se utilizaron tal cual se recibieron. Se introdujeron el líquido iónico (2 ml), 5,5 mg (de catalizador de Pd/C al 10% en peso), y 0,5 ml de citral (sustrato/metal ~ 800/1) en el autoclave, y se realizaron tres purgas con argón. Se introdujo hidrógeno a una presión de 4 MPa, y se calentó el autoclave hasta la temperatura requerida. Se agitó la reacción durante 4 horas, tras de las cuales se enfrió la reacción y se alivió la presión.

Los productos de reacción se extrajeron mediante el empleo de dietiléter (2 x 10 ml), que elimina todos los productos orgánicos al tiempo que mantiene el catalizador en el líquido iónico. Las selectividades de producto y las conversiones se determinaron mediante GC-FID.

El citral tiene tres lugares de hidrogenación: el enlace doble conjugado, el grupo carbonilo y el doble enlace aislado. La hidrogenación de citral 11, un compuesto con un “grupo metilo bloqueante” transcurrió con hidrogenación selectiva del doble enlace para producir citronelal 13. Los trabajos que se encuentran en la bibliografía habían sugerido que la selectividad en disolventes tradicionales estaba gobernada por la temperatura.

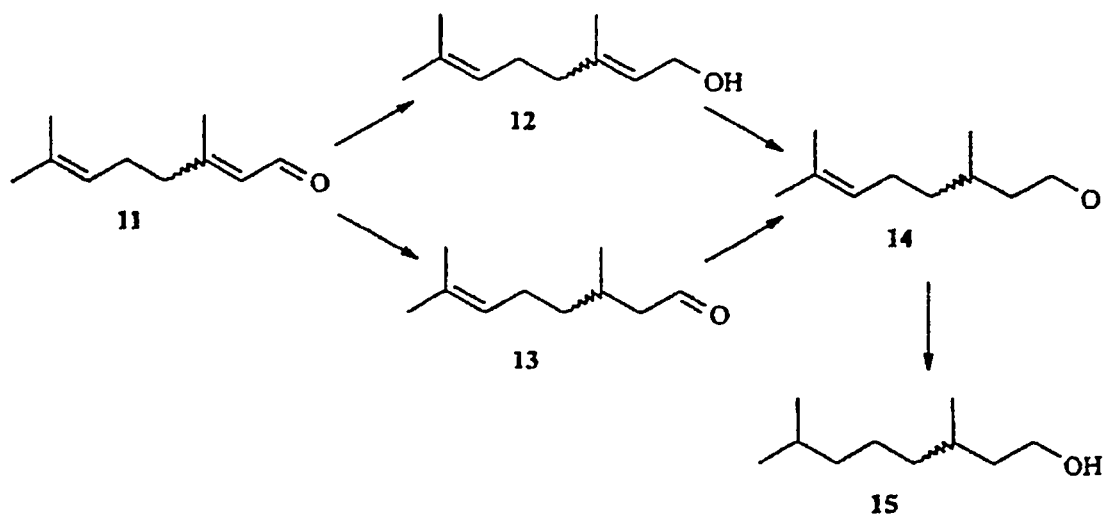


TABLA 6

Variación en la hidrogenación de citral en función del tipo de líquido iónico, utilizando catalizador de Pd/C al 10% en peso

Disolvente	% de conversión	% de selectividad hacia 13
emimNTf ₂	85	83
C ₆ mimNTf ₂	92	82
C ₆ mimPF ₆	72	96
bmimBF ₄	75	100
C ₈ PyBF ₄	56	100
propan-2-ol	100	41

Al observar la Tabla 6, los resultados sugieren que en general los líquidos iónicos de $[\text{BF}_4]^-$ y $[\text{PF}_6]^-$ son más selectivos que los $[\text{NTf}_2]^-$, aunque todos los líquidos iónicos ensayados son mucho más selectivos que el propan-2-ol.

El estudio de la temperatura proporcionó conversiones y selectividades análogas a las obtenidas mediante el empleo de cinamaldehído 1 como sustrato. De 30 a 60°C, la conversión aumenta al tiempo que se mantiene una elevada selectividad. Por encima de 60°C, la formación del alcohol, citronelol 14, conduce a una disminución de la selectividad. El citral empleado para el experimento contiene ~65% de isómero (E) y 35% de isómero (Z). Sin embargo, es interesante señalar que la proporción de isómeros E/Z en el citral que no había reaccionado era en estos experimentos aún de 65/35, lo que indicaba que el sistema de catalizador no discriminaba entre los isómeros, e incluso que sólo era selectivo para la reducción del doble enlace conjugado. Incluso a altas temperaturas y presiones, a las cuales se formaba citronelol 14, no se hallaron pruebas de la formación del producto completamente hidrogenado 3,7-dimetiloctan-1-ol 15 o geraniol/nerol 12.

TABLA 7

Hidrogenación de citral, catalizada por Pd/C, a diversas temperaturas en bmimBF₄

Temp. (°C)	% de 11	% de 13	% de 14	relación E/Z de 11 sin reaccionar
30	58	42	0	61/39
45	40	60	0	66/34
60	27	73	0	62/38
75	8	92	0	61/39
90	0	53	47	0

4.1 Modificación de catalizadores heterogéneos con aminoácidos

Se estudiaron diversos catalizadores de paladio cargados sobre carbono activado, alúmina y titania modificados con S-prolina (pro), (S)-fenilalanina (phal) y ácido (S)-2-aminobutírico (aba) junto con el alcaloide cinchonidina (cinc), en la hidrogenación de citral.

Los estudios iniciales (Tabla 8) se realizaron a 30°C y 1 MPa sobre los catalizadores de paladio modificados con prolina de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se añadió el modificador quiral (0,01 mmol) a una suspensión de 2 ml de líquido iónico que contenía el catalizador de paladio. Se agitó la mezcla a 30°C durante 1 hora bajo 1 MPa de hidrógeno a fin de modificar la superficie del catalizador, antes de la adición de la molécula sustrato (0,52 ml de citral). Después se volvió a aplicar una presión de 1 MPa de H₂ y se agitó durante 5 horas, tras de las cuales se alivió la presión.

Los productos de reacción se extrajeron mediante el empleo de disolventes orgánicos o por destilación, que eliminan todos los productos orgánicos al tiempo que mantienen el catalizador en el líquido iónico. Las selectividades de producto y las conversiones se determinaron mediante GC-FID.

TABLA 8

Hidrogenación¹ heterogénea de citral sobre Pd modificado

Catalizador	Modificador	Disolvente	Quimio-selectividad %	Conversión %
Pd/C 10% en peso	pro	propan-2-ol	33	89
Pd/C 10% en peso	pro	ciclohexano	57	85
Pd/C 10% en peso	pro	bmimBF ₄	88	73
Pd/C 10% en peso ²	pro	bmimBF ₄	80	4
Pd/Al ₂ O ₃ 5% en peso	pro	bmimBF ₄	100	49
Pd/Al ₂ O ₃ 5% en peso ²	pro	bmimBF ₄	100	27
Pd/TiO ₂ 5% en peso	pro	bmimBF ₄	100	31
Pd/TiO ₂ 5% en peso ²	pro	bmimBF ₄	100	15
Pd/TiO ₂ 5% en peso	cinc	bmimBF ₄	100	25
Pd/TiO ₂ 5% en peso	aba	bmimBF ₄	100	18
Pd/TiO ₂ 5% en peso	phal	bmimBF ₄	100	7

¹Se combinan catalizador, modificador (0,01 mmol) y disolvente (2 ml), y se agitan durante 1 hora a 30°C/1 MPa de H₂; se añade citral ((0,52 ml), S/C 600/1. Se aplica al autoclave 1 MPa de H₂ y se agita durante 5 horas.

²Indica el reciclaje

Estos resultados demostraron que el citral es hidrogenado con excelentes quimioselectividades en líquido iónico (Tabla 8). Además, todos los catalizadores proporcionaron quimioselectividades mucho mayores cuando se emplearon en líquido iónico, comparadas con propan-2-ol y ciclohexano.

El intento de reciclar el sistema Pd/C 10% en peso/bmimBF₄ dio como resultado una conversión muy escasa (4%) y una caída en la quimioselectividad de 88% a 80%. Reciclajes similares de Pd/Al₂O₃ al 5% en peso y Pd/TiO₂ al 5% en peso en bmimBF₄ proporcionaron quimioselectividades similares al primer uso, pero las conversiones disminuyeron. El empleo de otros modificadores quirales, tales como fenilalanina, ácido 2-aminobutírico y cinconidina con Pd/TiO₂ al 5% en peso en bmimBF₄ no representó ventaja alguna sobre el sistema basado en prolina.

Un estudio cinético de la conversión y quimioselectividad de un catalizador de Pd/C al 10% en peso modificado (prolina) frente a un catalizador sin modificar muestra que la reacción es más rápida en el sistema modificado, pero la quimioselectividad decrece con el tiempo (Figura 7). El catalizador sin modificar mantiene 100% de quimioselectividad a lo largo de la reacción. La disminución de la quimioselectividad observada en el catalizador modificado se debe a la sobre-hidrogenación a citronelol.

La Tabla 9 resalta el uso de prolina como modificador de la reacción. Como modificador quiral, la (R)-prolina, el enantiómero no natural, produce nuevamente una conversión y quimioselectividad similares a las del enantiómero (S) natural. No se observó que el uso de citronelal como promotor/modificador incrementase la quimioselectividad ni la conversión en el reciclaje. La adición de nuevas cantidades de prolina, así como el uso de un sistema saturado con prolina, proporcionan excelentes quimioselectividad y conversión en el reciclaje.

TABLA 9

Efecto de modificadores sobre la reciclabilidad del catalizador

Catalizador (5,5 mg)	Modificador (0,01 mmol)	Quimio- selectividad %	Enantio- selectividad	Conversión %
Pd/C	pro	100	0	78
Pd/C ¹	pro+pro ²	100	0	56
Pd/C	pro sat. ⁵	100	0	73
Pd/C ¹	pro sat.	100	0	55
Pd/C	pro	98	0	42
Pd/C ¹	pro+cit ³	98	0	42
Pd/C ⁴	pro	86	0	100
Pd/C	(R)-pro ⁶	96	0	73

Reacción típica: Pd/C al 10% en peso (5,5 mg), Pd/TiO₂ al 5% en peso (11 mg), bmimBF₄ 2 ml, citral 0,52 ml. El catalizador se modifica a 30°C / 1 MPa de H₂ durante 1 hora, se inyecta citral y se hace reaccionar durante 5 horas

¹Indica el reciclaje del experimento precedente

²Se añadieron 0,01 mmol de prolina al ciclo original y se modificó durante 1 hora

³Se añadió 5% en peso de citronelal al ciclo original y se modificó durante 1 hora

⁴Sistema de reacción típico ejecutado durante una noche

⁵El líquido iónico se satura con (S)-prolina antes de la adición de Pd/C al 10% en peso

⁶Uso de (R)-prolina

La Tabla 10 muestra el efecto de un líquido iónico saturado con prolina sobre el reciclaje de catalizador de Pd/C al 10% en peso. El catalizador modificado aumenta en gran medida la conversión respecto a la experiencia inicial y los reciclajes sucesivos, manteniendo aún 100% de selectividad. Aunque el catalizador sin modificar también presenta 100% de selectividad a lo largo de los tres reciclajes realizados, las conversiones en el reciclaje son mucho menores que las del catalizador modificado.

TABLA 10

Reciclaje de catalizador para hidrogenación con Pd/C al 10% en peso modificado (saturado con prolina) en bmimBF₄

Experimento	Pd/C al 10% sin modificar		Pd/C al 10% modificado	
	% de conversión	% de selectividad	% de conversión	% de selectividad
1	42	100	79	100
2	16	100	42	100
3	17	100	41	100
4	16	100	43	100

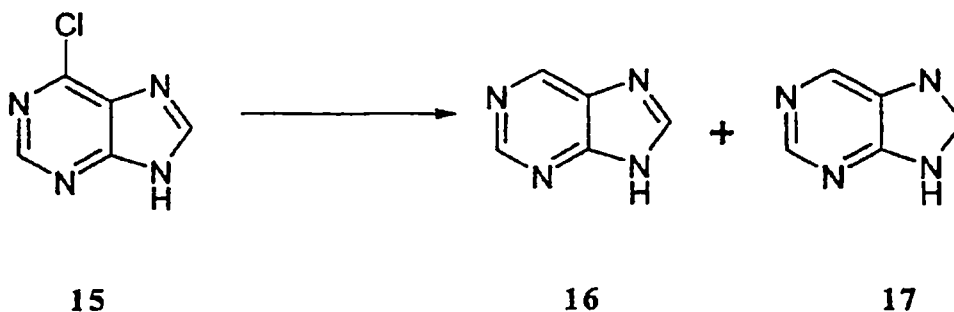
Si se emplea una sal de prolina, dicha sal puede permanecer suspendida en el líquido iónico. Así, la separación del producto se puede realizar fácilmente mediante procedimientos de extracción.

Ejemplo 5

Deshalogenación de 6-cloropurina catalizada heterogéneamente

Los catalizadores de paladio sobre carbono se utilizaron tal cual se recibieron, mientras que los catalizadores de platino sobre alúmina fueron pre-reducidos en corriente de hidrógeno a 350°C durante 1 hora. Se introdujeron el líquido iónico (2 ml), 5,5 mg (de catalizador de Pd al 10% en peso sobre carbono), 11 mg (de paladio al 5% en peso sobre alúmina), 19,5 mg (de platino al 5% en peso sobre alúmina), 19,5 mg (de platino al 5% en peso sobre grafito), y sustrato (sustrato/metal ~ 200/1) en el autoclave, y se realizaron tres purgas con argón. Se introdujo hidrógeno a la presión deseada, y se calentó el autoclave hasta la temperatura requerida. Se agitó la reacción durante el período de tiempo deseado, tras de lo cual se enfrió la reacción y se alivió la presión. Los productos de reacción se pueden extraer en agua.

La conversión y la selectividad de la reacción se analizaron mediante HPLC.



La Tabla 11 muestra la conversión y la selectividad para la reacción a 16 en lugar de a 17.

TABLA 11

Hidro-deshalogenación de 6-cloropurina⁶ en bmim BF₄/PF₆

Catalizador	Líquido iónico ^b	Presión	Temperatura	% de conversión ^a (selectividad) ^a
Pt/G al 5% en peso	bmimPF ₆	10	60	59 (100)
Pt/G al 5% en peso	bmimPF ₆	40	60	82 (100)
Pt/Al ₂ O ₃ al 5% en peso	bmimBF ₄	40	60	100 (83)
Pt/Al ₂ O ₃ al 5% en peso	bmimPF ₆	40	60	100 (69)
Pd/Al ₂ O ₃ al 5% en peso	bmimBF ₄	40	60	87 (100)
Pd/Al ₂ O ₃ al 5% en peso	bmimBF ₄	10	60	76 (96)
Pd/Al ₂ O ₃ al 5% en peso	bmimPF ₆	10	60	66 (92)
Pd/CaCO ₃ al 5% en peso	bmimBF ₄	40	60	62 (98)
Pd/CaCO ₃ al 5% en peso	bmimBF ₄	10	60	39 (99)

^adeterminado por HPLC, reacción controlada al cabo de 4 horas^bvolumen de líquido iónico 2 ml^cse añadió 1 mmol de sustrato

La presión ha tenido escaso efecto sobre la selectividad para los sistemas de platino y de paladio, pero la presión más baja parece haber dado como resultado conversiones menores. Todos los catalizadores utilizados mostraron buena conversión y buena selectividad en los líquidos iónicos estudiados.

TABLA 12

Reciclaje de catalizador para descloraciones de 6-cloropurina en BmimBF₄

Experimento	Pd/Al ₂ O ₃ al 5%		Pd/CaCO ₃ al 5%	
	% de conversión	% de selectividad	% de conversión	% de selectividad
1	94	100	67	100
2	38	98	62	95
3	30	97	60	99
4	23	99	51	100

El reciclaje de los sistemas de Pd/Al₂O₃ y Pd/CaCO₃ se llevó a cabo a 60°C y 4 MPa de hidrógeno, S/C 200/1. Se cree que la desactivación del catalizador es un problema común causado por el envenenamiento por HX, sinterización o coquización. No se cree que la sinterización del catalizador sea la causa, ya que sólo en reacciones en fase gaseosa se ha descrito que se haya producido tal sinterización. La Tabla 12 muestra que la desactivación en líquidos iónicos es posible a causa de la formación de haluro de halógeno que es eliminado por el uso de un soporte básico. La ligera disminución de la actividad con los reciclajes puede ser debida a la coquización.

En la Tabla 13 se muestra la deshalogenación de una serie de bencenos monosustituídos y halo fluorobencenos sustituidos. De dicha Tabla 13 se deduce que la deshalogenación selectiva de diversos fluorobencenos sustituidos procede muy suavemente, produciendo únicamente fluorobenceno. No hay evidencia espectral de la desfluoración hasta llegar al benceno, o la hidrogenación para producir el areno. El clorobenceno ha demostrado ser más difícil de deshalogenar que el bromobenceno, pero la reacción se ha completado al cabo de 24 horas, si se ha utilizado CaCO₃ como soporte. Se ha documentado que se pueden producir reacciones secundarias tales como dimerización e hidroisomerización durante la deshalogenación del clorobenceno, aunque no se han observado en los sistemas de la presente invención.

TABLA 13

Hidrogenación^a de bencenos sustituidos en bmimBF₄

Catalizador	Sustrato	Conversión ^b
Pd/CaCO ₃ al 5% en peso	4-Cl-fluorobenceno	100% ^c
Pd/Al ₂ O ₃ al 5% en peso	4-Cl-fluorobenceno	100% ^c
Pd/CaCO ₃ al 5% en peso	3-Cl-fluorobenceno	100% ^c
Pd/CaCO ₃ al 5% en peso	2-Cl-fluorobenceno	100% ^c
Pd/CaCO ₃ al 5% en peso	4-Br-fluorobenceno	100% ^c
Pd/CaCO ₃ al 5% en peso	3-Br-fluorobenceno	100% ^c
Pd/CaCO ₃ al 5% en peso	4-I-fluorobenceno	100% ^c
Pd/Al ₂ O ₃ al 5% en peso	clorobenceno	2% ^d
Pd/CaCO ₃ al 5% en peso	clorobenceno	42% ^d
Pd/CaCO ₃ al 5% en peso	bromobenceno	93% ^d

^a60°C, 4 MPa S/C 100:1, 4 horas

^bcontrolado por GC

^cconversión a fluorobenceno

^dconversión a benceno

Ejemplo 6

Reducción de alquinos catalizada heterogéneamente

Los catalizadores de paladio se utilizaron tal cual se recibieron. Se introdujeron el líquido iónico (2 ml), 5,5 mg (de Pd al 5% en peso sobre carbonato cálcico, de Pd al 10% en peso sobre carbono activado, de Pd al 5% en peso sobre CaCO₃ envenenado con plomo), y sustrato (sustrato/metal ~ 800/1) en el autoclave, y se realizaron tres purgas con argón. Se introdujo hidrógeno a la presión deseada, y se calentó el autoclave hasta la temperatura requerida. Se agitó la reacción durante el período de tiempo deseado, tras de lo cual se enfrió la reacción y se alivió la presión.

Los productos de reacción se extrajeron mediante el empleo de disolventes orgánicos o por destilación, que eliminan todos los productos orgánicos al tiempo que mantienen el catalizador en el líquido iónico. Las selectividades de producto y las conversiones se determinaron mediante GC-FID.

ES 2 318 011 T3

La Tabla 14 muestra la conversión y la selectividad en la reducción de 1-nonino empleando Pd/C al 10% y Pd/CaCO₃ al 5% en una serie de líquidos iónicos de [piridinio]⁺[BF₄]⁻ de diferente longitud de cadena alquílica.

TABLA 14

Reducción de 1-nonino empleando Pd/CaCO₃ al 5% en peso y Pd/C al 10% en peso, a 30°C y 3 x 10⁵ Pa durante 4 horas

Catalizador y líquido iónico	nonino	noneno	nonano
Pd/C al 10% en peso & C ₄ PyBF ₄	0%	0%	100%
Pd/C al 10% en peso & C ₆ PyBF ₄	0%	0%	100%
Pd/C al 10% en peso & C ₈ PyBF ₄	0%	0%	100%
Pd/CaCO ₃ al 5% en peso & C ₄ PyBF ₄	20%	0%	80%
Pd/CaCO ₃ al 5% en peso & C ₆ PyBF ₄	45%	55%	0%

La Tabla 14 demuestra que el Pd/C al 10% en peso produce una reducción completa al alcano al cabo de cuatro horas. La curva cinética de la Figura 8 muestra que el Pd/C al 10% en peso es 100% selectivo, aunque sólo con bajas conversiones. El sistema Pd/CaCO₃ al 5% en peso/C₆PyBF₄ muestra una selectividad de 100% hacia el alqueno al menos hasta una conversión de 55%, aunque el sistema C₄-piridinio BF₄ muestra menor selectividad tras 4 horas en estas condiciones de reacción.

La Tabla 15 muestra la conversión y la selectividad para la reducción de tres sustratos diferentes empleando el sistema Pd/CaCO₃ al 5% en peso/C₆PyBF₄.

TABLA 15

Reducciones de diferentes sustratos empleando Pd/CaCO₃ al 5% en peso a 30°C y 3 x 10⁵ Pa durante 4 horas

Catalizador y líquido iónico	Sustrato	Conversión	Selectividad
Pd/CaCO ₃ al 5% en peso & C ₆ PyBF ₄	1-nonino	55	100
Pd/CaCO ₃ al 5% en peso & C ₆ PyBF ₄	3-nonin-1-ol	11	100
Pd/CaCO ₃ al 5% en peso & C ₆ PyBF ₄	fenil-acetileno	75	94

La Tabla 15 muestra que se puede conseguir una elevada selectividad hacia el alqueno con los tres sustratos. En las Figuras 9a, 9b y 9c se muestran la conversión y selectividad de fenil-acetileno hacia estireno para una serie de experimentos en los que se hizo variar la presión de reacción, la temperatura y el tiempo de reacción.

Las gráficas de temperatura y presión mostradas en las Figuras 9a y 9b indican que tanto el incremento de la temperatura como el incremento de la presión tienen como efecto el aumentar la conversión, pero disminuir la selectividad.

La Figura 9c demuestra que cuando la reacción discurre durante más de tres horas, la selectividad cae drásticamente a causa de la hidrogenación ulterior a etilbenceno, lo que indica que la única manera de conseguir la máxima selectividad es mantener bajos el tiempo de reacción y por consiguiente el nivel de conversión. El comportamiento inverso de la selectividad con respecto a la conversión explica porqué hasta ahora no se han encontrado condiciones en las cuales se puedan conseguir 100% de conversión y 100% de selectividad.

La Tabla 16 muestra la reducción de fenilacetileno en diversos líquidos iónicos empleando Pd/CaCO₃ al 5% en peso envenenado con plomo (catalizador de Lindlar)

TABLA 16

Reducciones de fenilacetileno en diversos líquidos iónicos empleando Pd/CaCO₃ al 5% en peso envenenado con plomo (catalizador de Lindlar)

Catalizador y líquido iónico	Fenilacetileno	Estireno	Etilbenceno
C ₁₀ mim BF ₄	43%	57%	0%
C ₈ mim BF ₄	45%	55%	0%
C ₆ Py NTf ₂	75%	25%	0%
C ₈ mim NTf ₂	17%	83%	0%
C ₆ mim NTf ₂	3%	97%	0%
Bmim NTf ₂	0%	92%	8%

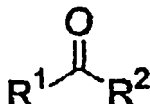
El catalizador de Lindlar se puede utilizar conjuntamente con diversos líquidos iónicos para conseguir al menos 97% de conversión con 100% de selectividad en la reducción de fenilacetileno a estireno.

Conclusión

Los líquidos iónicos proporcionan un medio para hidrogenaciones catalizadas heterogéneamente que compite satisfactoriamente con los disolventes convencionales. Empleando catalizadores de metales del grupo del platino, basados sobre carbono u óxidos, y sin modificar, se puede conseguir buena selectividad hacia diversos productos simplemente con seleccionar un líquido iónico particular. Se cree que en estos sistemas el líquido iónico modifica la superficie y permite conseguir esta elevada selectividad. Además de la alta selectividad, el empleo de líquidos iónicos para reacciones de hidrogenación proporciona otras ventajas respecto a los disolventes convencionales, tales como la facilidad de extracción de la molécula producto desde el seno del líquido iónico sin necesidad de filtrar y reactivar el catalizador. Industrialmente, este procedimiento conduce a pérdidas de catalizador y constituye un grave riesgo para la seguridad cuando se realiza a gran escala. Los sistemas de catalizador heterogéneo basados en líquidos iónicos se desactivan significativamente durante la reacción, en comparación con los sistemas de disolvente orgánico. En estas reacciones, no se puede considerar a los líquidos iónicos como disolventes generales, ya que líquidos iónicos diferentes promueven selectividades diferentes, lo que permite un buen control sobre los productos sin necesidad de cambiar el catalizador.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para hidrogenar catalíticamente un compuesto que contiene al menos un enlace carbono-carbono insaturado, en donde dicho procedimiento comprende hacer reaccionar dicho compuesto con un agente hidrogenante y un catalizador de hidrogenación heterogéneo en presencia de un líquido iónico, y en donde el compuesto tiene la fórmula:



en donde:

R^1 está seleccionado de hidrógeno o alquilo C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado o cicloalquilo C_3 a C_8 , en donde dicho grupo alquilo o cicloalquilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de: arilo C_6 a C_{10} , aralquilo C_8 - C_{20} , alcarilo C_8 - C_{20} , cicloalquilo C_3 a C_8 , hidroxilo, F, CF_3 , $=\text{O}$, (alquil C_1 a C_6)-amino, di(alquil C_1 a C_6)-amino, $-\text{CN}$, COOR^3 , CONR^3 u OR^3 , en donde R^3 está seleccionado de H, alquilo C_1 a C_{20} y arilo C_6 a C_{10} ; o arilo C_6 a C_{10} en donde dicho grupo arilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C_1 a C_{10} , hidroxilo, F, CF_3 , CN , COOR^4 , CONR^4 u OR^4 , en donde R^4 está seleccionado de H, alquilo C_1 a C_{20} ; y

R^2 representa alquenilo C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado o cicloalquenilo C_5 a C_8 , en donde dicho grupo alquenilo o cicloalquenilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de: alquilo C_1 a C_{20} , arilo C_6 a C_{10} , aralquilo C_8 - C_{20} , alcarilo C_8 - C_{20} , cicloalquilo C_3 a C_8 , hidroxilo, F, CF_3 , $=\text{O}$, (alquil C_1 a C_6)-amino, di(alquil C_1 a C_6)-amino, $-\text{CN}$, COOR^3 , CONR^3 u OR^3 , en donde R^3 está seleccionado de H, alquilo C_1 a C_{20} y arilo C_6 a C_{10} ; o arilo C_6 a C_{10} en donde dicho grupo arilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C_1 a C_{10} , hidroxilo, F, CF_3 , CN , COOR^4 , CONR^4 u OR^4 , en donde R^4 está seleccionado de H y alquilo C_1 a C_{20} .

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde:

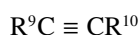
R^1 está seleccionado de hidrógeno; alquilo C_1 a C_{10} de cadena lineal o ramificado y

R^2 representa alquenilo C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado o cicloalquenilo C_5 a C_8 , en donde dicho grupo alquenilo o cicloalquenilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C_1 a C_{20} o arilo C_6 a C_{10} .

3. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto comprende un resto carbonilo α,β -insaturado.

4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto es cinamaldehído, 2-octenal, citral, metilvinilcetona, 3-ciclohexen-1-carboxaldehído y benciliden-acetona.

5. Un procedimiento para hidrogenar catalíticamente un compuesto que contiene al menos un enlace carbono-carbono insaturado, en donde dicho procedimiento comprende hacer reaccionar dicho compuesto con un agente hidrogenante y un catalizador de hidrogenación heterogéneo en presencia de un líquido iónico, y en donde el compuesto tiene la fórmula:



en donde R^9C y R^{10}C están cada uno seleccionado, de manera independiente, de:

- hidrógeno;
- alquilo C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado o cicloalquilo C_3 a C_8 , en donde dicho grupo alquilo o cicloalquilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de: alquenilo C_2 a C_{10} , cicloalquenilo C_5 a C_8 , arilo C_6 a C_{10} , aralquilo C_8 - C_{20} , alcarilo C_8 - C_{20} , cicloalquilo C_3 a C_8 , hidroxilo, F, CF_3 , $=\text{O}$, (alquil C_1 a C_6)-amino, di(alquil C_1 a C_6)-amino, $-\text{CN}$, COOR^3 , CONR^3 u OR^3 , en donde R^3 está seleccionado de H, alquilo C_1 a C_{20} y arilo C_6 a C_{10} ; y

ES 2 318 011 T3

- arilo C₆ a C₁₀ en donde dicho grupo arilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C₁ a C₁₀, hidroxilo, F, CF₃, CN, COOR⁴, CONR⁴ u OR⁴, en donde R⁴ está seleccionado de H y alquilo C₁ a C₂₀.

5 6. Un procedimiento según la reivindicación 5 en donde R⁹ y R¹⁰ están cada uno seleccionado, de manera independiente, de:

- hidrógeno;
- 10 - alquilo C₁ a C₂₀ de cadena lineal o ramificado o cicloalquilo C₃ a C₈; y
- arilo C₆ a C₁₀ en donde dicho grupo arilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C₁ a C₁₀, hidroxilo, F u OR⁴, en donde R⁴ está seleccionado de H y alquilo C₁ a C₂₀.

15 7. Un procedimiento para hidro-deshalogenar un compuesto que contiene al menos un enlace C-Cl, C-Br ó C-I, en donde el procedimiento comprende hacer reaccionar dicho compuesto con un agente hidrogenante y un catalizador de hidrogenación heterogéneo en presencia de un líquido iónico.

20 8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en donde el compuesto tiene la fórmula:



25 en donde:

P representa un grupo seleccionado de:

- 30 - alquilo C₁ a C₂₀ de cadena lineal o ramificado o cicloalquilo C₃ a C₈, en donde dicho grupo alquilo o cicloalquilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de: arilo C₆ a C₁₀, aralquilo C₈-C₂₀, alcarilo C₈-C₂₀, cicloalquilo C₃ a C₈, hidroxilo, F, CF₃, =O, (alquil C₁ a C₆)-amino, di(alquil C₁ a C₆)-amino, -CN, COOR³, CONR³ u OR³, en donde R³ está seleccionado de H, alquilo C₁ a C₂₀ y arilo C₆ a C₁₀;
- 35 - arilo C₆ a C₁₀ en donde dicho grupo arilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C₁ a C₁₀, hidroxilo, F, CF₃, CN, COOR⁴, CONR⁴ u OR⁴, en donde R⁴ está seleccionado de H y alquilo C₁ a C₂₀;
- 40 - heteroarilo, o bien
- heterocicloalquilo; y
- X representa Cl, Br ó I.

45 9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en donde P representa:

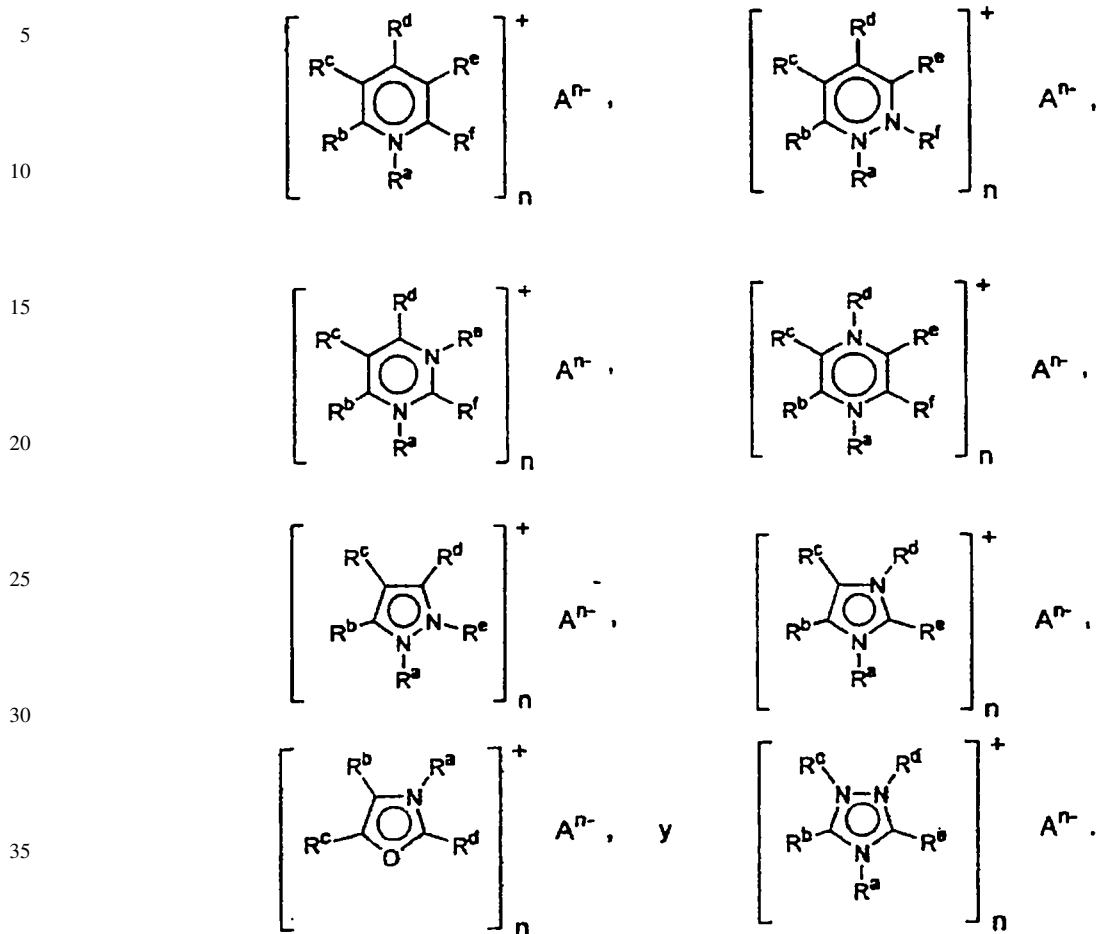
- 50 - alquilo C₁ a C₂₀ de cadena lineal o ramificado o cicloalquilo C₃ a C₈, en donde dicho grupo alquilo o cicloalquilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de: arilo C₆ a C₁₀, aralquilo C₈-C₂₀, alcarilo C₈-C₂₀, cicloalquilo C₃ a C₈, hidroxilo;
- arilo C₆ a C₁₀ en donde dicho grupo arilo puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de alquilo C₁ a C₁₀, o hidroxilo;
- 55 - heteroarilo; o bien
- heterocicloalquilo.

60 10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el compuesto contiene al menos un enlace C-Cl.

11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el líquido iónico es una sal de imidazolio, piridinio, piridazinio, pirazinio, oxazolio, triazolio o pirazolio.

65 12. Un procedimiento según la reivindicación 11, en donde el líquido iónico es una sal de un compuesto alquilado o polialquilado de piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, imidazol, pirazol, oxazol o triazol.

13. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el líquido iónico tiene la fórmula.



en donde

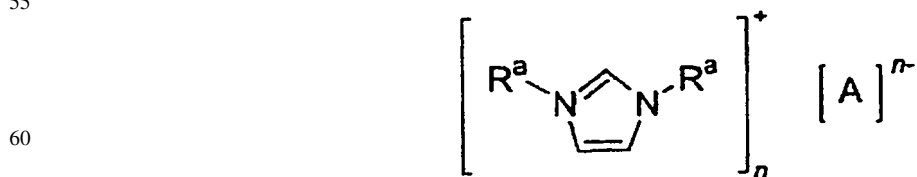
R^a es un grupo alquilo C₁ a C₄₀ de cadena lineal o ramificado o cicloalquilo C₃ a C₈, en donde dicho grupo alquilo o cicloalquilo puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados de: alcoxi C₁ a C₆, arilo C₆ a C₁₀, CN, OH, NO₂, aralquilo C₁ a C₃₀ y alcarilo C₁ a C₃₀; R^b, R^c, R^d, R^e y R^f pueden ser iguales o diferentes, y cada uno está seleccionado, de manera independiente, de H o de cualquiera de los grupos R^a tal como han sido definidos más arriba; y

A representa un anión que tiene una carga n-; en donde n puede ser 1-3.

14. Un procedimiento según la reivindicación 13, en donde R^a representa alquilo C₄ a C₁₂ de cadena lineal o ramificado.

15. Un procedimiento según la reivindicación 14, en donde R^b, R^c, R^d, R^e y R^f son hidrógeno.

16. Un procedimiento según la reivindicación 11, en donde el líquido iónico tiene la fórmula:

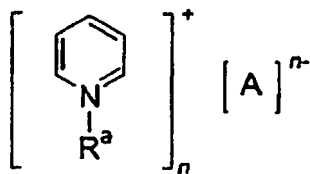


en donde

- cada R^a puede ser igual o diferente, y cada uno está seleccionado, de manera independiente, de grupo alquilo C₁ a C₄₀ de cadena lineal o ramificado, que puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados de: alcoxi C₁ a C₆, arilo C₆ a C₁₀, CN, OH, NO₂, aralquilo C₁ a C₃₀ y alcarilo C₁ a C₃₀;

- A representa una o más especies de anión que tiene valencia n ; y
- n representa 1-3.

17. Un procedimiento según la reivindicación 11, en donde el líquido iónico tiene la fórmula:



en donde

- R^a está seleccionado de grupo alquilo C_1 a C_{40} de cadena lineal o ramificado, que puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados de: alcoxi C_1 a C_6 , arilo C_6 a C_{10} , CN, OH, NO_2 , aralquilo C_1 a C_{30} y alcarilo C_1 a C_{30} ;
- A representa una o más especies de anión que tiene valencia n ; y
- n representa 1-3.

18. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en donde R^a está seleccionado, de manera independiente, de alquilo C_1 a C_{40} de cadena lineal o ramificado.

19. Un procedimiento según la reivindicación 17, en donde cada R^a y R^b está seleccionado, de manera independiente, de alquilo C_4 a C_{12} de cadena lineal o ramificado.

20. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19, en donde A representa una especie simple de anión que tiene la valencia n .

21. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20, en donde n es 1.

22. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 21, en donde A representa un anión seleccionado de fluoruros de boro o de fósforo, NO_3 , SO_4 , HSO_4 , HCO_3 , $[(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}]$, $[\text{AsF}_6]$, alquilsulfonatos, alquilsulfonatos mono y difluorados, entre ellos alquilsulfonatos perfluorados, aniones de ácidos carboxílicos, aniones de ácidos carboxílicos fluorados y haluros metálicos.

23. Un procedimiento según la reivindicación 22, en donde A representa un anión seleccionado de $[\text{PF}_6]$, $[\text{BF}_4]$ y $[(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}]$.

24. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el catalizador de hidrogenación heterogéneo comprende níquel, paladio, rutenio, iridio, rodio o platino.

25. Un procedimiento según la reivindicación 24, en donde el catalizador está soportado sobre un soporte inerte.

26. Un procedimiento según la reivindicación 25, en donde el soporte inerte comprende carbono activado, alúmina, sílice, sílice-alúmina, negro de carbono, grafito, titanía, zirconia, carbonato cálcico, o sulfato bórico.

27. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tamaño de partícula del catalizador de hidrogenación heterogéneo es de hasta 200 Å.

28. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tamaño de partícula del catalizador, incluido el soporte (si lo hubiera) es superior a 20, preferiblemente superior a 50, y preferiblemente superior a 100 μm .

29. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente hidrogenante es hidrógeno molecular, deuterio molecular, HD, tritio molecular, HT, DT, o bien un agente orgánico o inorgánico de transferencia de hidrógeno, deuterio o tritio.

30. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente hidrogenante es hidrógeno molecular.

FIG. 1a

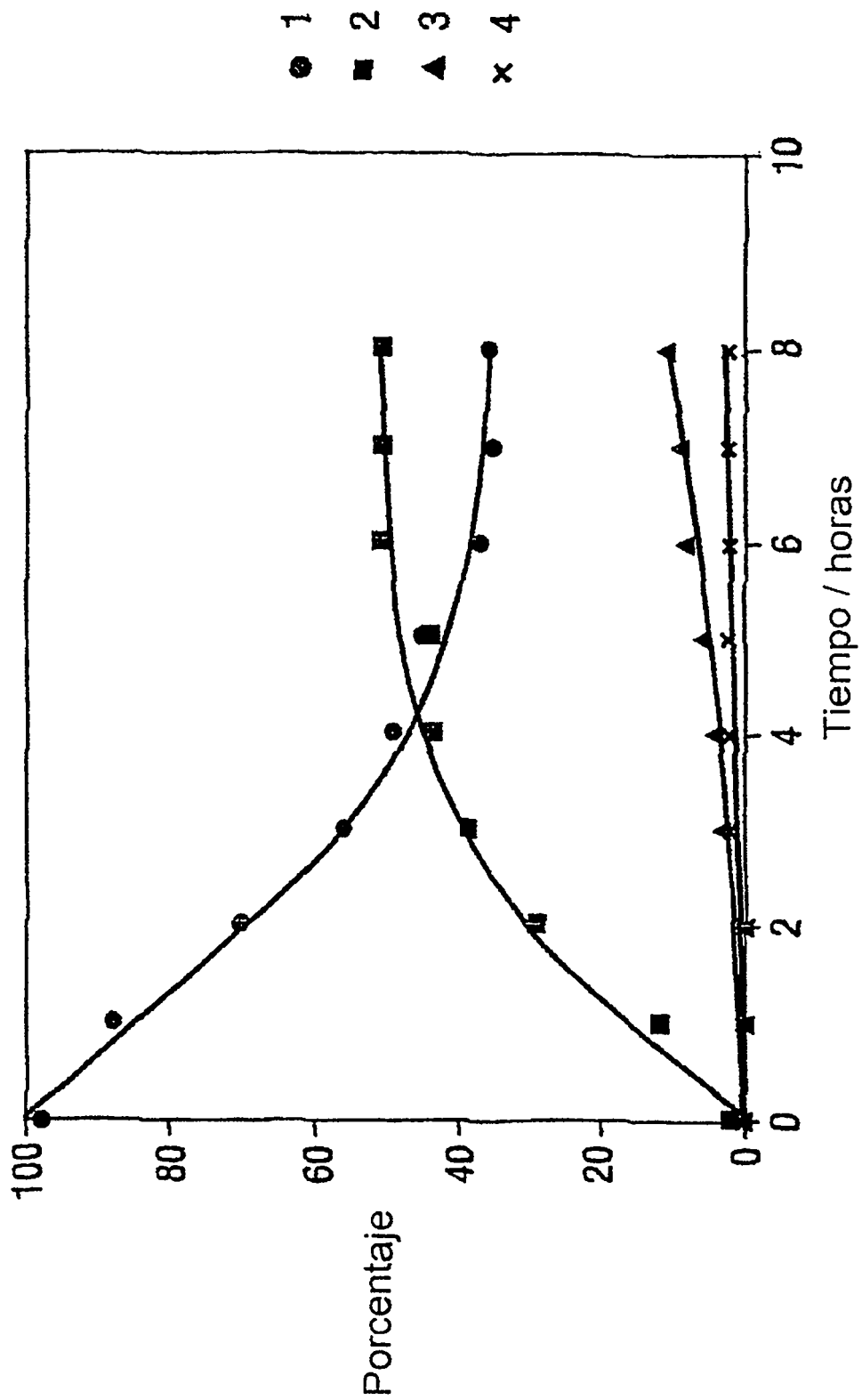


FIG. 1b

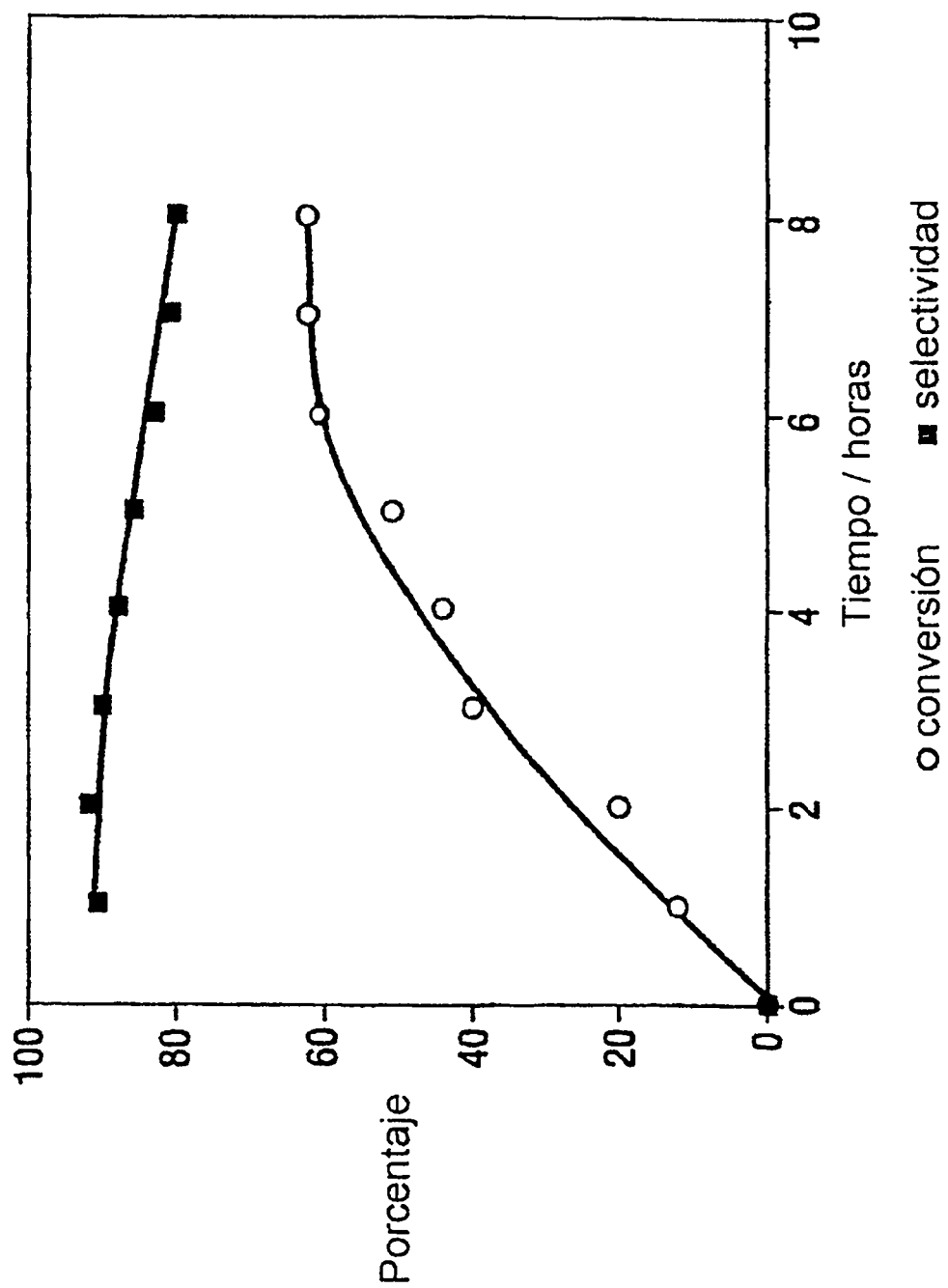


FIG. 2a

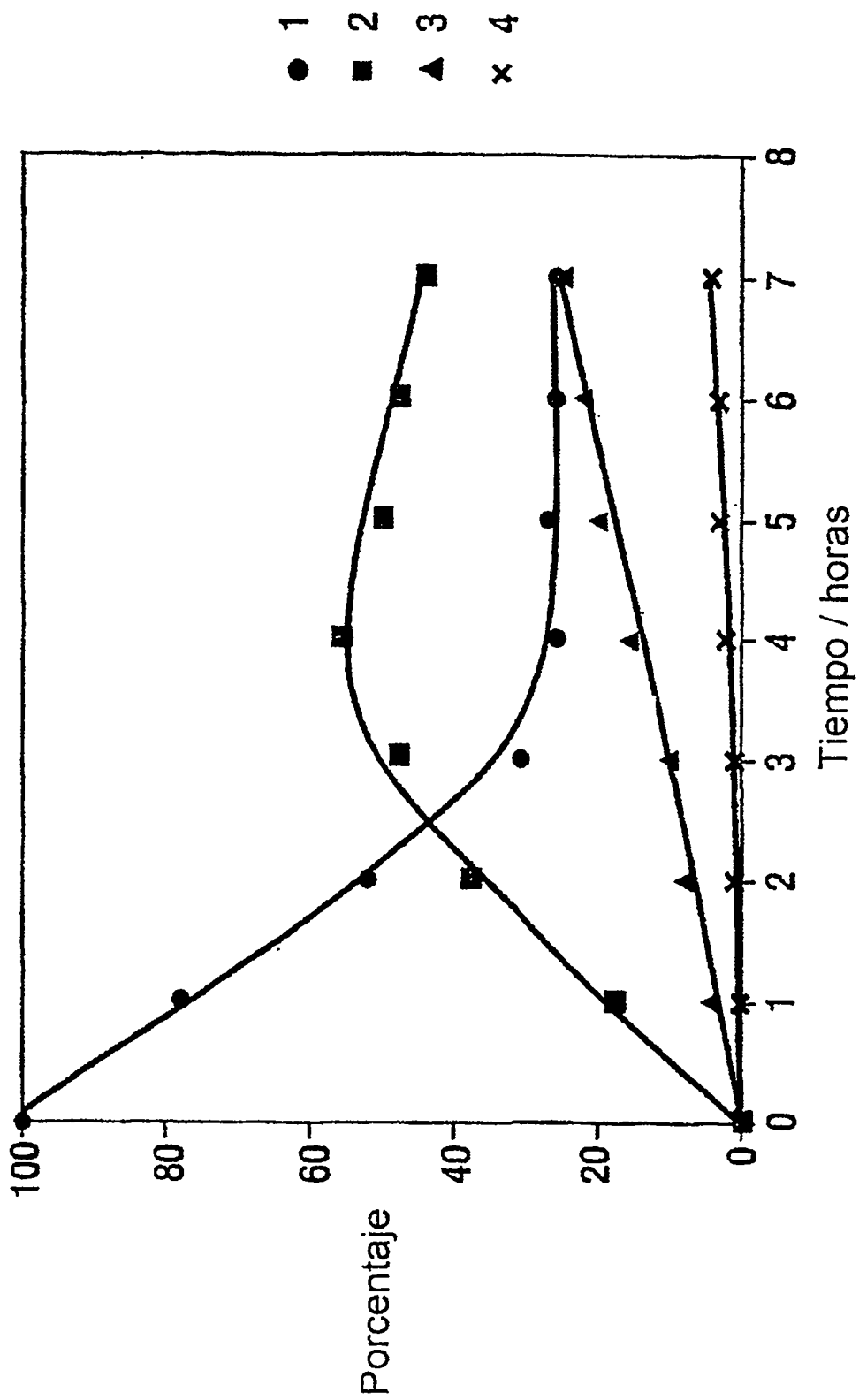


FIG. 2b

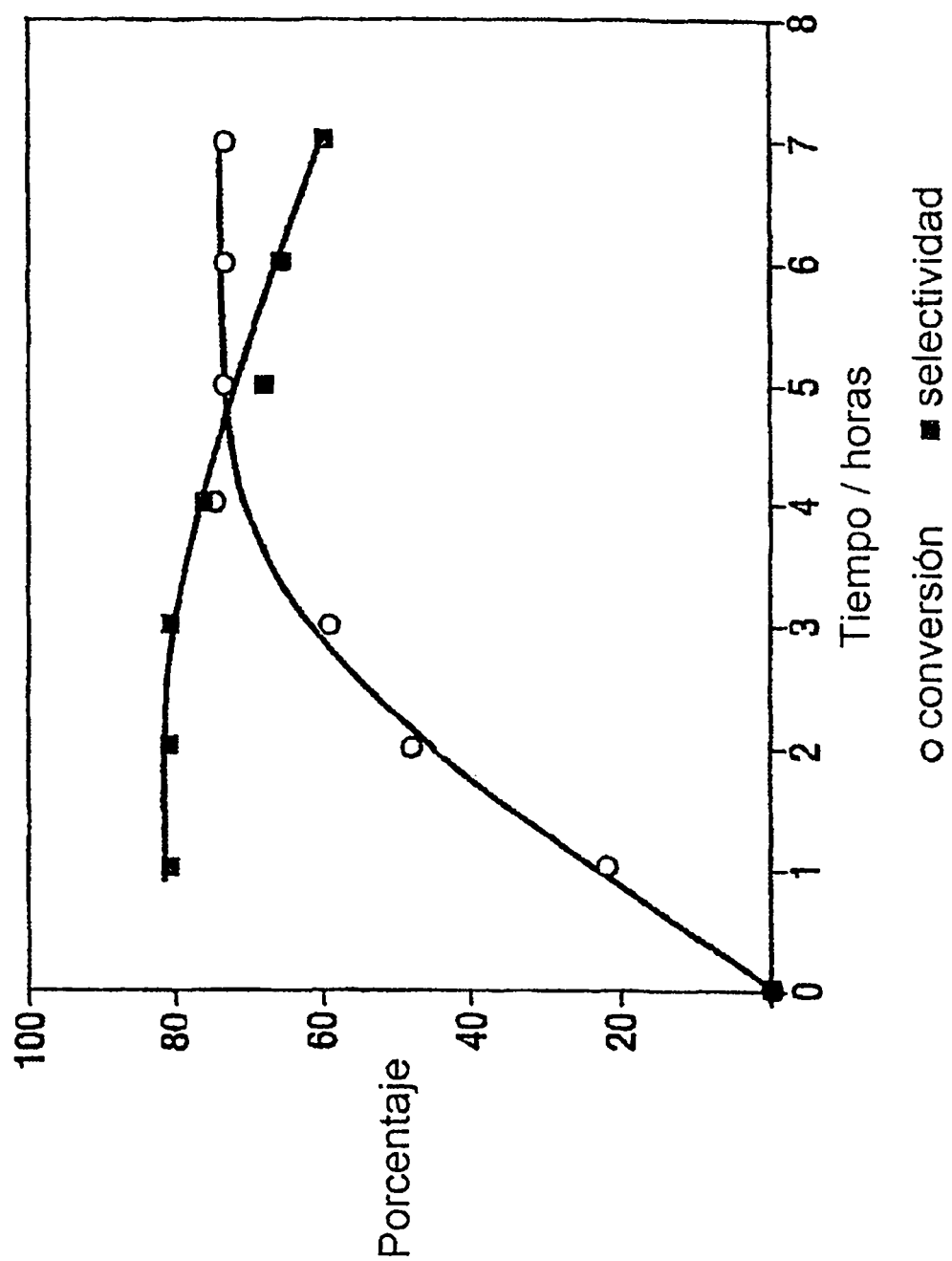


FIG. 3a

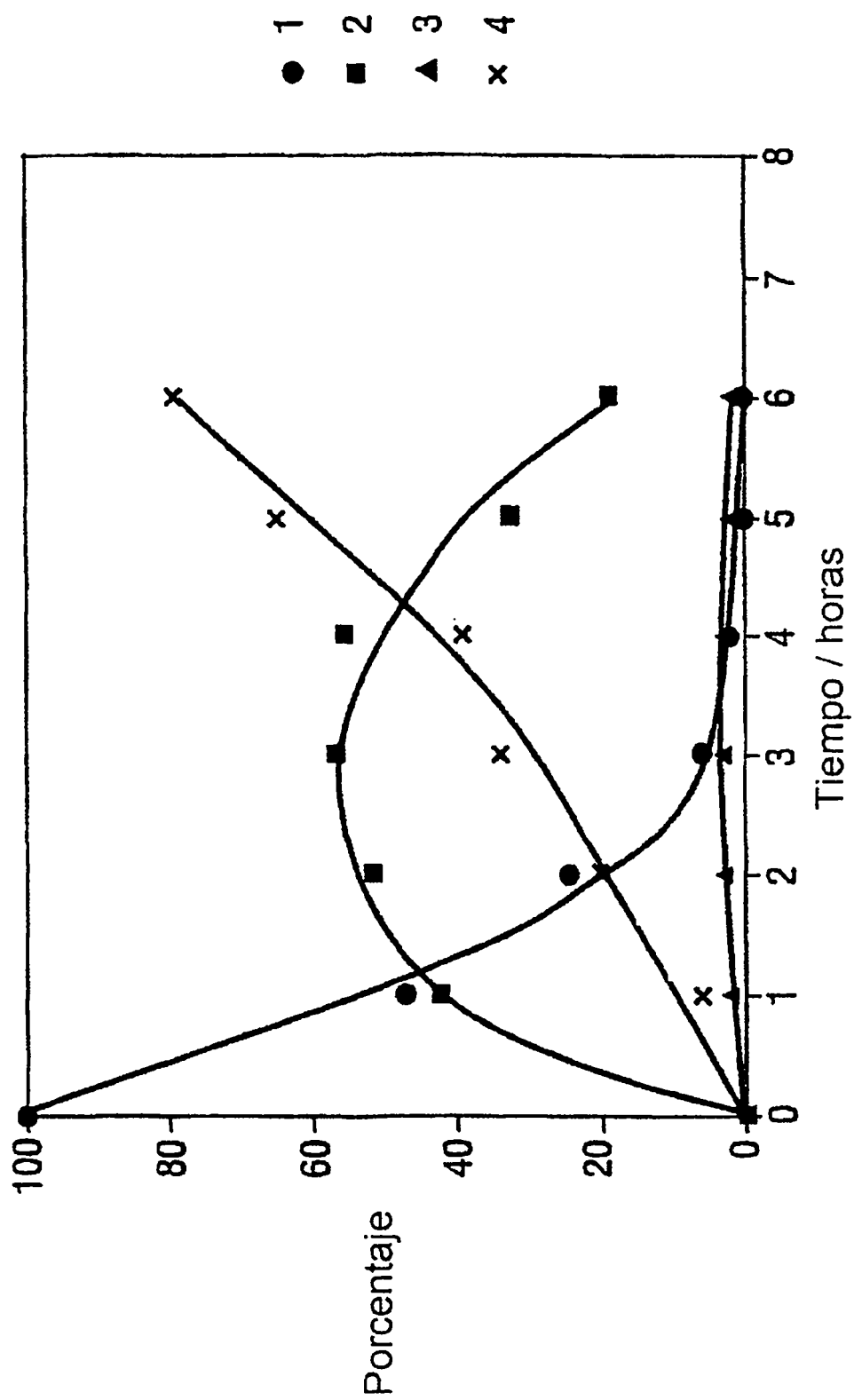


FIG. 3b

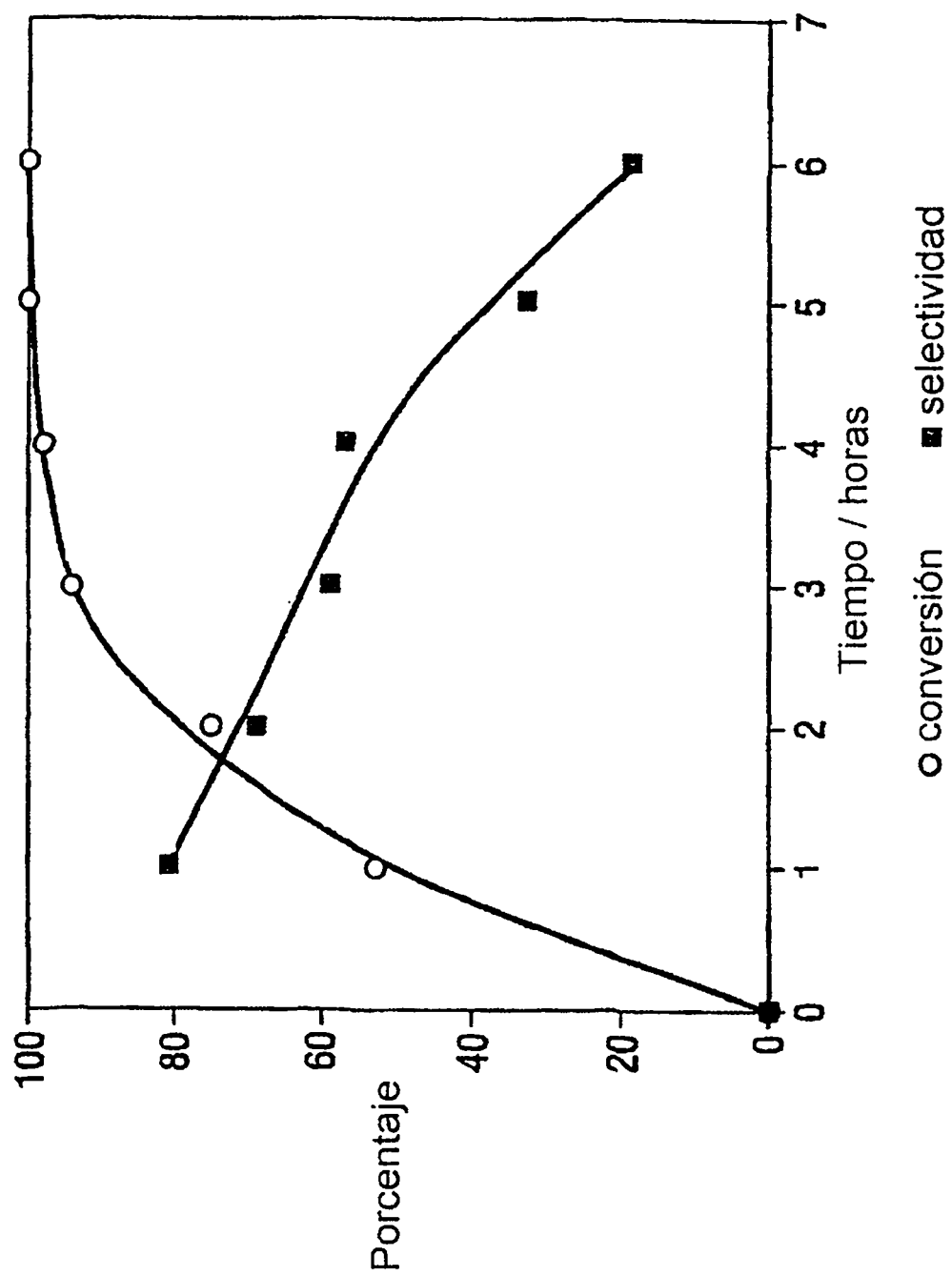


FIG. 4

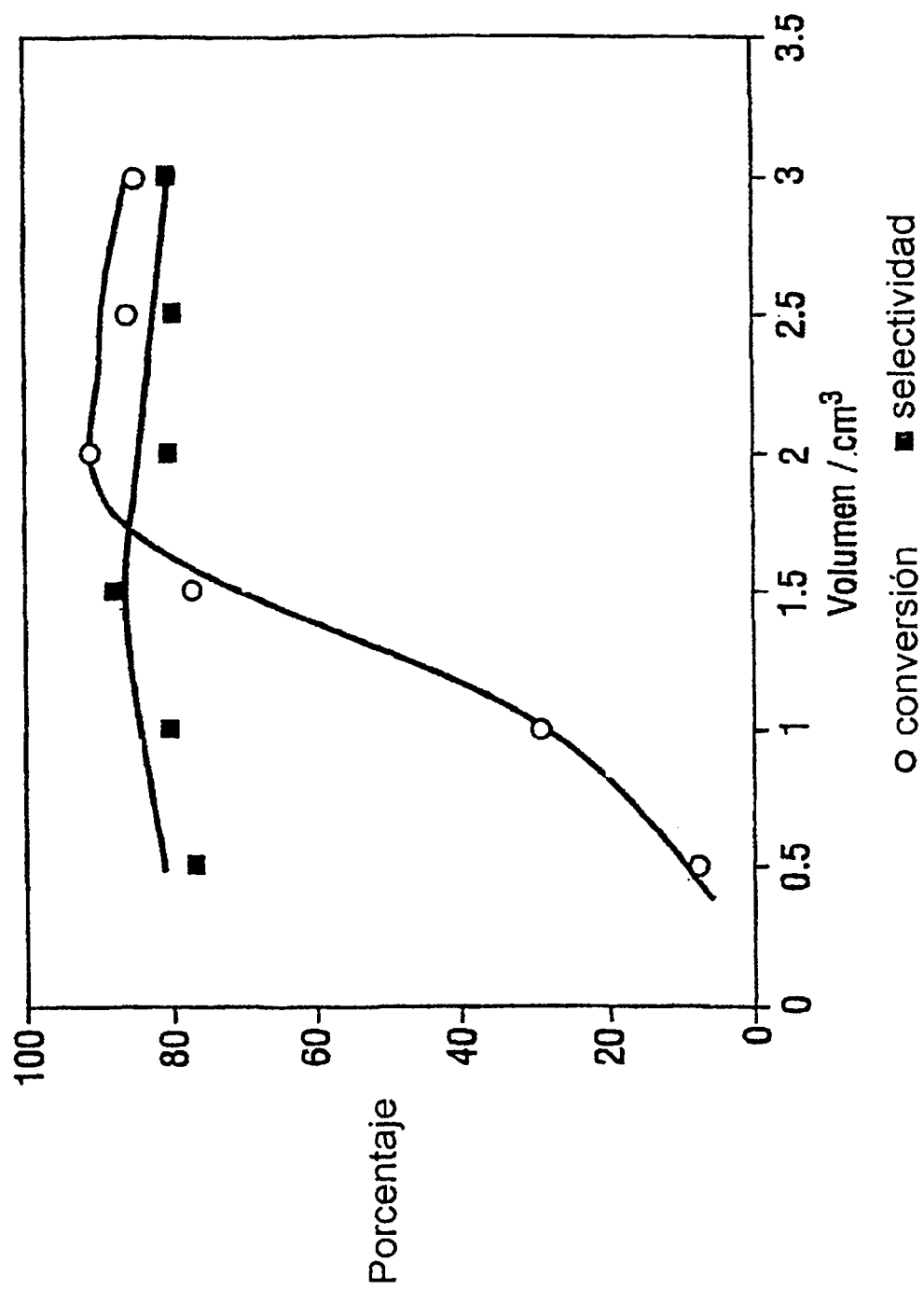
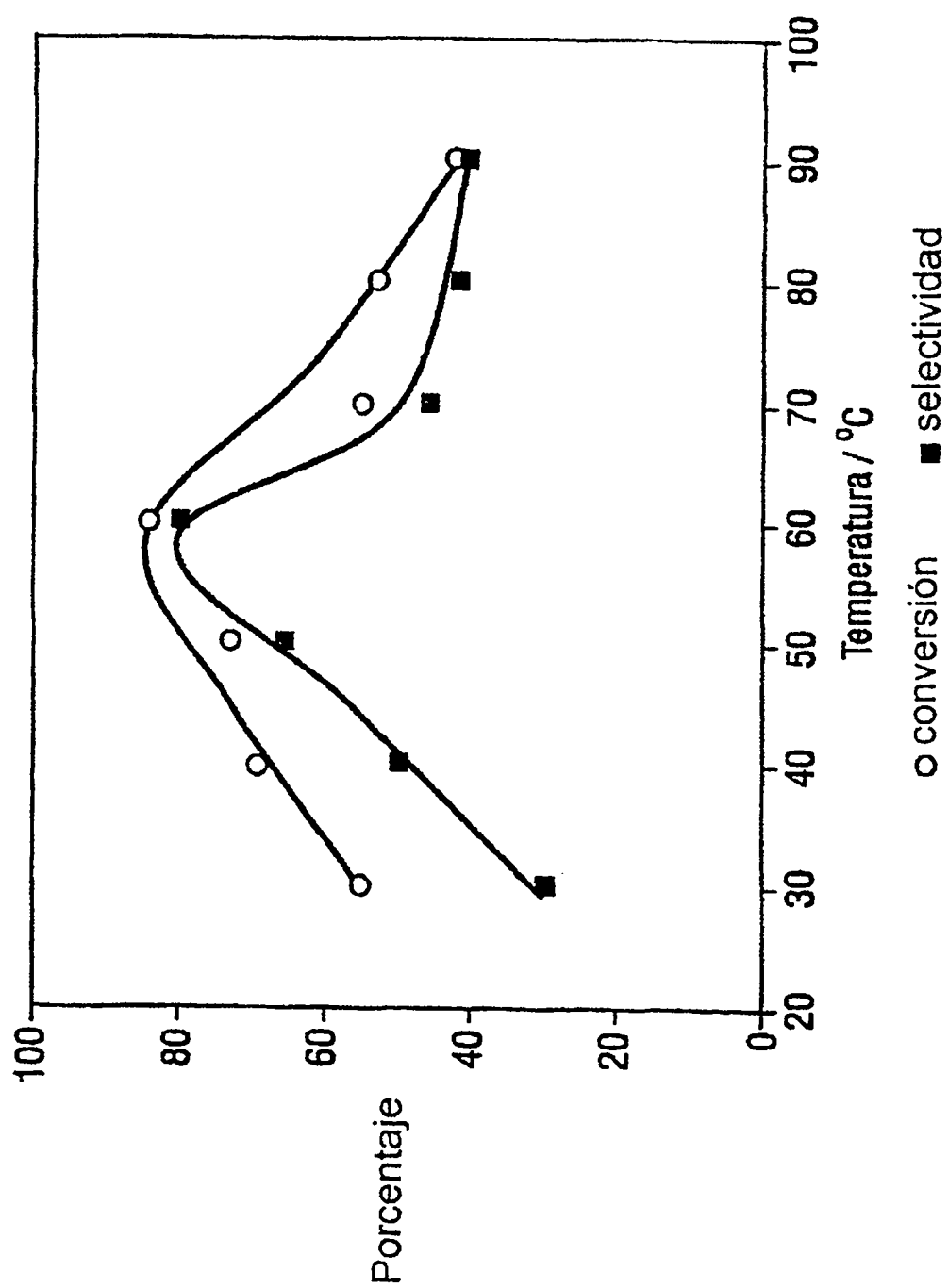


FIG. 5



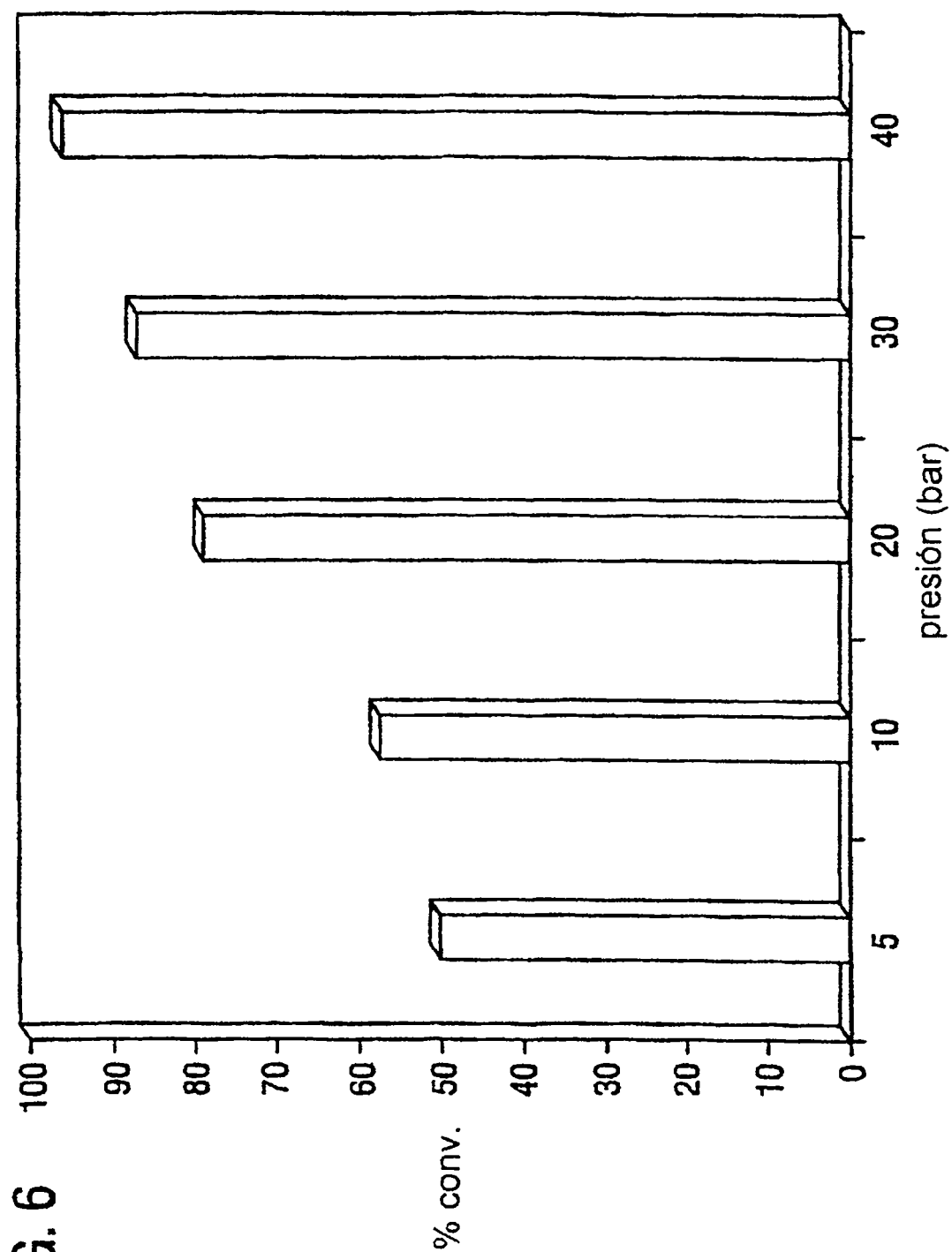


FIG. 7

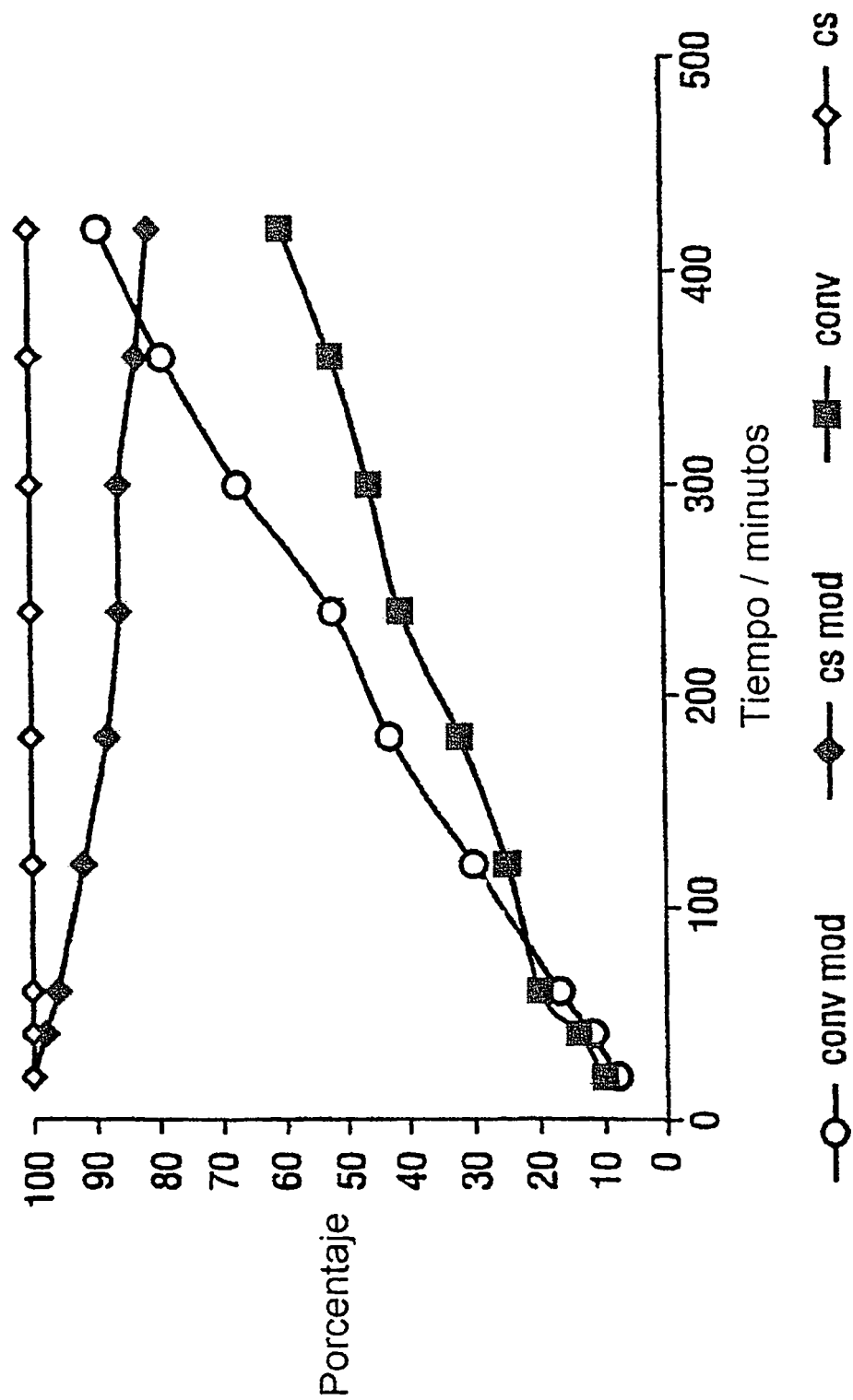


FIG. 8

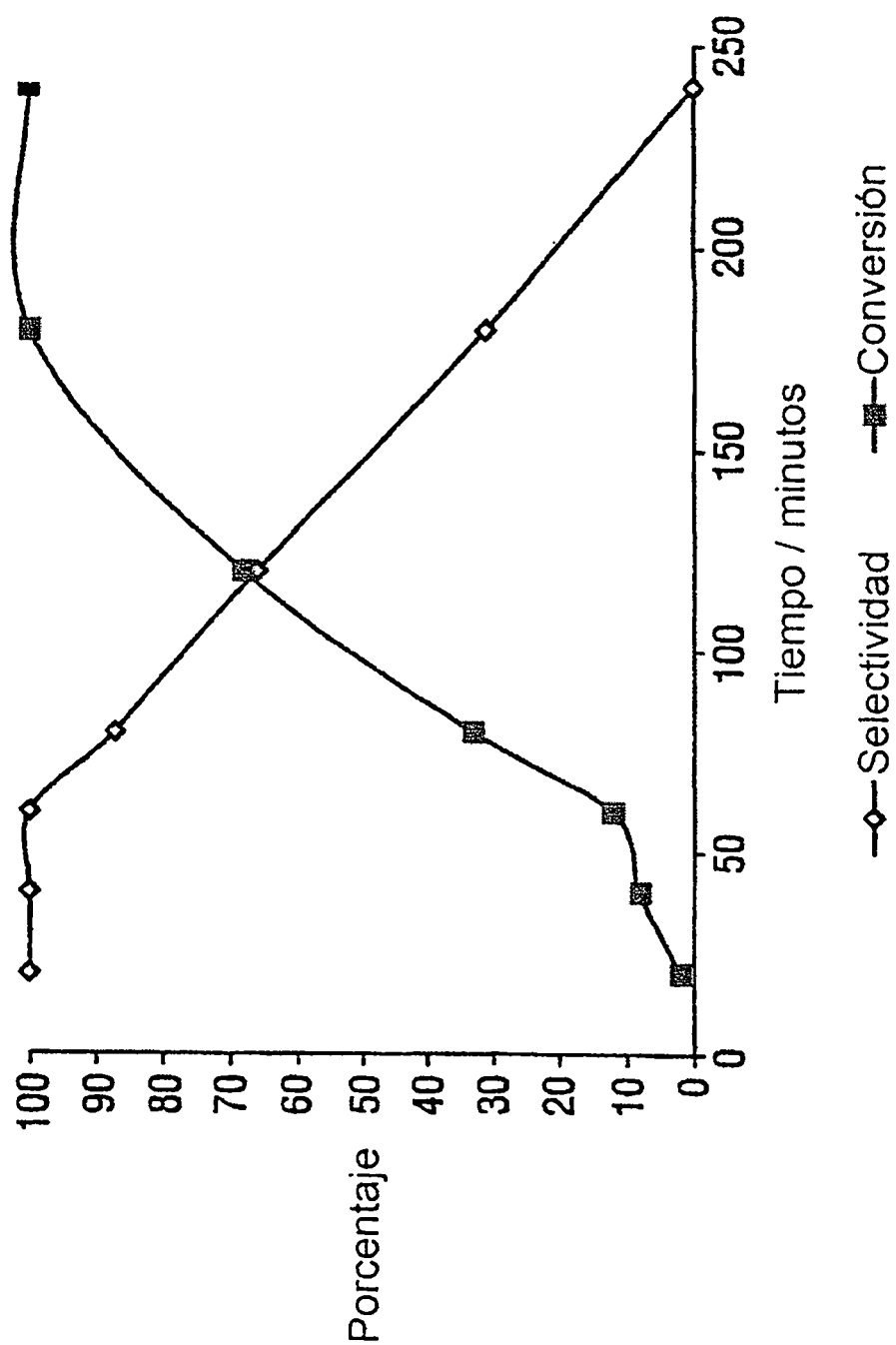


FIG. 9a

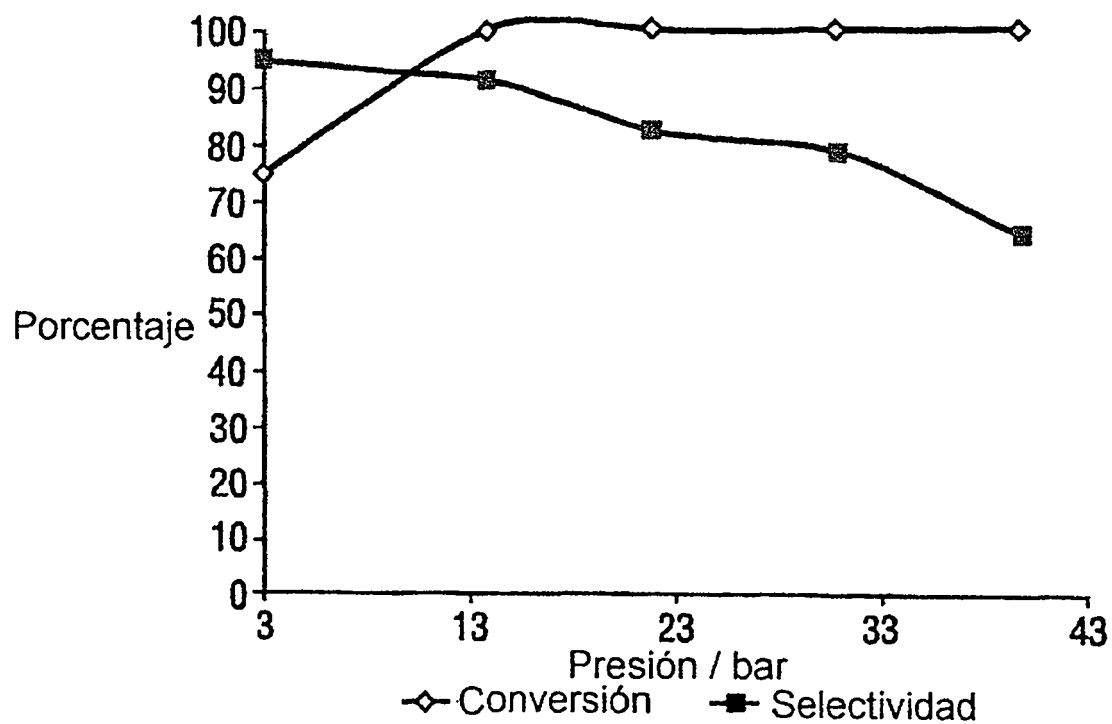


FIG. 9b

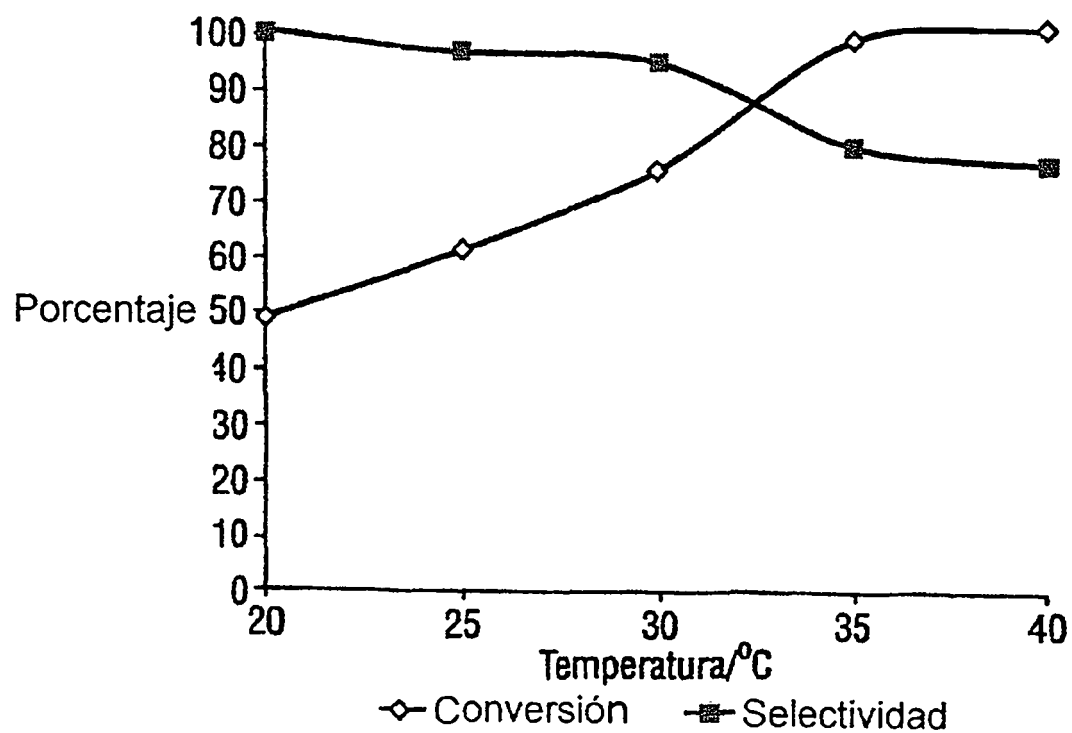


FIG. 9c

