



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ALCOXICARBONILACIÓN REGIOSELECTIVA CATALIZADA POR PALADIO DE
3-ALIL-2-HIDROXI-NAFTOQUINONAS

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. JULIAN ANDRES ENCISO VARGAS

DR. MANUEL JOSÉ AMÉZQUITA VALENCIA

INSTITUTO DE QUÍMICA

CDMX. Noviembre del 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**ALCOXICARBONILACIÓN REGIOSELECTIVA CATALIZADA POR PALADIO
DE 3-ALIL-2-HIDROXI-NAFTOQUINONAS**

T E S I S

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. JULIAN ANDRES ENCISO VARGAS



Ciudad de México,

2022

JURADO ASIGNADO

| | | |
|-------------------|--------------------------------------|---------|
| Presidente | Dr. Juventino José García Alejandre | FQ-UNAM |
| Vocal | M. en C. José Manuel Méndez Stivalet | FQ-UNAM |
| Vocal | Dr. Ivan Castillo Pérez | IQ-UNAM |
| Vocal | Dr. Marcos Hernández Rodríguez | IQ-UNAM |
| Secretario | Dr. Alfonso Ramón García Márquez | FQ-UNAM |

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 2-12 del Departamento de Química Inorgánica ubicado en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la tutoría del Dr. Manuel José Amézquita Valencia y mediante el apoyo económico de una beca de maestría otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Conacyt. Numero de becario 1104555.

Este trabajo fue presentado en el siguiente evento académico:

Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2022, que se llevó a cabo del 29 de agosto al 2 de septiembre de 2022 en Mérida, Yucatán.

Presentado en la modalidad de cartel con el nombre: "Palladium-catalyzed regioselective alkoxy carbonylation of 2-Allyl-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone".

Agradecimientos

A la UNAM, al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas y al Instituto de Química por todos los recursos e instalaciones brindados para el desarrollo de mi formación profesional.

Al CONACYT por la beca otorgada para estudios de Maestría (CVU 1104555).

Al Dr. Amézquita, por permitirme hacer parte de su grupo de investigación y por todo el tiempo, esfuerzo y paciencia para con mi formación como Maestro en Ciencias.

Al jurado revisor, por su tiempo y las aportaciones al trabajo escrito.

Al los técnicos y académicos del Instituto de Química, por su disposición para el desarrollo del presente trabajo.

A mis compañeros del laboratorio 2-12.

A mi familia

Aldemar, Gloria y Camilo

Por su amor, tiempo, enseñanzas, consejos y esfuerzo.

Tabla de contenido

| | |
|---|----|
| Abreviaturas y formulas | 8 |
| 1. Introducción | 9 |
| 2. Antecedentes | 10 |
| 2.1. Naftoquinonas | 10 |
| 2.1.2. Ésteres de naftoquinonas..... | 13 |
| 2.2. Carbonilación..... | 16 |
| 2.2.2. Alcoxycarbonilación..... | 18 |
| 2.2.3. Mecanismos de reacción..... | 20 |
| 3. Hipótesis | 24 |
| 4. Objetivos | 24 |
| 4.1. Objetivo General..... | 24 |
| 4.2. Objetivos específicos..... | 24 |
| 5. Sección experimental | 25 |
| 5.1. Información general..... | 25 |
| 5.2. Síntesis 3-alil-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas (1a-d) ^{67,68} | 25 |
| 5.3. Optimización de las condiciones de reacción | 28 |
| 5.4. Generalización de la alcoxycarbonilación de 1a :..... | 31 |
| 5.5. Alcoxycarbonilación de los derivados 1b-d | 36 |
| 5.6. Pruebas de control y propuesta del mecanismo..... | 38 |
| 6. Resultados y discusión | 41 |
| 6.1. Optimización de las condiciones de reacción | 41 |
| 6.1.2. Disolvente | 42 |

| | | |
|--------|---|----|
| 6.1.3. | Temperatura y presión del sistema | 43 |
| 6.1.4. | Ligante | 44 |
| 6.1.5. | Precursor de Pd | 46 |
| 6.1.6. | Relación de los gases | 47 |
| 6.2. | Generalización de la reacción de alcoxycarbonilación de 1a | 49 |
| 6.3. | Alcoxycarbonilación de los derivados 1b-d | 51 |
| 6.4. | Propuesta del mecanismo de reacción..... | 52 |
| | | |
| 7. | Conclusiones | 57 |
| | | |
| 8. | Bibliografía | 58 |
| | | |
| 9. | Anexos | 66 |

Abreviaturas y formulas

| | |
|------------------------------------|--|
| CO | Monóxido de carbono |
| Nu | Nucleófilo |
| 1,4 NQ | 1,4-naftoquinona |
| MNQ | 2-metoxi-1,4-naftoquinona |
| °C | Grados centígrados |
| MeOH | Metanol |
| DCM | Diclorometano |
| PhMe | Tolueno |
| THF | Tetrahidrofurano |
| CHCl ₃ | Cloroformo |
| psi | Libra por pulgada cuadrada |
| L | Ligante |
| P(Ph) ₃ | Trifenilfosfina |
| P(Cy) ₃ | Triciclohexilfosfina |
| dppb | 1,4-bis(difenilfosfina)butano |
| dppp | 1,3-bis(difenilfosfina)propano |
| dppe | 1,2-bis(difenilfosfina)etano |
| dppBz | 1,2-bis(difenilfosfina)benceno |
| Xantphos | 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno |
| dppf | 2,4-bis(difenilfosfina)ferroceno |
| Pd(OAc) ₂ | Acetato de paladio (II) |
| PdCl ₂ | Cloruro de paladio (II) |
| PdBr ₂ | Bromuro de paladio (II) |
| PdI ₂ | Yoduro de paladio (II) |
| Pd ₂ (dba) ₃ | Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) |
| <i>l</i> | Lineal |
| <i>r</i> | Ramificado |
| DMF | Dimetilformamida |
| eq | Equivalentes |
| K ₂ CO ₃ | Carbonato de potasio |
| EM-AR | Espectrometría de masas de alta resolución |
| m/z | Relación masa/carga |
| g | Gramo |
| h | hora |
| IR | Espectroscopía de infrarrojo |
| mL | Mililitros |
| MHz | Mega Hertz |
| p.f. | Punto de fusión |
| H ₂ | Hidrógeno molecular |
| RMN | Resonancia magnética nuclear |
| <i>v</i> | Vibración |

1. Introducción

El desarrollo de metodologías quimio- y regioselectivas para la obtención de moléculas específicas representa un reto para la química actual, debido a ello, existen distintas herramientas para llevar a cabo procesos de forma eficiente. Una de estas es la química mediada por metales de transición, la cual se ha convertido en un pilar de la química orgánica moderna, unificando así la química inorgánica y la orgánica.

Las reacciones de carbonilación de alquenos (sección 2.2., fig. 10.) catalizadas por metales de transición que utilizan monóxido de carbono como bloque de construcción constituyen una base fundamental en la industria química actual y son procesos que en su mayoría se llevan a cabo empleando catálisis homogénea, debido a que se genera una alta especificidad en la obtención de productos en química fina y a granel de alto valor agregado¹. A pesar del tremendo progreso en este tipo de transformaciones, el desarrollo de sistemas catalíticos para mejorar su actividad y ampliar la gama de materias primas sigue siendo esencial para nuevas aplicaciones prácticas^{2,3}.

La alcoxicarbonilación es un método importante para la conversión de compuestos insaturados a sus ésteres correspondientes, empleando CO (monóxido de carbono) y alcoholes ampliamente disponibles ⁴ (sección 2.2.2., fig. 11.). Este proceso es atractivo debido a que el CO representa un bloque de construcción C1 económico y la adición de un nucleófilo (Nu = halógeno, CN, OH, NR₂, etc.) en los enlaces múltiples carbono-carbono es una de las transformaciones más deseadas en síntesis orgánica⁵.

Uno de los retos en este tipo de transformaciones catalíticas es encontrar sistemas de reacción promovidas por catalizadores eficientes en función de la conversión y la selectividad, debido a que las múltiples variables a controlar (disolvente, temperatura, presión del sistema, ligante, precursor de paladio, etc.) pueden afectar la eficiencia del sistema.

Es nuestro interés, explorar la alcoxicarbonilación regioselectiva de derivados de 3-alil-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas, debido a: (i) se considera que es un sistema interesante, ya que en la estructura del sustrato está presente una zona nucleofílica, la cual podría competir con el alcohol utilizado (nucleófilo externo) y dirigir la selectividad de la reacción hacia un éster cíclico, (ii) además, bajo condiciones de gas de síntesis (CO:H₂) se puede presentar competencia con procesos de hidroformilación, hidrogenación y alcoxicarbonilación intramolecular, donde la selección de las condiciones de reacción adecuadas nos permitirán controlar la regioselectividad del sistema propuesto, (iii) los productos de reacción propuestos podrían poseer propiedades biológicas interesantes, debido a la presencia de un grupo farmacóforo como lo es la 1,4-naftoquinona⁶ (fig. 1).

2. Antecedentes

En esta sección se abordan dos apartados, el primero menciona las características de las naftoquinonas, su importancia y la relevancia de los ésteres derivados de las 1,4-naftoquinonas, debido a que la reacción de estudio (alcoxicarbonilación) genera este tipo de compuestos. En la segunda parte, se toca la carbonilación, puntualizando la alcoxicarbonilación y los posibles mecanismos de reacción por los cuales se lleva a cabo dicho proceso.

2.1. Naftoquinonas

Las naftoquinonas tienen como característica estructural poseer dos grupos carbonilo en las posiciones 1,4 y con menor frecuencia en 1,2 ó 1,3 en el anillo del naftaleno, de donde deriva su nombre común⁷ (fig. 1). Además, hacen parte de un grupo de compuestos denominados quinonas, las cuales tienen una gran importancia, debido a que los programas de cribado masivo de productos naturales del Instituto Nacional del Cáncer han identificado la fracción quinona como un elemento farmacofórico importante para la actividad citotóxica⁸.

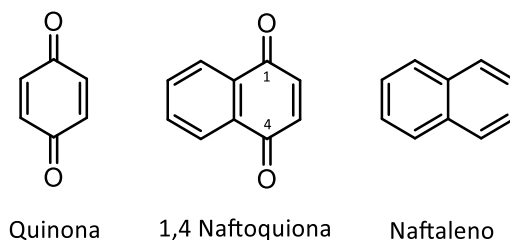


Figura 1. Estructuras de Quinona, Naftaleno y 1,4 Naftoquinona

La estructura 1,4-naftoquinona (1,4 NQ) se encuentra en un gran número de compuestos de origen natural y sintético, y está asociada con diversas propiedades biológicas⁹, generalmente, la actividad biológica de las naftoquinonas se ha relacionado con sus propiedades de oxidación-reducción y ácido-base, lo que hace al esqueleto 1,4-naftoquinona una unidad farmacofórica importante.

La presencia de dos grupos carbonilo conjugados en posición C-1 y C-4 es la principal responsable de la relevancia biológica de este sistema. Su actividad biológica también se relaciona con su capacidad para formar distintos tipos de interacciones (enlaces H, de Van der Waals, π - π , transferencia de carga, etc.) con las biomoléculas que interactúan¹⁰.

Como se mencionó previamente, buena parte de la actividad biológica que presentan las naftoquinonas se ha explicado con base a su capacidad de aceptar uno o dos electrones (propiedades de oxidación-reducción) para formar su correspondiente radical anión ó dianión (fig. 2) y a sus propiedades ácido-base. Estas propiedades dependen directamente de su estructura química y de la naturaleza electrónica de los grupos que sustituyen el núcleo naftoquinona¹¹.

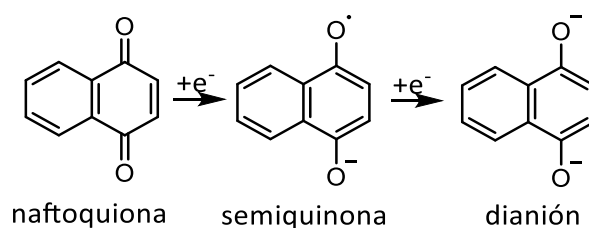


Figura 2. Propiedades de oxido-reducción de la 1,4 NQ

Las quinonas y en este caso particular, las 1,4-naftoquinonas que tienen una naturaleza redox activa, juegan un papel crucial en la transferencia de electrones en los sistemas biológicos y la ciencia de los materiales¹². Debido a que se ha demostrado que la vitamina K1 (fig. 3), un derivado de la 1,4-naftoquinona se comporta como un mediador de electrones en la cascada de procesos rápidos de transferencia de electrones que ocurren en el centro de las reacciones fotoquímicas durante la fotosíntesis¹³. Gracias a esta propiedad se ha empleado derivados naturales de naftoquinonas como materiales de cátodo (electrodos orgánicos) eficientes para baterías de iones de litio (LIB), generando así sistemas prometedores de almacenamiento de energía de manera ecológica¹⁴.

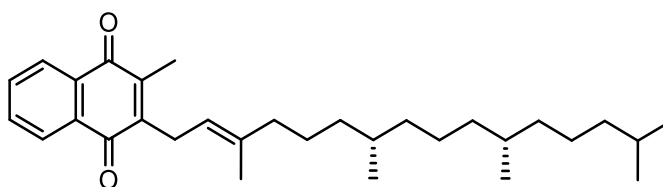


Figura 3. Estructura de la vitamina K1

Uno de los derivados más simples de la 1,4-naftoquina es la 2-metoxi-1,4-naftoquinona (MNQ), la cual es un compuesto de origen natural que posee propiedades anticancerígenas¹⁵, antimetastásicas¹⁶ y antibacterianas¹⁷ (fig. 4). Además, la MNQ tiene propiedades antifúngicas, permitiendo el control de enfermedades poscosecha¹⁸.

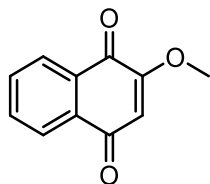


Figura 4. Estructura de la MNQ

Las propiedades redox, sumado a la diversidad estructural de las naftoquinonas ha permitido que este tipo de compuesto sea de gran interés para diferentes campos de la ciencia y la tecnología. Sin embargo, la relevancia biológica de la 1,4-naftoquinona ha potenciado el estudio de este tipo de moléculas en procesos biológicos, lo cual ha permitido determinar que su naturaleza activa depende del ciclo redox de la quinona, que produce "especies reactivas de oxígeno" (ROS), así como reacciones de arilación¹⁹ o mediante la formación de aductos con macromoléculas tales como el ADN y proteínas²⁰⁻²². También los sustituyentes del anillo farmacóforo de la 1,4-naftoquinona puede interaccionar con la membrana celular microbiana, en función de la lipofilia de los sustituyentes, ó bien con ácidos nucleicos mediante la intercalación de su parte 1,4-naftoquinona entre los pares de bases de la doble hélice del ADN, con la consecuente inhibición en la replicación y transcripción⁷.

Los heterociclos que contienen el esqueleto de la 1,4-naftoquinona (unidad farmacofórica) representan una clase importante de compuestos con actividad biológica, destacándose como agentes antiparasitarios, antibacterianos, insecticidas, antiinflamatorias, antifúngicos y anticancerígenos^{7,23}. Por ejemplo (fig. 5), la alcanina, la shikonina y la doxorubicina son agentes quimioterapéuticos (antineoplásico) bien conocidos¹⁰, la vitamina K, que juega un papel muy importante en la regulación de la coagulación sanguínea, el metabolismo óseo y la biología vascular²⁴. La mitoxantrona es un fármaco antitumoral que ha demostrado tener una notable actividad anticancerígena, especialmente para el cáncer de mama humano, el linfoma no Hodgkin, leucemia y en tumores epiteliales²⁵. La alkanina²⁶ y shikonina²⁷ son altamente activos contra las cepas bacterianas Gram-positivas, mientras que inactivo contra cepas bacterianas Gram-negativas.

La plumbagina exhibe gran actividad biológica, que incluye actividades antioxidantes, antiinflamatorias, anticancerígenas, antibacterianas y antifúngicas²⁸. Existen un sinnúmero de moléculas de origen vegetal y sintético que presentan actividades biológicas, aquí solo mencionamos algunos ejemplos aleatorios, con el fin de mostrar la importancia de este tipo de unidad estructural.

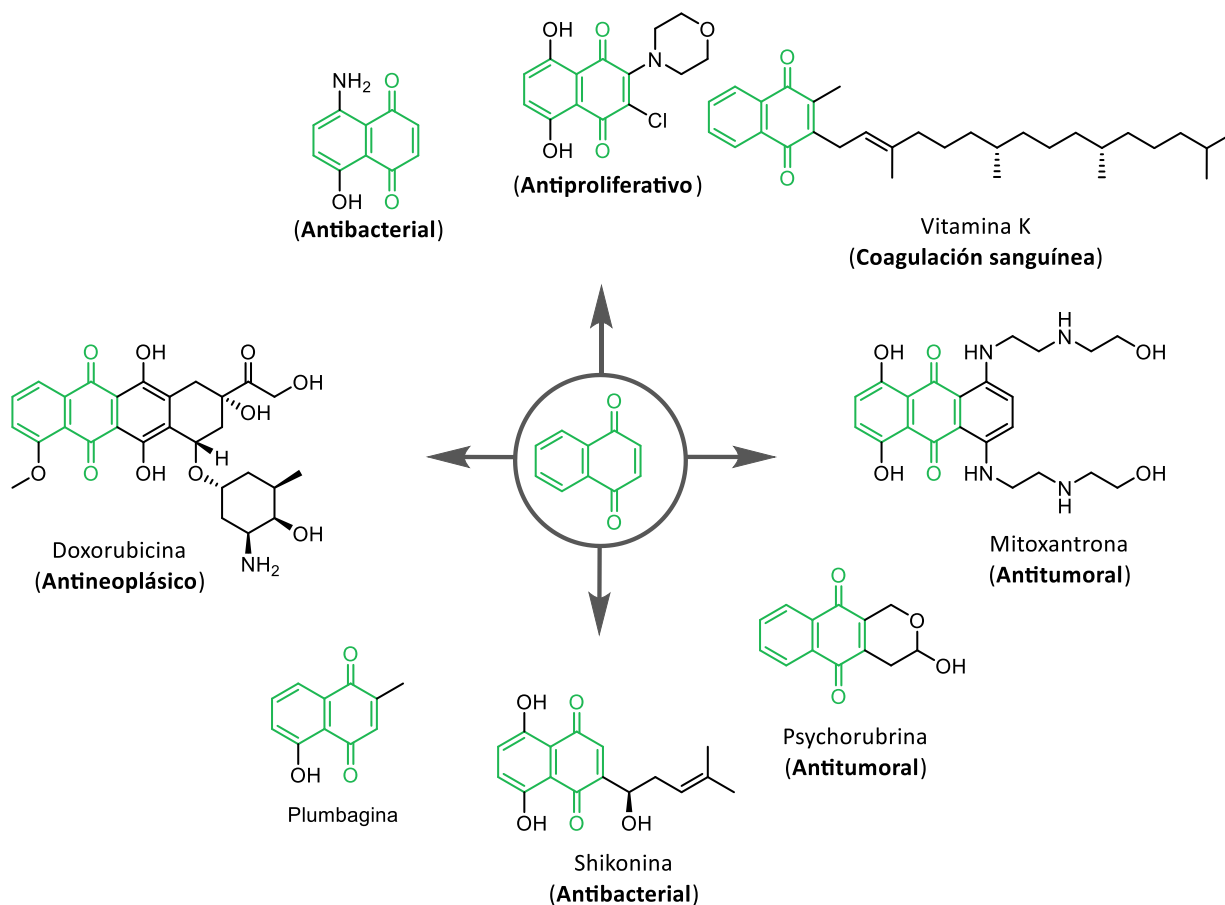


Figura 5. Derivados de naftoquinonas que presentan diferentes actividades biológicas.

2.1.2. Ésteres de naftoquinonas

Se ha demostrado que la unión de una variedad de grupos funcionales, como aminas²⁹, ésteres³⁰ y sulfonamidas³¹, al sistema 1,4-naftoquinona mejora su actividad anticancerígena, es decir, la actividad biológica que muestran este tipo de compuestos y sus derivados se puede modular por los grupos que sustituyen el anillo farmacóforo 1,4-naftoquinona⁷.

Lo anterior, promueve la identificación, caracterización y síntesis química de nuevos compuestos, representando así, una alternativa de enorme potencial en el diseño de nuevas moléculas con actividad farmacológica⁷, lo que hace que la funcionalización de las 1,4-naftoquinonas sea un nicho de oportunidades.

Algunos ésteres de origen natural derivados del núcleo 1,4 naftoquinona se muestran en la figura 6. Los compuestos **1**, **2**, **3** y **4** mostraron actividad inhibitoria de la acetilcolinesterasa y citotoxicidad contra las líneas celulares KB (cáncer de cavidad oral) y MCF-7 (cáncer de mama)³². La Rinacantina-C es uno de los

principales ésteres de naftoquinona aislados de *Rhinacanthus nasutus*. Este compuesto tiene propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas, analgésicas, antialérgicas, antifúngicas, antidiabéticas y neuroprotectoras, además es no cancerígeno, no tóxico y no mutagénico³³. Se han aislado estructuras un poco más complejas como dímeros de isovalerilalcanina y de β -acetoxi-isovalerilalcanina, dichos compuestos mostraron una actividad leve a moderada contra dos líneas celulares (cáncer de pulmón humano A549 y células epiteliales bronquiales humanas BEAS-2B) con valores de IC₅₀ que oscilaban entre 1,102 y 18,210 μ M³⁴.

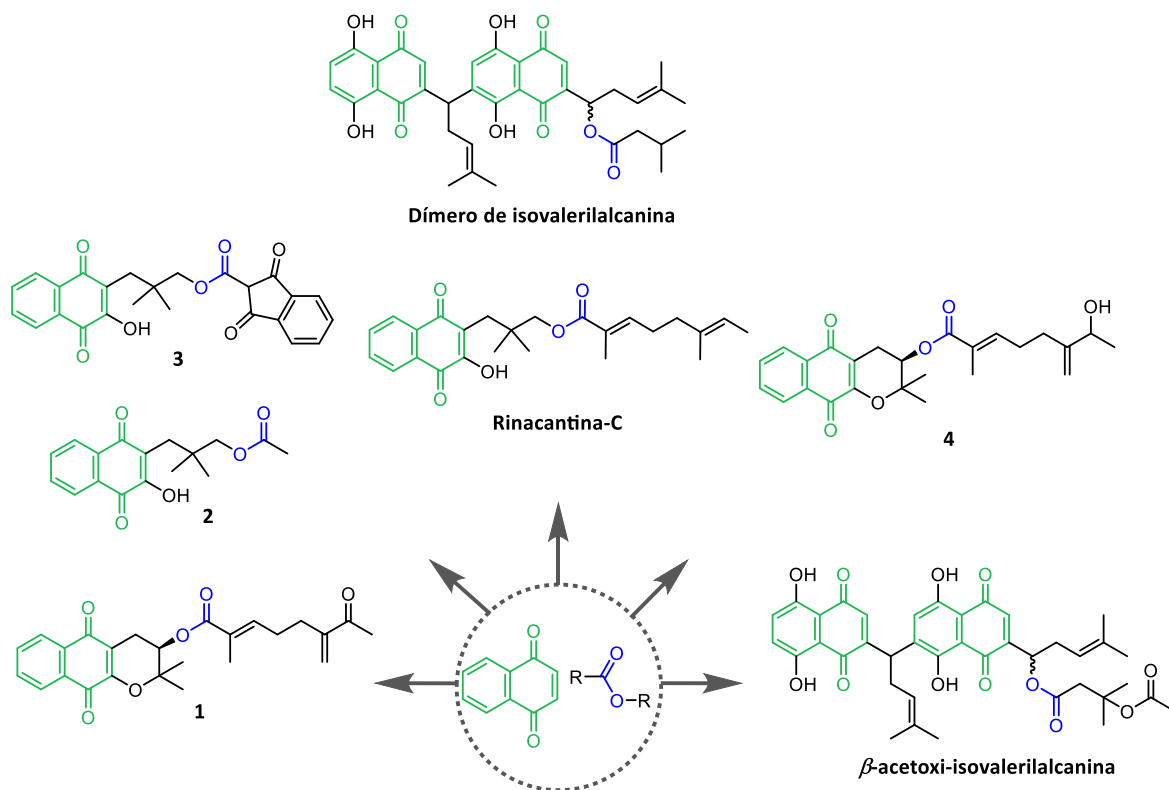


Figura 6. Ésteres de naftoquinona de origen natural

Además de los derivados naturales de la 1,4 naftoquinona, se han desarrollado rutas de síntesis para la generación de nuevos compuestos, por ejemplo, reportaron la síntesis de diecisiete ésteres alifáticos de naftoquinona, empleando diez pasos de reacción, a partir del ácido 1-hidroxi-2-naftoico (fig. 7) con un rendimiento total del 16 al 21 % y evaluaron su actividad anticancerígena frente a las células KB, encontrando que los compuestos con un α -metilo en la cadena alifática respecto al carbonilo, poseían una actividad anticancerígena mucho más fuerte que los derivados con cadenas lineales, mientras que los ésteres aromáticos de naftoquinona mostraron la mayor actividad³⁵, lo anterior demuestra que la combinación de dicho grupo funcional al núcleo farmacológico, permite obtener

compuestos con actividad biológica, también se observa que la ruta de síntesis para la obtención de este tipo de compuestos es muy complicada.

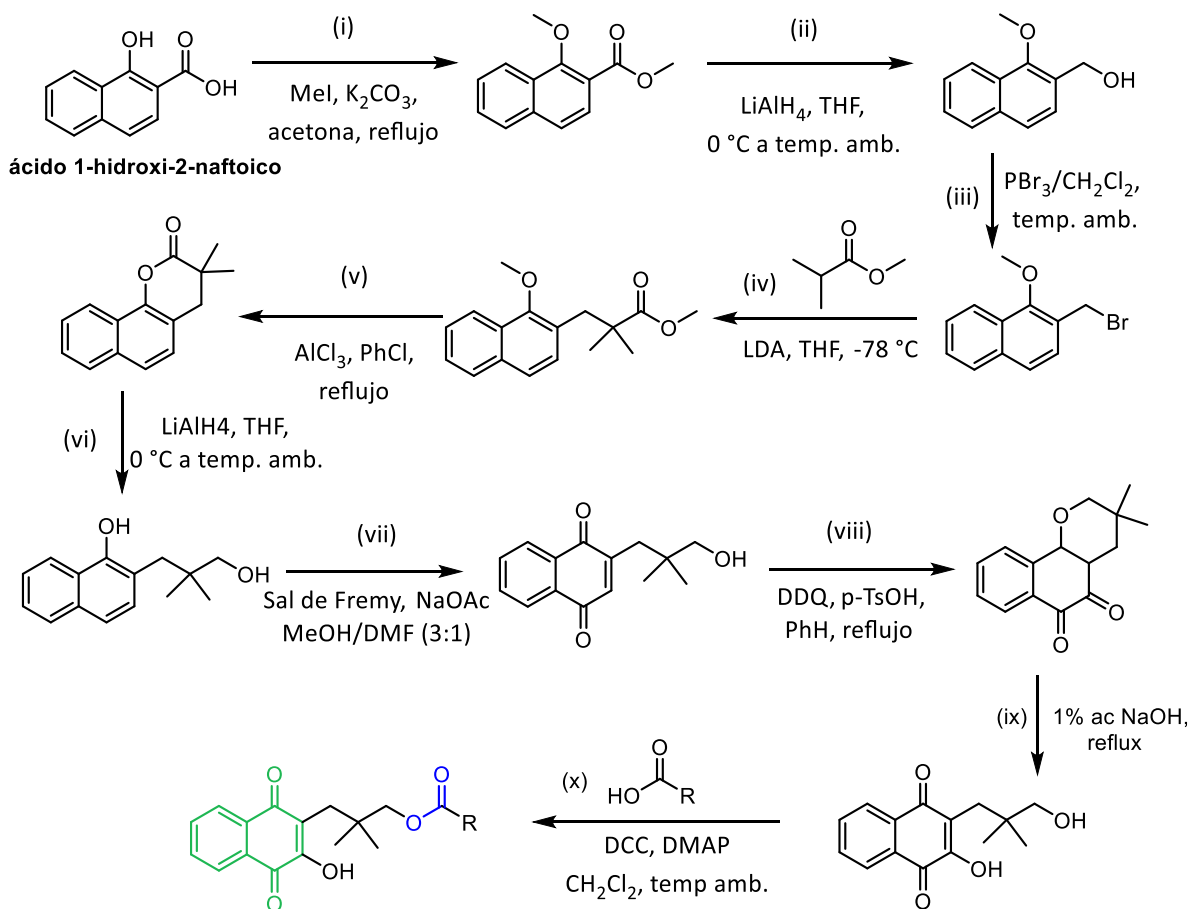


Figura 7. Ruta sintética de ésteres de 1,4-naftoquinona³⁵

También se han reportado derivados de ésteres de 1,4-naftoquinona más simples, estructuralmente hablando (fig. 8). Los rendimientos aislados para estos compuestos son bajos (15 y 18%), sin embargo, estos derivados presentaron actividad anticancerígena en tres líneas celulares; colo205 (adenocarcinoma de colon), T47D (carcinoma ductal de mama) y K562 (leucemia mielógena crónica), asimismo, identificaron que cambios de grupos funcionales en las estructuras químicas, tienen una gran repercusión en la actividad biológica, debido a que la sustitución del grupo 2-metoxi por 2-metoxicarbonil (éster), aumenta la electrofilia del nuevo derivado de naftoquinona hacia la sustitución del ADN y lo hace más activo en este tipo de líneas celulares⁹, además, la presencia del hidroxilo en el anillo aromático, aumenta la actividad anticancerígena, lo que demuestra la importancia de dicho grupo.

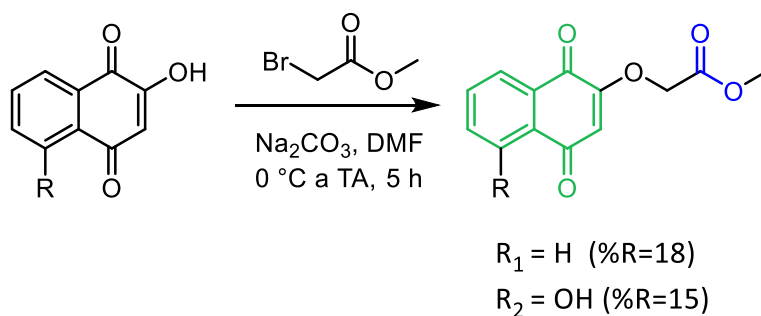


Figura 8. Síntesis de los derivados de la 1,4 NQ con sustitución en el anillo aromático

2.2. Carbonilación

El término carbonilación hace referencia a un gran número de reacciones estrechamente relacionadas, las cuales tienen en común, la incorporación de un grupo carbonilo (C=O) en un sustrato mediante la inserción de monóxido de carbono (CO) en un enlace existente, por ejemplo, C–X (X: Cl, Br, I), o por la adición de CO a compuestos insaturados, como alquinos o alquenos en presencia de nucleófilos (Nu)³⁶.

El CO se utiliza como una fuente de C1 económica y fácilmente disponible para todo tipo de reacciones de carbonilación³⁷, lo que lo convierte en uno de los gases diatómicos más importantes, aunque su toxicidad y propiedades físicas (forma gaseosa, inflamabilidad) lo hacen menos conveniente para manipular y transportar³⁷.

El CO como fuente del grupo carbonilo el cual se puede incorporar en un sinnúmero de moléculas es un concepto muy atractivo, por lo que la activación de CO es clave para las reacciones de carbonilación. Desde el punto de vista de los intermediarios de reacción, la carbonilación se pueden dividir en cuatro categorías³⁸ (fig. 9):

- Carbonilación mediada por metales de transición a través de la coordinación de CO a metales de transición seguida de inserción migratoria de CO en enlaces organometálicos.
- Carbonilación catiónica iniciada por ácidos fuertes a través de la intermediación de cationes acilo.
- Carbonilación aniónica a través de la adición directa de bases fuertes al CO para formar especies de acil-aniones altamente reactivas.
- Carbonilación de radicales libres por medio de radicales acilo generados de la captura de CO por radicales libres orgánicos.

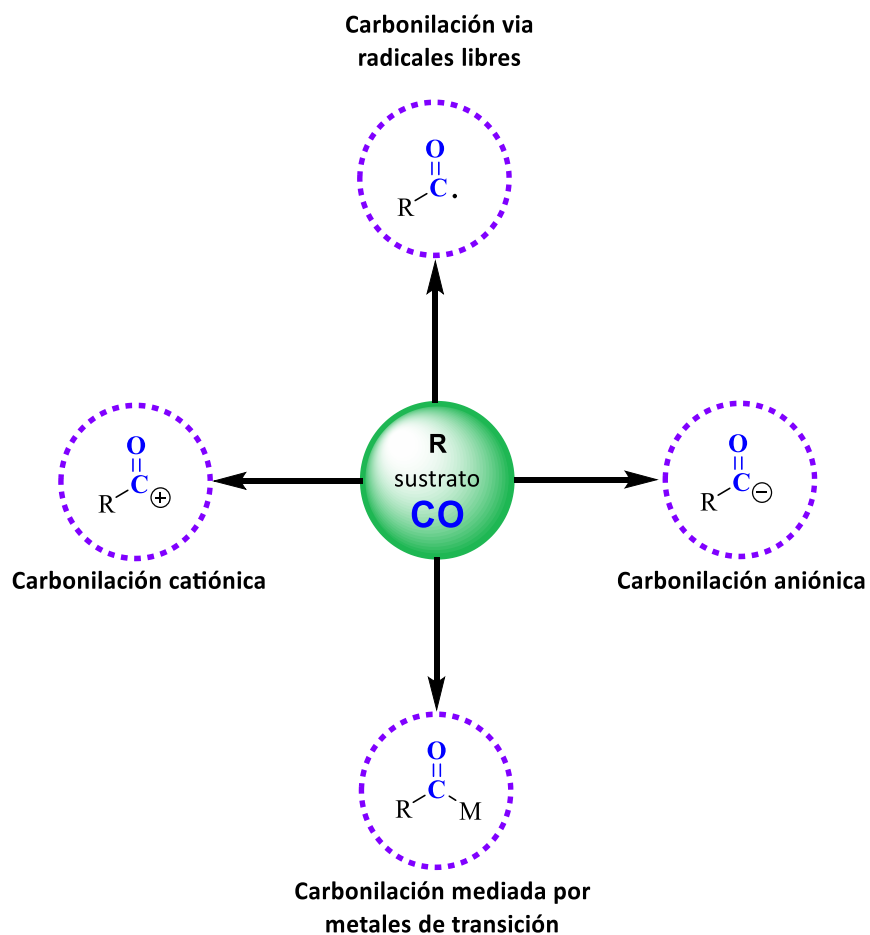


Figura 9. Estrategias para las reacciones de carbonilación³⁸.

Las reacciones de carbonilación catalizadas por metales de transición son una herramienta útil para la preparación de productos en química fina y a granel. Además, es una metodología muy eficiente para la adición de diferentes nucleófilos (Nu=halógeno, CN, OH, NR₂, etc.) a enlaces múltiples carbono-carbono (fig. 10), lo que la convierte en una herramienta muy útil y eficaz en síntesis orgánica³⁹, debido a que se pueden producir de manera eficiente diferentes ácidos, ésteres, amidas lineales o ramificados, producto de la incorporación de monóxido de carbono⁴⁰.

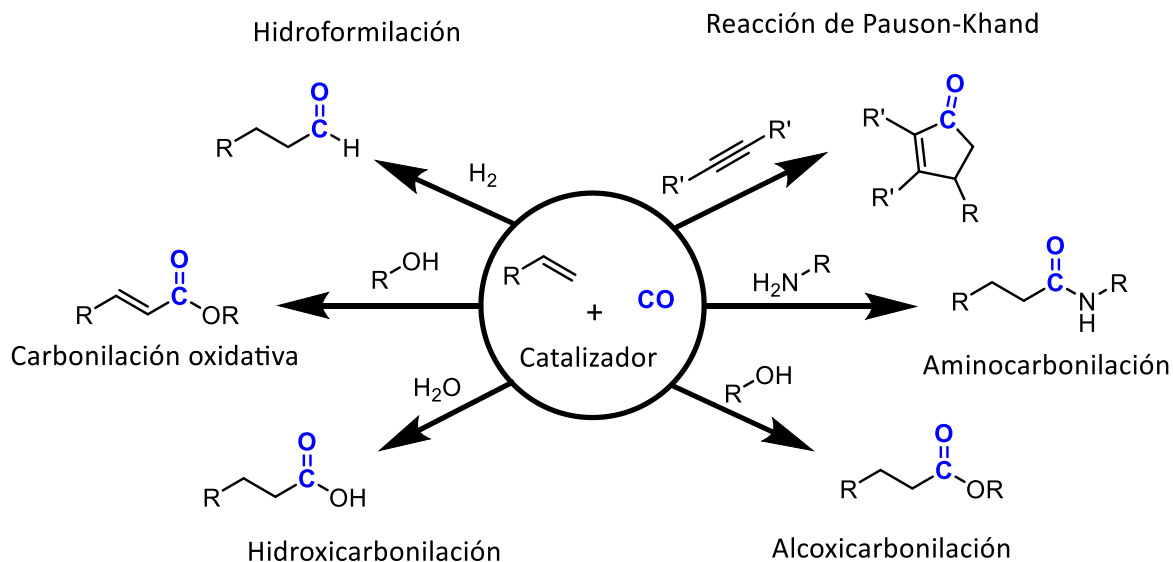


Figura 10. Reacciones de carbonilación en olefinas⁴¹

(por cuestiones de simplicidad en el grafico se muestra el producto de carbonilación en la posición terminal de la olefina)

En general, las reacciones de carbonilación de alquenos, constituyen uno de los procesos más importantes con respecto a la producción a gran escala^{6,42-44}. En este contexto, la carbonilación directa de alquenos para dar aldehídos (hidroformilación, ~10 millones de toneladas por año)⁴⁵ y ésteres (alcoxicarbonilación, multimillones de toneladas por año) son dos transformaciones claves para la industria química^{1,46} y a pesar de más de 80 años de catálisis de carbonilación, esta área continúa proporcionando importantes preguntas y desafíos para la investigación³⁷, por lo que se explora ampliamente en laboratorios académicos e industriales en una variedad de transformaciones que incluyen carbonilación de olefinas, alquinos, derivados alílicos, haluros de arilo, etc. Ya que los productos obtenidos son importantes intermediarios, bloques de construcción y moléculas funcionales en síntesis orgánica, sistemas biológicos y la industria química⁴.

2.2.2. Alcoxicarbonilación

Las carbonilaciones catalíticas de compuestos insaturados se conocen desde el trabajo pionero de Walter Reppe en BASF, quien informó sobre la reacción de acetileno, monóxido de carbono y agua para formar ácido acrílico, usando $[\text{Ni}(\text{CO})_4]$ como catalizador⁴⁷. Desde entonces, este tipo de procesos se han convertido en una herramienta útil para la preparación de una gran variedad de productos químicos, así como bloques de construcción para síntesis orgánica.

La alcoxicarbonilación, también llamada hidroesterificación, hidroalcoxicarbonilación o hidrocarbaldcoxilación, representan un método directo para la conversión de olefinas, CO y alcoholes en los ésteres correspondientes⁴ (fig. 11), además, son procesos populares en investigaciones académicas debido a la conveniente purificación del producto en comparación con las hidroxycarbonilaciones⁴⁰.

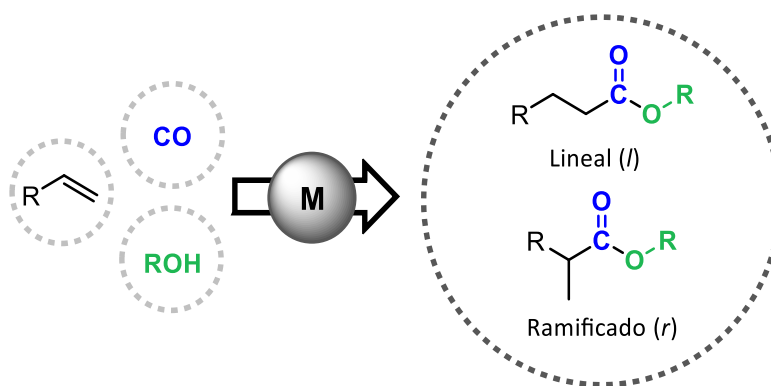


Figura 11. Alcoxicarbonilación de olefinas terminales

Las reacciones de alcoxicarbonilación representan un tipo fundamental de metodologías de carbonilación y constituyen una de las aplicaciones industriales más importantes de la catálisis homogénea⁵, debido a que las rutas catalíticas son una alternativa más segura y selectiva a los métodos convencionales que involucran síntesis orgánicas estequiométricas que conducen a cantidades considerables de subproductos y residuos⁴⁸.

Los ésteres son uno de los grupos funcionales más importantes y se encuentran ampliamente en productos naturales, farmacéuticos, colorantes, materiales avanzados y agroquímicos^{49,50}. En este contexto, desde su descubrimiento temprano^{51,52}, la alcoxicarbonilación de enlaces insaturados catalizada por metales de transición ha recibido un intenso interés de investigación, proporcionando uno de los métodos más eficientes para la construcción de estos compuestos⁴. Muchos complejos de metales de transición, incluidos los de paladio⁴, rodio⁵³, cobalto⁵⁴, rutenio⁵⁵ y platino⁵⁶, se han usado para facilitar este tipo de transformación.

Originalmente se emplearon catalizadores a base de níquel, como se describe en el trabajo seminal de Reppe y Vetter⁵⁷. Sin embargo, hoy en día los catalizadores de paladio se utilizan generalmente para esta transformación porque funcionan en condiciones más suaves y permiten un alcance de sustrato más amplio, además proporcionan una mayor actividad y selectividad⁵⁸.

Hasta ahora, la gran mayoría de las alcoxicarbonilaciones catalíticas emplean CO como fuente del grupo carbonilo³⁷ y gracias a la versatilidad de este proceso, se han

desarrollado diferentes estrategias de síntesis utilizando una diversidad de compuestos insaturados como alenos, alquenos, alquinos, eninos y carbonatos de enino⁵⁹.

2.2.3. Mecanismos de reacción

La alcoxicarbonilación de alquenos con sistemas de paladio⁶⁰ se ha estudiado con mucho detalle y se han propuesto dos rutas por las cuales se puede llevar a cabo el proceso⁶¹, una involucra la formación de una especie de hidruro de paladio⁶² $[L_nPd-H]$ (fig. 12, mecanismo A) y la otra, una especie alcoxicarbonil-paladio⁶³ $[Pd-COOR]$ (fig. 13, mecanismo B).

Que se lleve a cabo uno u otro proceso depende del sistema catalítico, aditivos, condiciones de reacción, entre otras variables⁴⁰.

En el mecanismo A, el alqueno se inserta **(a)** en un enlace paladio-hidruro **(i)** para formar un intermediario de alquil-paladio **(ii)**. La inserción migratoria subsiguiente de CO **(b)** en el enlace organometálico produce el correspondiente complejo de acil-paladio **(iii)**. La alcoholólisis **(c)** de las especies de acil-metal regenera el hidruro de paladio **(i)** y produce el éster correspondiente **(iv)**.

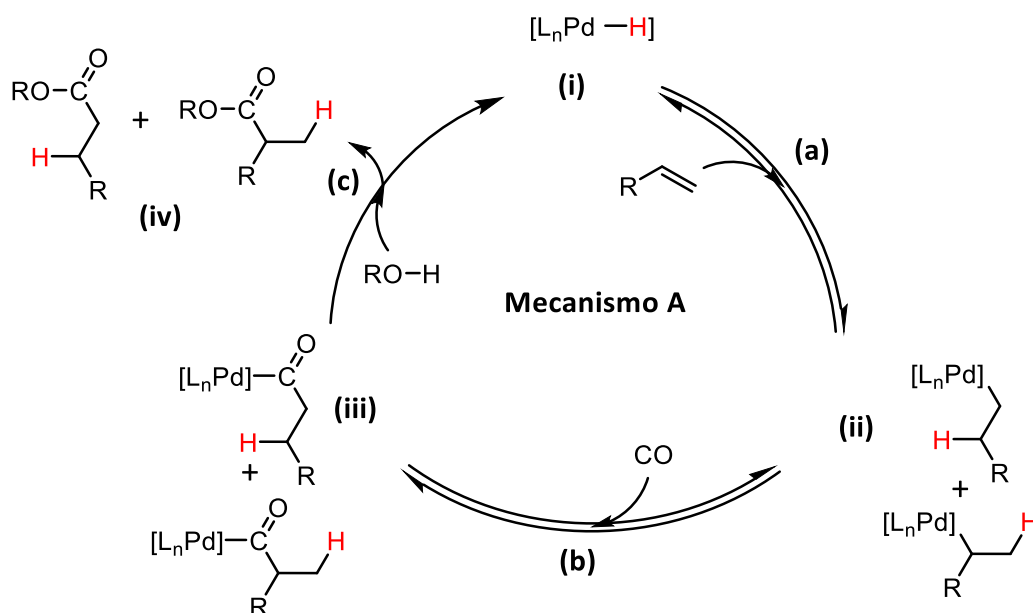


Figura 12. Mecanismos vía hidruro para la hidroesterificación de alquenos catalizada por paladio.

En el mecanismo B, la reacción comienza con la inserción del alqueno en el enlace paladio-carbono **(d)** de un intermediario alcoxycarbonil-paladio **(v)**. La alcoholisis **(e)** del complejo de alquil-paladio obtenido **(vi)** produce el éster deseado **(iv)** y el correspondiente complejo de alcoxi-metal **(vii)**. Finalmente, el complejo alcoxycarbonil-paladio se recicla mediante la inserción de CO en el enlace Pd-OR **(f)**.

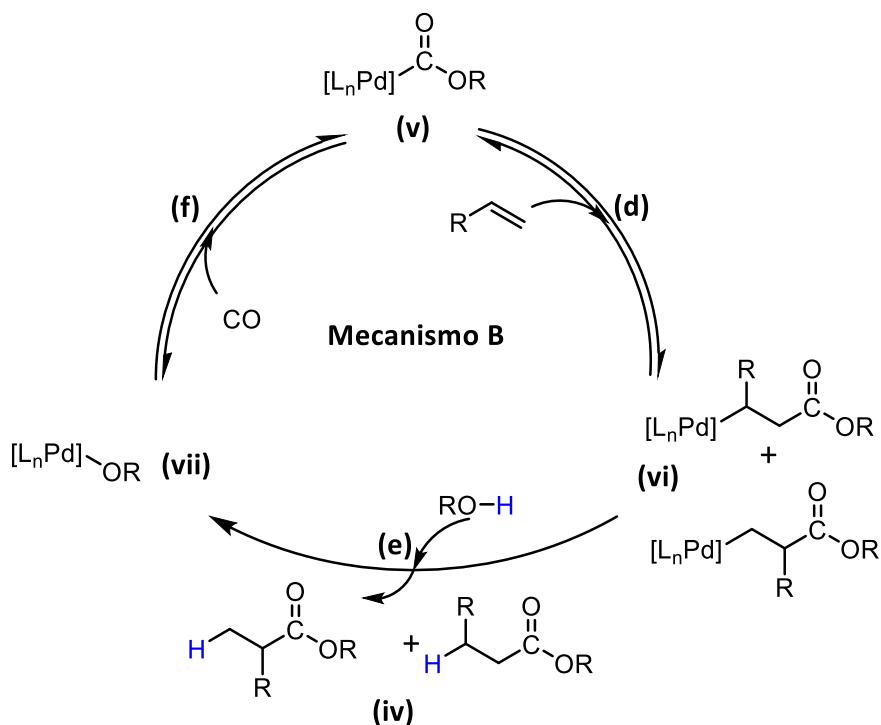


Figura 13. Mecanismos vía alcoxycarbonil-paladio para la hidroesterificación de alquenos catalizada por paladio.

En los mecanismos A y B, se puede obtener el éster lineal y ramificado **(iv)**, en la ruta A depende de donde se inserte el hidruro metálico y en la ruta B de donde se inserte el alcoxycarbonil-paladio, la regioselectividad depende del sistema catalítico desarrollado.

En general, el mecanismo que involucra especies de hidruro metálico es más aceptado y común que la ruta de alcoxycarbonil-metal para la alcoxycarbonilación de alquenos con sistemas de paladio⁶⁰, esto se debe a que generalmente se utilizan ácidos⁶⁴ o hidrógeno molecular⁵⁹ como fuente de hidrógeno en este tipo de sistemas catalíticos.

El progreso de la carbonilación de alquenos no activados se ha impulsado principalmente por el desarrollo de ligantes fosfinicos, debido a que se puede modular la regioselectividad de los sistemas en función de las características estructurales y electrónicas, lo anterior generó sistemas catalíticos eficientes y

altamente selectivos para hidroformilaciones y alcoxicarbonilaciones de alquenos alifáticos, que también se aplican en la industria^{3,65,66}.

En los procesos de carbonilación de alquenos se añaden muchos componentes, como lo son, precursor de Pd, ligante, ácido (donador de H), co-aditivo (ácido de Lewis), nucleófilo y disolvente⁶⁴ (fig. 14). Esto con el fin de generar sistemas altamente selectivos y eficientes.



Figura 14. Carbonilación de alquenos.

Para controlar la actividad y selectividad de los respectivos sistemas catalíticos se han diseñado una variedad de ligantes fosfínicos. Entre los numerosos sistemas catalíticos desarrollados para la alcoxicarbonilación de alquenos, la aplicación de precursores de Pd(0) o Pd(II) en combinación con ligantes voluminosos mono y bidentados permite obtener metodologías eficientes. Por ejemplo, un sistema catalítico tipo PdX_2/N -fenilpirrol fosfina (PdCl_2/L') resultó ser eficiente y regioselectivo en la obtención del respectivo éster ramificado⁵ (fig. 15). Para la obtención del éster lineal, el empleo de un ligante con grupos estéricamente impedidos (ter-butilo y piridina) ofrece buena actividad y selectividad². En los ejemplos anteriores podemos observar que los sistemas de reacción se pueden modular, ya que las condiciones de reacción influyen considerablemente.

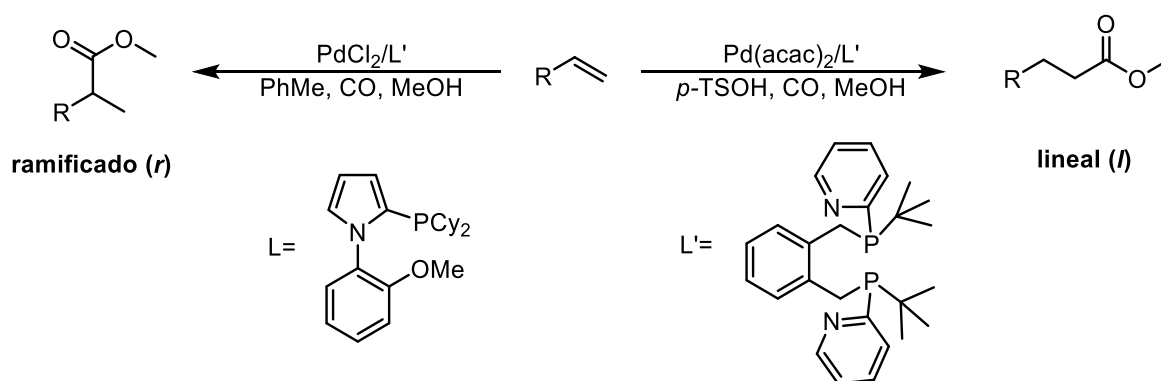


Figura 15. Control de la regioselectividad en la alcoxicarbonilación de alquenos terminales

Asimismo, se informó una síntesis simple y regioselectiva de fenoxi ésteres y feniltio ésteres. Los productos se obtienen por alcoxicarbonilación selectiva catalizada por $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 1,4-bis(difenilfifino)butano (dppb) y gas de síntesis (CO/H_2) en cloroformo/alcohol (fig. 16). Esta metodología proporciona productos con buen rendimiento, excelente selectividad lineal y sin la necesidad de utilizar aditivos⁵⁹, al emplearse hidrógeno molecular como fuente de hidruro en el sistema de reacción.

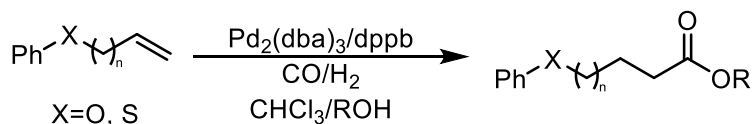


Figura 16. Alcoxicarbonilación de fenoxi ésteres

La reacción de alcoxicarbonilación de alquenos está conceptualmente definida y se conocen sus tendencias en cuanto a la reactividad, sin embargo, la reacción no está generalizada para todos los sustratos, ya que los sistemas de reacción suelen ser muy específicos para una familia de compuestos orgánicos. Lo anterior genera oportunidades para seguir desarrollando sistemas de reacción activos y selectivos. En nuestro caso, tenemos interés en generar ésteres derivados de naftoquinonas empleando como herramienta la alcoxicarbonilación de compuestos insaturados mediada por paladio.

3. Hipótesis

En virtud de la actividad catalítica en la reacción de alcoxicarbonilación de olefinas presentada por el paladio y el control de la regioselectividad ejercida por los ligantes fosfínicos que forman parte del precursor catalítico, se podría esperar que: La actividad y regioselectividad de la alcoxicarbonilación de los derivados alílicos de la 1,4-naftoquinona (1,4 NQ) se pudiese modular en función del precursor de Pd, ligante y condiciones de reacción, de tal forma que se desarrolle un sistema de reacción eficiente y regioselectivo para la obtención de ésteres derivados de la 1,4 NQ.

4. Objetivos

4.1. Objetivo General

Sintetizar ésteres lineales a partir de 3-alil-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas mediante una reacción de alcoxicarbonilación intermolecular catalizada por paladio en presencia de ligantes fosfínicos.

4.2. Objetivos específicos

- Realizar la síntesis del sustrato 3-alil-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (**1a**) para llevar a cabo la optimización de la reacción de alcoxicarbonilación utilizando diferentes fuentes de paladio, ligantes mono y bidentados, disolventes, presión y relación de gases (CO/H₂).
- Sintetizar y caracterizar derivados de 3-alil-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas.
- Llevar a cabo la generalización de la reacción para la síntesis de ésteres lineales utilizando diferentes derivados de la 3-alil-2-hidroxi-1,4-naftoquinona y alcoholes.
- Realizar una serie de reacciones control para proponer un mecanismo de reacción.

5. Sección experimental

5.1. Información general

Precusores de paladio: Pd(OAc)₂, PdCl₂, PdBr₂, PdI₂, [Pd₂(dba)₃]. Ligantes fosfínicos: P(Ph)₃, P(Cy)₃, dppb, dppp, dppe, dppBz, Xantphos, dppf. Reactivos y materias primas: lawsona, K₂CO₃, bromuro de alilo y disolventes empleados: DCM, DMF, MeOH, ACN, THF, y PhMe. Están disponibles comercialmente y fueron empleados sin purificación previa.

Los derivados alílicos de la **1,4 NQ (1a-1e)** y productos obtenidos (**2a-16a**, **2b-2e**, **2aH y 2aD**) fueron caracterizados mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ¹H y ¹³C en un espectrómetro Bruker Avance III 400 MHz, espectrometría de masas en un espectrómetro Jeol The AccuTOF JMST100LC con la técnica DART, espectroscopía de infrarrojo en un Espectrómetro FT-IR Bruker Tensor 27 y punto de fusión con un tubo capilar abierto en un fusiómetro U MELTEMP equipado con un termómetro digital Fluke 51 II Thermometer.

Las purificaciones realizadas por cromatografía en columna se efectuaron empleando como fase estacionaria sílice gel con malla 230-400 y tamaño de poro promedio de 60 Å y como fase móvil mezclas de acetato de etilo y hexano.

Para las reacciones a alta presión, se empleó un reactor de acero de 45 mL, equipado con una celda de vidrio, una barra de agitación magnética y un manómetro de presión 100-2000 psi.

5.2. Síntesis 3-alil-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas (**1a-d**)^{67,68}

Para la síntesis de **1a-d**, se emplearon dos etapas, como se observa en la figura 17. La primera corresponde a una O-alilación de la respectiva **1,4 NQ** y la segunda concierne una transposición de Claisen, para así obtener los compuestos C-alilados.

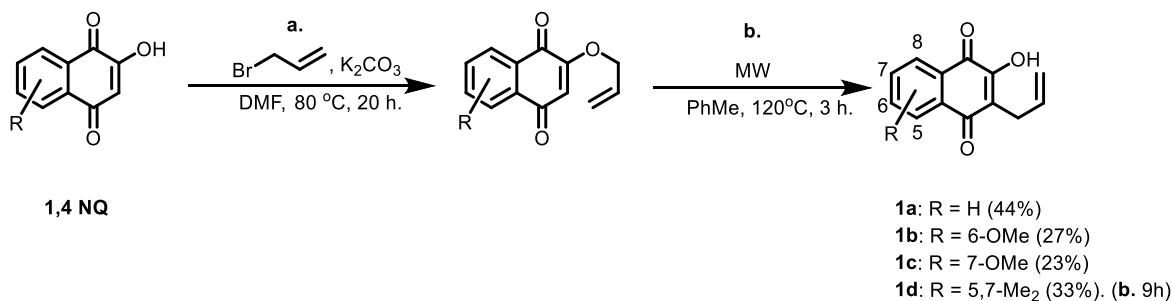


Figura 17. Síntesis del sustrato **1a-d**.

El precursor de **1a** está disponible comercialmente (lawsona). Para la síntesis de los derivados alílicos **1b-d**, los precursores fueron sintetizados a partir de la respectiva α -tetralona⁶⁹ (fig. 18).

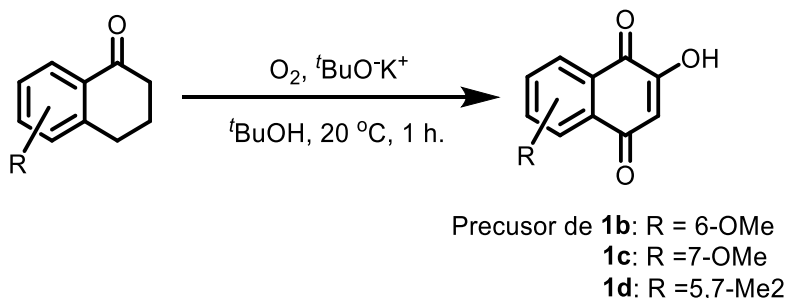
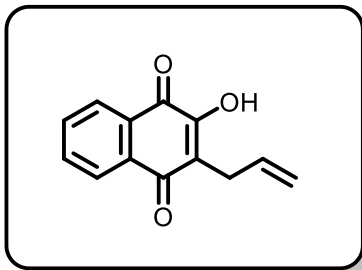


Figura 18. Síntesis de las **1,4 NQ** con sustitución en el anillo aromático

A continuación, se describe el procedimiento general empleando la lawsona como ejemplo.

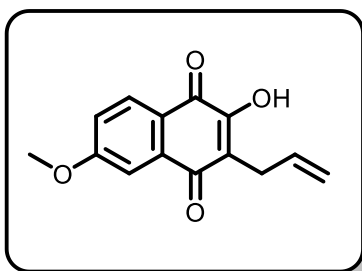
a. O-alilación de la lawsona: Se disolvió 5,75 mmol de lawsona y 5,75 mmol K_2CO_3 en 40 mL de DMF, después de 15 minutos de agitación, se añadieron gota a gota 5 mL de una disolución de Bromuro de alilo (14,4 mmol) en DMF, posteriormente se calentó a 80 °C por 20 h. Una vez terminado el tiempo de reacción, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se realizaron extracciones con DCM (3 x 15 mL) y lavados con agua (3 x 25 mL) y salmuera (3 x 25 mL). La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro, subsiguientemente se filtró y se concentró a vacío. Finalmente, el crudo de reacción se disolvió y filtró por sílica gel, empleando como fase móvil una mezcla de hexano y acetato de etilo, en relación 1:1. Posteriormente se evaporó el exceso de disolvente y se obtuvo un sólido amarillo.

b. Transposición de Claisen: El sólido obtenido se disolvió en PhMe y se sometió a irradiación de microondas por 3 horas a 120 °C. Al término de la reacción, se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. Posteriormente se precipitó el compuesto **1a** empleando DCM y hexano. Finalmente se filtró, se efectuaron lavados con hexano y se secó el sólido empleando vacío.



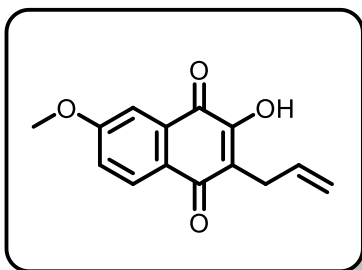
3-alil-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (1a)

Sólido amarillo (44% de rendimiento), p.f. 116-118 °C. **RMN ¹H** (301 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.13 (dd, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.91 (ddt, *J* = 17.1, 10.0, 6.5 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 10.0, 1.4 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 6.5, 1.5 Hz, 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (76 MHz, Cloroformo-*d*) δ 184.36, 181.64, 153.28, 135.13, 133.88, 133.11, 132.99, 129.54, 127.01, 126.30, 121.98, 116.58, 27.64. **EM** (DART): *m/z* 215 [M+1]⁺. **EM-AR** (DART): [M+1]⁺ calculada para C₁₃H₁₁O₃⁺ 215.07082; encontrada: 215.07024. **IR** (ATR, cm⁻¹) ν: 3352 (OH), 1638 (C=O), 1587 (C=O).



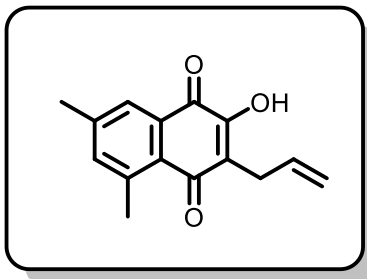
3-alil-2-hidroxi-6-metoxi-1,4-naftoquinona (1b)

Sólido amarillo (27% de rendimiento), p.f. 135-157 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 5.90 (ddt, *J* = 17.1, 10.0, 6.5 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 10.0, 1.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.34 (d, *J* = 6.5, 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 184.33, 180.29, 165.43, 153.62, 135.56, 134.05, 128.96, 122.76, 121.14, 119.25, 116.39, 111.08, 56.14, 27.62. **EM** (DART): *m/z* 245 [M+1]⁺. **EM-AR** (DART): [M+1]⁺ calculada para C₁₄H₁₃O₄⁺ 245.08138; encontrada: 245.08108. **IR** (ATR, cm⁻¹) ν: 3326 (OH), 1646 (C=O), 1587 (C=O).



3-alil-2-hidroxi-7-metoxi-1,4-naftoquinona (1c)

Sólido amarillo (23% de rendimiento), p.f. 116-118 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 5.91 (ddt, *J* = 17.1, 10.0, 6.5 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 10.0, 1.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.35 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 183.80, 181.83, 163.52, 153.06, 134.04, 131.30, 129.31, 126.34, 121.79, 121.02, 116.49, 110.06, 56.07, 27.62. **EM** (DART): *m/z* 245 [M+1]⁺. **EM-AR** (DART): [M+1]⁺ calculada para C₁₄H₁₃O₄⁺ 245.0813; encontrada: 245.08171. **IR** (ATR, cm⁻¹) ν: 3369 (OH), 1641 (C=O), 1590 (C=O).



3-alil-2-hidroxi-5,7-dimetil-1,4-naftoquinona (**1d**)

Sólido amarillo (33% de rendimiento), p.f. 150-152 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 5.91 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 6.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 6.5, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 186.42, 182.26, 151.96, 142.86, 141.86, 140.05, 134.27, 130.88, 127.92, 125.84, 122.82, 116.32, 27.77, 23.11, 21.46. **EM** (DART): *m/z* 243 [M+1]⁺. **EM-AR** (DART): [M+1]⁺ calculada para C₁₅H₁₅O₃⁺ 243.10212; encontrada: 243.10129. **IR** (ATR, cm⁻¹) ν: 3344 (OH), 1633 (C=O), 1599 (C=O).

5.3. Optimización de las condiciones de reacción

Se estudio el efecto del precursor de paladio, ligante, carga de los precursores, presión del sistema (200-600 psi), relación de gases CO:H₂ (1:1-5:1), tiempo y temperatura (90-110 °C), empleando como respuesta la conversión y selectividad. Para el acondicionamiento de la reacción se empleó MeOH como nucleófilo de referencia. El procedimiento general obtenido a partir del estudio de las diferentes variables se describe a continuación:

En un reactor de alta presión de 45 mL equipado con una celda de vidrio y una barra de agitación magnética, se agregaron 0.14 mmol de 3-alil-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (**1a**), 6.0 mol% de Pd(AcO)₂, 6.0 mol% de dppf, 4 mL de DCM y 1mL de MeOH. El reactor fue purgado tres veces con H₂ y se presurizó a 600 psi con una mezcla de CO:H₂ en relación 5:1, posteriormente se calentó a 100 °C por 20 h. Una vez finalizado el tiempo de reacción, el sistema de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente para liberar el exceso de gases. El crudo de reacción se filtró por celita y se evaporó el disolvente. Posteriormente se adquirió un espectro de RMN ¹H del crudo de reacción para encontrar las relaciones entre los productos lineal (**2a**) y ramificado (**3a**) (fig. 19).

La ausencia de las señales **a**, **b** y **c** del producto de partida (**1a**) en el crudo de reacción, es un indicativo de que la conversión es del 100 %. Además, se observaron señales características de **3a** (**d** y **e**) y de **2a** (**g**, **f** y **h**). Para conocer la selectividad utilizando RMN ¹H de forma cuantitativa, se toma una señal de cada compuesto y se compara la integración, normalizando una de las señales.

Respecto a la caracterización del éster **2a** y al compararlo con la materia prima **1a**, se determinó lo siguiente.

RMN ¹H: La presencia de señales en δ 2.66 (t, *J* = 8.3, 6.7 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.91 (p, *J* = 7.6 Hz, 2H), corresponden a la fracción alifática que une al

núcleo **1,4 NQ**, con el éster de metilo. Además, un singulete en δ 3.65 (s, 3H), corresponde al grupo MeO-, unido al carbonilo.

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$: Se observaron dos señales adicionales, δ 51.70 (O-Me) y 173.92 (C=O), las cuales son congruentes con en proceso de alcoxicarbonilación.

EM: Se determino un aumento de masa de 60, correspondiente a la adición de un -H y un grupo -COMe (DART).

IR: Las bandas en 3345 y 1723 cm^{-1} , confirman la presencia del hidroxilo en el núcleo **1,4 NQ** por la vibración del enlace O-H, y la presencia del grupo carbonilo proveniente de la carbonilación de **1a** por la vibración del enlace C=O, respectivamente.

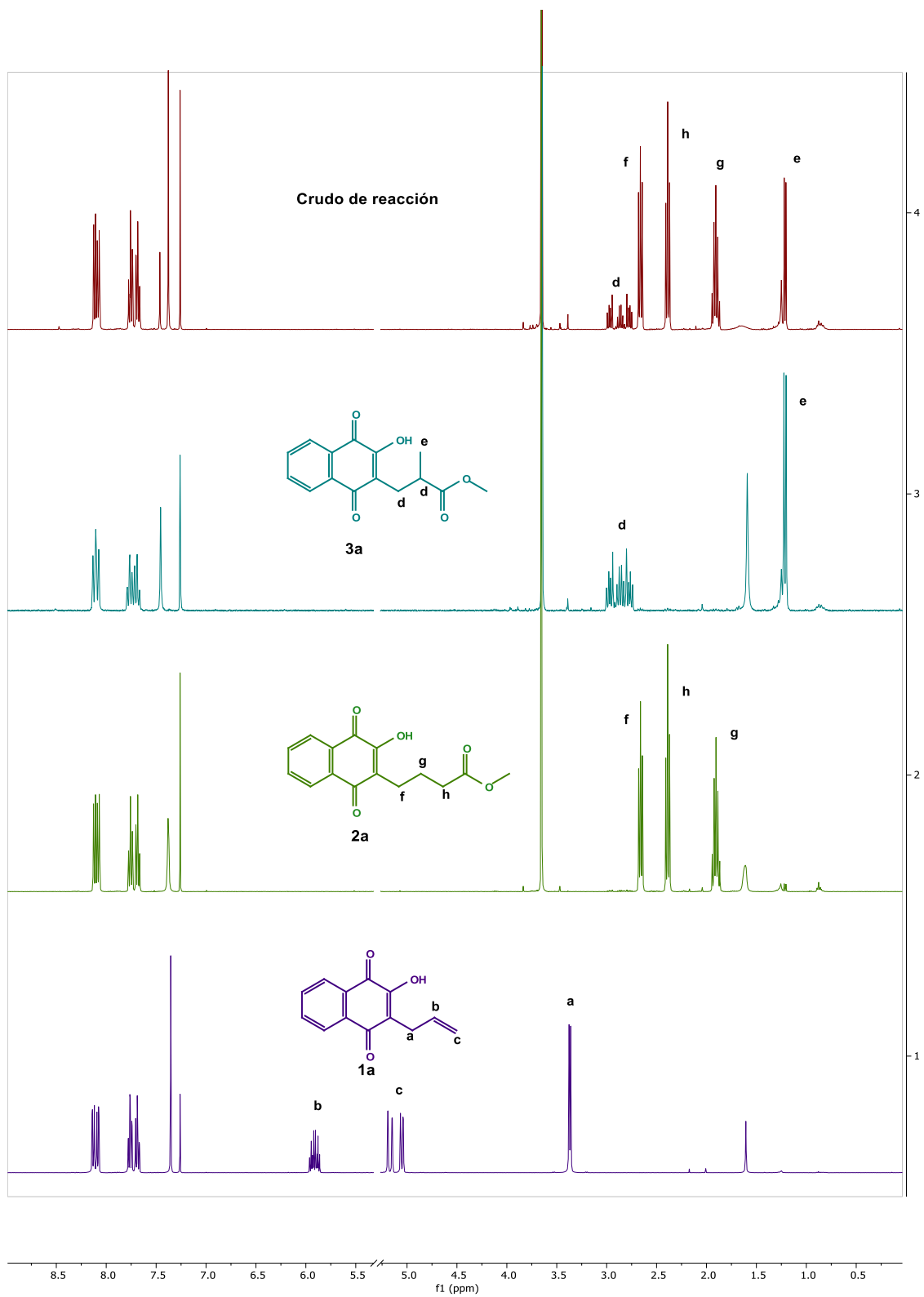
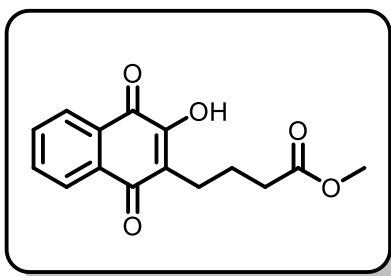


Figura 19. Señales características del derivado de 1a lineal y ramificado

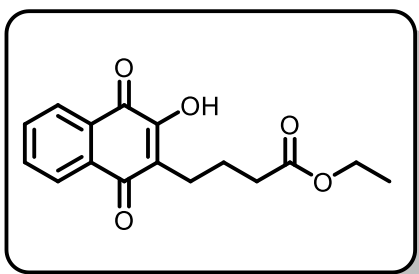
5.4. Generalización de la alcoxicarbonilación de 1a:

Las reacciones se llevaron a cabo con 0.14 mmol **1a**, 6.0 mol % de Pd(AcO)₂, 6.0 mol % de dppf, 4 mL de DCM y 1 mL del alcohol, 600 psi CO:H₂ en relación 5:1, 100 °C por 20 h. Una vez finalizado el tiempo de reacción, el reactor se enfrió hasta temperatura ambiente para liberar el exceso de gases. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna usando hexano y acetato de etilo como eluyente.



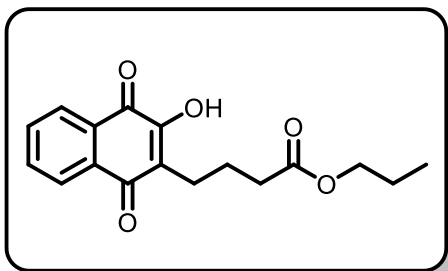
4-(3-hidroxi-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoato de metilo (**2a**)

Sólido amarillo (24.8 mg, 65% de rendimiento), p.f. 126-128 °C. **RMN** ¹H (301 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.17 – 8.03 (m, 2H), 7.76 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.66 (t, *J* = 8.3, 6.8 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.91 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H). **RMN** ¹³C{¹H} (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 184.65, 181.44, 173.92, 153.53, 135.10, 133.11, 133.00, 129.56, 126.97, 126.29, 123.44, 51.70, 33.88, 23.50, 22.73. **EM** (DART): *m/z* 275 [M+1]⁺. **EM-AR** (DART): [M+1]⁺ calculada para C₁₅H₁₅O₅⁺ 275.09195; encontrada: 275.09185. **IR** (ATR, cm⁻¹) ν: 3345 (OH), 1723 (C=O), 1639 (C=O), 1588 (C=O).



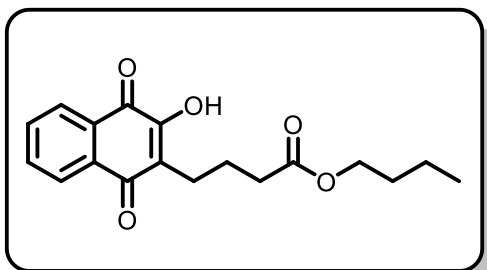
4-(3-hidroxi-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoato de etilo (**4a**)

Sólido amarillo (19.4 mg, 49% de rendimiento), p.f. 102-104 °C. **RMN** ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.16 – 8.03 (m, 2H), 7.84 – 7.61 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.11 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 8.3, 6.7 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.90 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN** ¹³C{¹H} (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 184.65, 181.46, 173.50, 153.53, 135.08, 133.09, 133.01, 129.57, 126.96, 126.28, 123.51, 60.47, 34.17, 23.53, 22.75, 14.37. **EM** (DART): *m/z* 289 [M+1]⁺. **EM-AR** (DART): [M+1]⁺ calculada para C₁₆H₁₇O₅⁺ 289.10760; encontrada: 289.10663. **IR** (ATR, cm⁻¹) ν: 3122 (OH), 1711 (C=O), 1671 (C=O), 1592 (C=O).



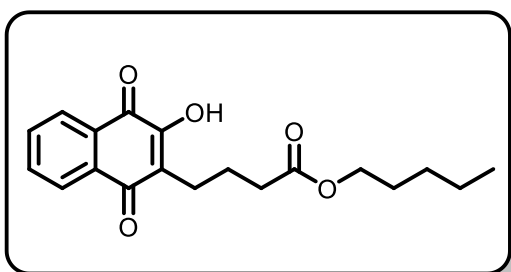
4-(3-hidroxi-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoato de propilo (5a)

Sólido amarillo (26.6 mg, 61% de rendimiento), p.f. 97-99 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.11 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 8.3, 6.8 Hz, 2H), 2.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.90 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.63 (s, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 184.64, 181.45, 173.60, 153.53, 135.07, 133.09, 132.99, 129.56, 126.95, 126.28, 123.50, 66.14, 34.16, 23.55, 22.76, 22.11, 10.53. **EM** (DART): *m/z* 303 [M+1]⁺. **EM-AR** (DART): [M+1]⁺ calculada para C₁₇H₁₉O₅⁺ 303.12325; encontrada: 303.12238. **IR** (ATR, cm⁻¹) ν: 3351 (OH), 1725 (C=O), 1643 (C=O), 1589 (C=O).



4-(3-hidroxi-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoato de butilo (6a)

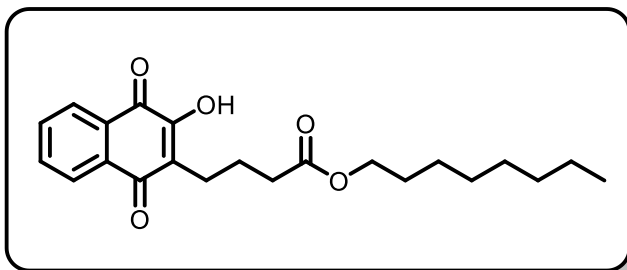
Sólido amarillo (29.3 mg, 65% de rendimiento), p.f. 75-77 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.11 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.05 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 8.3, 6.7 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.90 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.59 (q, *J* = 8.6, 6.6 Hz, 2H), 1.37 (s, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 184.64, 181.46, 173.59, 153.54, 135.07, 133.08, 133.03, 129.59, 126.97, 126.28, 123.52, 64.42, 34.18, 30.81, 23.55, 22.78, 19.27, 13.84. **EM** (DART): *m/z* 317 [M+1]⁺. **EM-AR** (DART): [M+1]⁺ calculada para C₁₈H₂₁O₅⁺ 317.13890; encontrada: 317.14018. **IR** (ATR, cm⁻¹) ν: 3360 (OH), 1723 (C=O), 1639 (C=O), 1588 (C=O).



4-(3-hidroxi-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoato de pentilo (7a)

Sólido amarillo (30.2 mg, 64% de rendimiento), p.f. 71-73 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.12 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.04 (t, *J* = 6.8

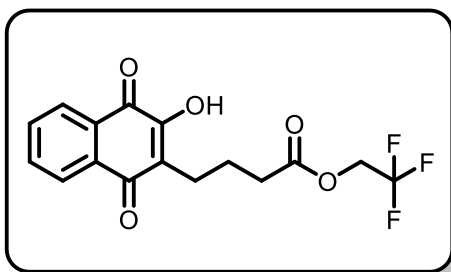
Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 8.3, 6.8$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.90 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.61 (q, 2H), 1.38 – 1.25 (m, 4H), 0.89 (t, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 184.64, 181.46, 173.59, 153.53, 135.07, 133.08, 133.03, 129.59, 126.97, 126.28, 123.52, 64.71, 34.18, 28.46, 28.20, 23.55, 22.78, 22.46, 14.09. **EM** (DART): m/z 331 $[\text{M}+1]^+$. **EM-AR** (DART): $[\text{M}+1]^+$ calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_5^+$ 331.15455; encontrada: 331.15465. **IR** (ATR, cm^{-1}) ν : 3356 (OH), 1725 (C=O), 1638 (C=O), 1590 (C=O).



4-(3-hidroxi-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoato de octilo (8a)

Sólido amarillo (29.6 mg, 56% de rendimiento), p.f. 50-52 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.11 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J =$

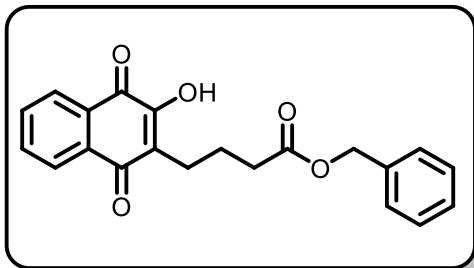
7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.90 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.59 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.29 – 1.25 (m, 10H), 0.86 (t, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 184.63, 181.45, 173.59, 153.55, 135.05, 133.07, 133.01, 129.59, 126.95, 126.27, 123.52, 64.73, 34.18, 31.91, 29.35, 29.30, 28.76, 26.05, 23.54, 22.76, 14.21. **EM** (DART): m/z 373 $[\text{M}+1]^+$. **EM-AR** (DART): $[\text{M}+1]^+$ calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_5^+$ 373.20150; encontrada: 373.20074. **IR** (ATR, cm^{-1}) ν : 3345 (OH), 1726 (C=O), 1646 (C=O), 1589 (C=O).



4-(3-hidroxi-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoato de 2,2,2-trifluoroetilo (9a)

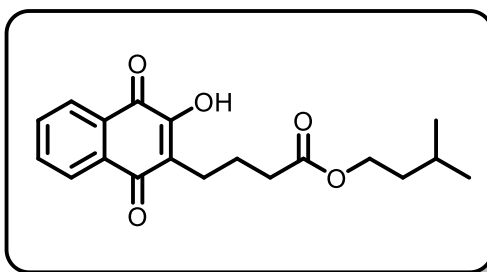
Sólido amarillo (13.1 mg, 28% de rendimiento), p.f. 105-107 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, Cloroformo-*d*) 8.13 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.77 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.70 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.46

(c, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.94 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 184.64, 181.39, 171.79, 153.60, 135.15, 133.16, 132.95, 129.53, 126.99, 126.33, 123.11 (q, $J = 276.0$ Hz), 123.03, 60.36 (q, $J = 36.6$ Hz), 33.33, 23.16, 22.50. **RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$** (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -73.79. **EM** (DART): m/z 343 $[\text{M}+1]^+$. **EM-AR** (DART): $[\text{M}+1]^+$ calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}_5^+$ 343.07933; encontrada: 343.07932. **IR** (ATR, cm^{-1}) ν : 3358 (OH), 1742 (C=O), 1666 (C=O), 1591 (C=O).



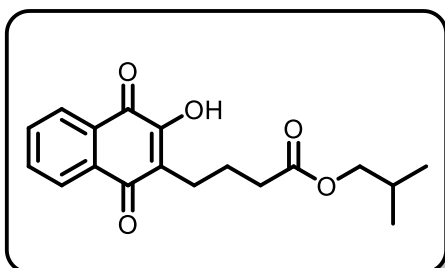
4-(3-hidroxi-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoato de bencilo (10a)

Sólido amarillo (31.6 mg, 63% de rendimiento), p.f. 99-101 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.13 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.31 (m, 6H), 5.13 (s, 2H), 2.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.96 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 184.62, 181.41, 173.27, 153.54, 136.16, 135.07, 133.08, 132.99, 129.56, 128.66, 128.36, 128.30, 126.96, 126.28, 123.41, 66.34, 34.09, 23.46, 22.71. **EM** (DART): *m/z* 351 [M+1]⁺. **EM-AR** (DART): [M+1]⁺ calculada para C₂₁H₁₉O₅⁺ 351.12325; encontrada: 351.12199. **IR** (ATR, cm⁻¹) ν: 3353 (OH), 1737 (C=O), 1649 (C=O), 1590 (C=O).



4-(3-hidroxi-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoato de 3-metilbutilo (11a)

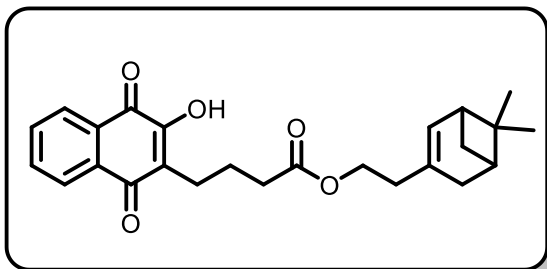
Sólido amarillo (27.0 mg, 57% de rendimiento), p.f. 67-69 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.10 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.07 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.89 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.66 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.49 (c, *J* = 6.9 Hz, 2H), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 184.63, 181.42, 173.60, 153.56, 135.03, 133.06, 132.97, 129.56, 126.92, 126.25, 123.49, 63.19, 37.43, 34.17, 25.14, 23.51, 22.74, 22.57. **EM** (DART): *m/z* 331 [M+1]⁺. **EM-AR** (DART): [M+1]⁺ calculada para C₁₉H₂₃O₅⁺ 331.15455; encontrada: 331.15584. **IR** (ATR, cm⁻¹) ν: 3354 (OH), 1724 (C=O), 1636 (C=O), 1588 (C=O).



4-(3-hidroxi-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoato de 2-metilpropilo (12a)

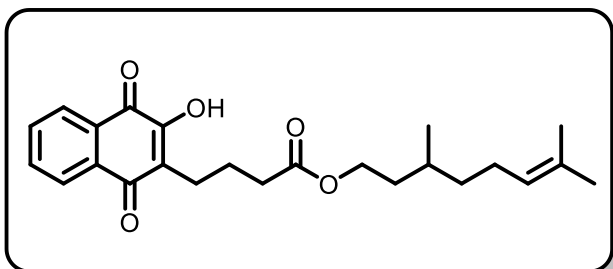
Sólido amarillo (26.4 mg, 59% de rendimiento), p.f. 88-90 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.11 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.84 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.98 – 1.83 (m, 2H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 184.64, 181.45, 173.58, 153.54, 135.07, 133.09, 133.00, 129.57, 126.96, 126.28, 123.50, 70.69,

34.18, 27.83, 23.56, 22.78, 19.24. **EM** (DART): m/z 317 $[M+1]^+$. **EM-AR** (DART): $[M+1]^+$ calculada para $C_{18}H_{21}O_5^+$ 317.13890; encontrada: 317.13992. **IR** (ATR, cm^{-1}) ν : 3357 (OH), 1726 (C=O), 1642 (C=O), 1590 (C=O).



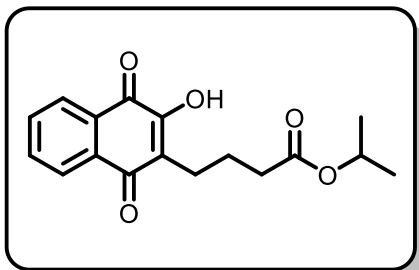
4-(3-hidroxi-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoato de nopil (13a)

Aceite amarillo (24.5 mg, 42% de rendimiento). **RMN 1H** (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8.11 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.75 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.68 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.29 – 5.25 (m, 1H), 4.13 – 3.99 (m, 2H), 2.66 (t, $J = 8.3, 6.8$ Hz, 2H), 2.41 – 2.30 (m, 3H), 2.30 – 2.13 (m, 4H), 2.10 – 1.98 (m, 2H), 1.89 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 0.80 (s, 3H). **RMN $^{13}C\{^1H\}$** (101 MHz, Cloroformo- d) δ 184.63, 181.45, 173.47, 153.55, 144.25, 135.06, 133.07, 133.01, 129.58, 126.95, 126.27, 123.53, 118.86, 62.83, 45.82, 40.85, 38.12, 36.07, 34.15, 31.76, 31.48, 26.40, 23.52, 22.77, 21.23. **EM** (DART): m/z 409 $[M+1]^+$. **EM-AR** (DART): $[M+1]^+$ calculada para $C_{25}H_{29}O_5^+$ 409.20150; encontrada: 409.20514. **IR** (ATR, cm^{-1}) ν : 3327 (OH), 2915 (CH), 1731 (C=O), 1664 (C=O), 1593 (C=O).



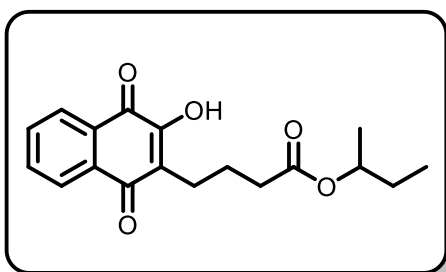
4-(3-hidroxi-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoato de citrionelolil (14a)

Aceite amarillo (23.1 mg, 41% de rendimiento). **RMN 1H** (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8.11 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.75 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.12 – 5.02 (m, 1H), 4.15 – 4.02 (m, 2H), 2.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.01 – 1.85 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.56 – 1.05 (m, 5H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). **RMN $^{13}C\{^1H\}$** (101 MHz, Cloroformo- d) δ 184.63, 181.44, 173.58, 153.56, 135.05, 133.07, 133.01, 131.44, 129.59, 126.95, 126.27, 124.72, 123.51, 63.10, 37.11, 35.58, 34.19, 29.60, 25.83, 25.51, 23.53, 22.77, 19.53, 17.77. **EM** (DART): m/z 399 $[M+1]^+$. **EM-AR** (DART): $[M+1]^+$ calculada para $C_{24}H_{31}O_5^+$ 399.21715; encontrada: 399.21795. **IR** (ATR, cm^{-1}) ν : 3325 (OH), 2960; 2924 (CH), 1731 (C=O), 1665 (C=O), 1645, 1594 (C=O).



4-(3-hidroxi-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoato de 2-propilo (15a)

Sólido amarillo (20.6 mg, 48% de rendimiento), p.f. 91-93 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.11 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.99 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.65 (t, 2H), 2.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.88 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 184.64, 181.46, 173.02, 153.53, 135.05, 133.07, 132.99, 129.58, 126.94, 126.26, 123.56, 67.71, 34.51, 23.59, 22.74, 21.96. **EM** (DART): *m/z* 303 [M+1]⁺. **EM-AR** (DART): [M+1]⁺ calculada para C₁₇H₁₉O₅⁺ 303.12325; encontrada: 303.12461. **IR** (ATR, cm⁻¹) ν: 3348 (OH), 1723 (C=O), 1637 (C=O), 1588 (C=O).

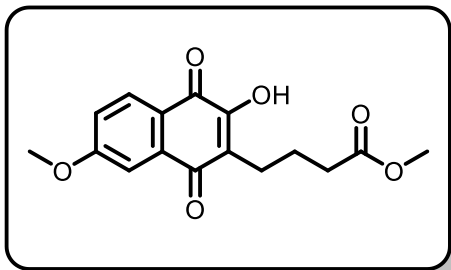


4-(3-hidroxi-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoato de 2-butilo (16a)

Sólido amarillo (18.2 mg, 27% de rendimiento), p.f. 55-57 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.16 – 8.03 (m, 2H), 7.75 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.84 (s, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.89 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.66 – 1.38 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 184.66, 181.47, 173.18, 153.53, 135.06, 133.08, 133.01, 129.59, 126.96, 126.28, 123.57, 72.29, 34.52, 28.93, 23.64, 22.79, 19.60, 9.86. **EM** (DART): *m/z* 317 [M+1]⁺. **EM-AR** (DART) [M+1]⁺ calculada para C₁₈H₂₁O₅⁺ 317.13890; encontrada: 317.13893. **IR** (ATR, cm⁻¹) ν: 3345 (OH), 1724 (C=O), 1638 (C=O), 1589 (C=O).

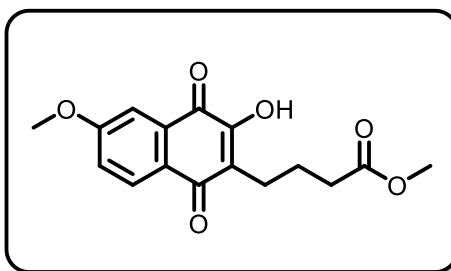
5.5. Alcoxilación de los derivados 1b-d

Las reacciones se llevaron a cabo con 0.14 mmol (**1b-d**), 6.0 mol % de Pd(AcO)₂, 6.0 mol % de dppf, 4 mL de diclorometano y 1 mL de MeOH, 600 psi CO:H₂ en relación 5:1, 100 °C por 20 h. Una vez finalizado el tiempo de reacción, el reactor se enfrió hasta temperatura ambiente para liberar el exceso de gases. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna usando hexano y acetato de etilo como eluyente.



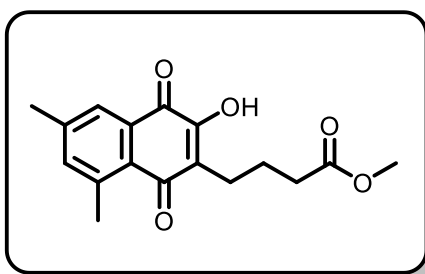
4-(3-hidroxi-7-metoxi-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoato de metilo (2b)

Sólido amarillo (20.2 mg, 47% de rendimiento), p.f. 140-142 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.89 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 184.61, 180.11, 173.95, 165.40, 153.84, 135.55, 128.96, 122.76, 122.57, 119.22, 111.06, 56.15, 51.68, 33.87, 23.50, 22.71. **EM** (DART): *m/z* 305 [M+1]⁺. **EM-AR** (DART): [M+1]⁺ calculada para C₁₆H₁₇O₆⁺ 305.10251; encontrada: 305.10338. **IR** (ATR, cm⁻¹) ν: 3319 (OH), 1721 (C=O), 1650 (C=O), 1582 (C=O).



4-(3-hidroxi-6-metoxi-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoato de metilo (2c)

Sólido amarillo (22.5mg, 53% de rendimiento), p.f. 171-172 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.90 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 184.08, 181.63, 173.96, 163.50, 153.30, 131.30, 129.25, 126.33, 123.26, 121.00, 110.01, 56.07, 51.69, 33.89, 23.57, 22.70. **EM** (DART): *m/z* 305 [M+1]⁺. **EM-AR** (DART): [M+1]⁺ calculada para C₁₆H₁₇O₆⁺ 305.10251; encontrada: 305.10294. **IR** (ATR, cm⁻¹) ν: 3344 (OH), 1729 (C=O), 1668 (C=O), 1595 (C=O).



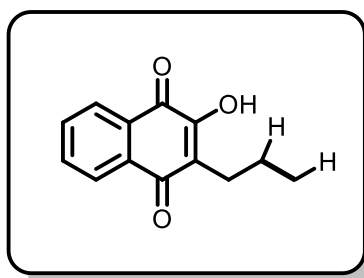
4-(3-hidroxi-6,8-dimetil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoato de metilo (2d)

Sólido amarillo (21.7 mg, 52% de rendimiento), p.f. 150-152 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.81 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.62 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.88 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 186.71, 182.07, 173.99, 152.15, 142.85, 141.78, 140.02, 130.88, 127.93, 125.82, 124.27, 51.67, 33.93, 23.63, 23.13, 22.88, 21.46. **EM** (DART): *m/z* 303 [M+1]⁺. **EM-AR** (DART): [M+1]⁺ calculada para C₁₇H₁₉O₅⁺ 303.12325; encontrada: 303.12279. **IR** (ATR, cm⁻¹) ν: 3342 (OH), 1733 (C=O), 1639 (C=O), 1600 (C=O).

5.6. Pruebas de control y propuesta del mecanismo de reacción

Procedimiento para la obtención del derivado hidrogenado de 1a.

La reacción se llevó a cabo con 0.14 mmol **1a**, 6.0 mol % de Pd(AcO)₂, 6.0 mol % de dppf, 4 mL de diclorometano y 1 mL de MeOH, 600 psi H₂, 100 °C por 20 h. Una vez finalizado el tiempo de reacción, el reactor se enfrió hasta temperatura ambiente para liberar el exceso de gases. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna usando hexano y acetato de etilo como eluyente.

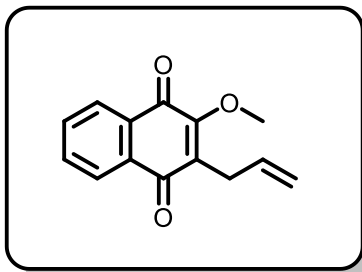


2-hidroxi-3-propil-1,4-naftoquinona (2aH)

Sólido amarillo (26.6 mg, 86% de rendimiento), p.f. 99-101 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.11 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.57 (s, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 184.87, 181.63, 153.26, 134.97, 133.09, 132.98, 129.59, 126.92, 126.19, 124.70, 25.42, 21.74, 14.35. **EM (DART):** *m/z* 217 [M+1]⁺. **EM-AR (DART):** [M+1]⁺ calculada para C₁₃H₁₃O₃⁺ 217.08647; encontrada: 217.08574. **IR (ATR, cm⁻¹)** ν: 3358 (OH), 1658 (C=O), 1591 (C=O).

Procedimiento para la obtención del derivado 1e.

Se emplearon 0.42 mmol de **1a**, 2.10 mmol K₂CO₃ (5 eq) disueltos en 8 mL de acetona, posteriormente se añadió gota a gota una disolución de 0.525 mmol de sulfato de dimetilo (1.25 eq) disueltos en 4 mL de acetona, todo bajo agitación magnética. La reacción se realizó a 20 °C por 6 horas. Una vez terminó el tiempo de reacción, se eliminó el disolvente, se redisolvió con acetato de etilo y se efectuaron lavados con agua y salmuera, finalmente se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se evapora el exceso de disolvente, para así obtener el compuesto **1e**.

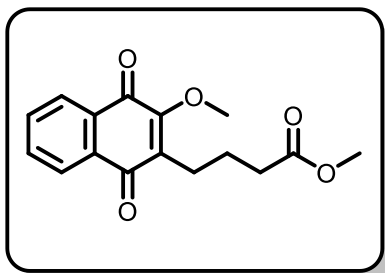


3-allyl-2-metoxi-1,4-naftoquinona (1e)

Aceite amarillo (89.3 mg, 93% de rendimiento). **RMN ¹H** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.17 – 7.98 (m, 2H), 7.84 – 7.57 (m, 2H), 6.00 – 5.75 (m, 1H), 5.14 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.04 (dq, *J* = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.36 (dt, *J* = 6.5, 1.5 Hz, 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 185.10, 181.74, 158.01, 134.49, 133.99, 133.41, 133.08, 132.03, 131.65, 126.41, 126.28, 116.52, 61.42, 27.99. **EM** (DART): *m/z* 229 [M+1]⁺. **EM-AR** (DART): [M+1]⁺ calculada para C₁₄H₁₃O₃⁺ 229.08647; encontrada: 229.08614. **IR** (ATR, cm⁻¹) *v*: 1669 (C=O), 1593 (C=O).

Procedimiento para la alcoxicarbonilación de 1e.

La reacción se llevó a cabo con 0.14 mmol **1e**, 6.0 mol % de Pd(AcO)₂, 6.0 mol % de dppf, 4 mL de diclorometano y 1 mL de MeOH, 600 psi CO:H₂ en relación 5:1, 100 °C por 20 h. Una vez finalizado el tiempo de reacción, el reactor se enfrió hasta temperatura ambiente para liberar el exceso de gases. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna usando hexano y acetato de etilo como eluyente.



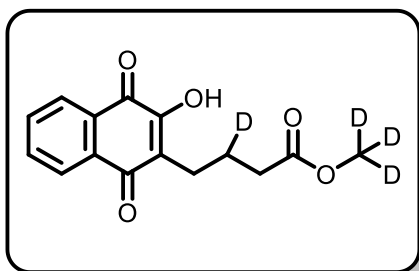
4-(3-metoxi-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoato de metilo (2e)

Aceite amarillo (26.5 mg, 66% de rendimiento). **RMN ¹H** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.09 – 7.94 (m, 2H), 7.71 – 7.65 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.83 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 185.32, 181.57, 173.81, 158.10, 134.30, 133.94, 133.37, 132.02, 131.63, 126.32, 126.22, 61.38, 51.63, 33.90, 23.98, 23.07. **EM** (DART): *m/z* 289 [M+1]⁺. **EM-AR** (DART): [M+1]⁺ calculada para C₁₆H₁₇O₅⁺ 289.10760; encontrada: 289.10824. **IR** (ATR, cm⁻¹) *v*: 1733 (C=O), 1669 (C=O), 1594 (C=O).

Procedimiento para la alcoxicarbonilación 1a con CD₃OD.

La reacción se llevó a cabo con 0.14 mmol **1a**, 6.0 mol % de Pd(AcO)₂, 6.0 mol % de dppf, 4 mL de diclorometano y 1 mL de **CD₃OD**, 600 psi CO:H₂ en relación 5:1, 100 °C por 20 h. Una vez finalizado el tiempo de reacción, el reactor se enfrió hasta temperatura ambiente para liberar el exceso de gases. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna usando hexano y acetato de etilo como eluyente.

El porcentaje de deuterio en la molécula **2aD** se determinó mediante RMN $^1\text{H}^{70}$.



4-(3-hidroxi-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)butanoato-3-*d* de metilo-*d*₃ (2aD)

Sólido amarillo (19.2 mg, 48% de rendimiento), p.f. 126-128 °C. . **RMN ^1H** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.12 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.76 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.69 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.74 – 2.58 (m, 2H), 2.49 – 2.28 (m, 2H), 1.91 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 184.65, 181.44, 173.96, 153.53, 135.09, 133.10, 132.99, 129.55, 126.96, 126.29, 123.44, 33.87, 23.49, 22.73. **EM** (DART): m/z 279 $[\text{M}+1]^+$. **EM-AR** (DART): $[\text{M}+1]^+$ calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{D}_4\text{O}_5^+$ 279.11706; encontrada: 279.11802. **IR** (ATR, cm^{-1}) ν : 3348 (OH), 1720 (C=O), 1639 (C=O), 1588 (C=O).

6. Resultados y discusión

6.1. Optimización de las condiciones de reacción

El grupo alilo presente en el sustrato modelo (**1a**), representa una zona reactiva, la cual puede sufrir procesos de adición, debido a la presencia de una insaturación terminal. Teniendo en cuenta la naturaleza de **1a** y las condiciones iniciales planteadas (CO:H₂ y MeOH (nucleófilo)), se puede tener una gama de reacciones posibles: ciclocarbonilación, hidroformilación, alcoxycarbonilación, dicarbonilación e isomerización (fig. 20), entre otras. A lo anterior se suma que este tipo de reacciones dependen de muchos factores como lo son la presión, relación de los gases, naturaleza del catalizador de paladio, disolvente⁷¹, temperatura, entre otras. A continuación, se mostrarán los resultados del efecto de las variables mencionadas anteriormente en la reacción de alcoxycarbonilación de **1a**.

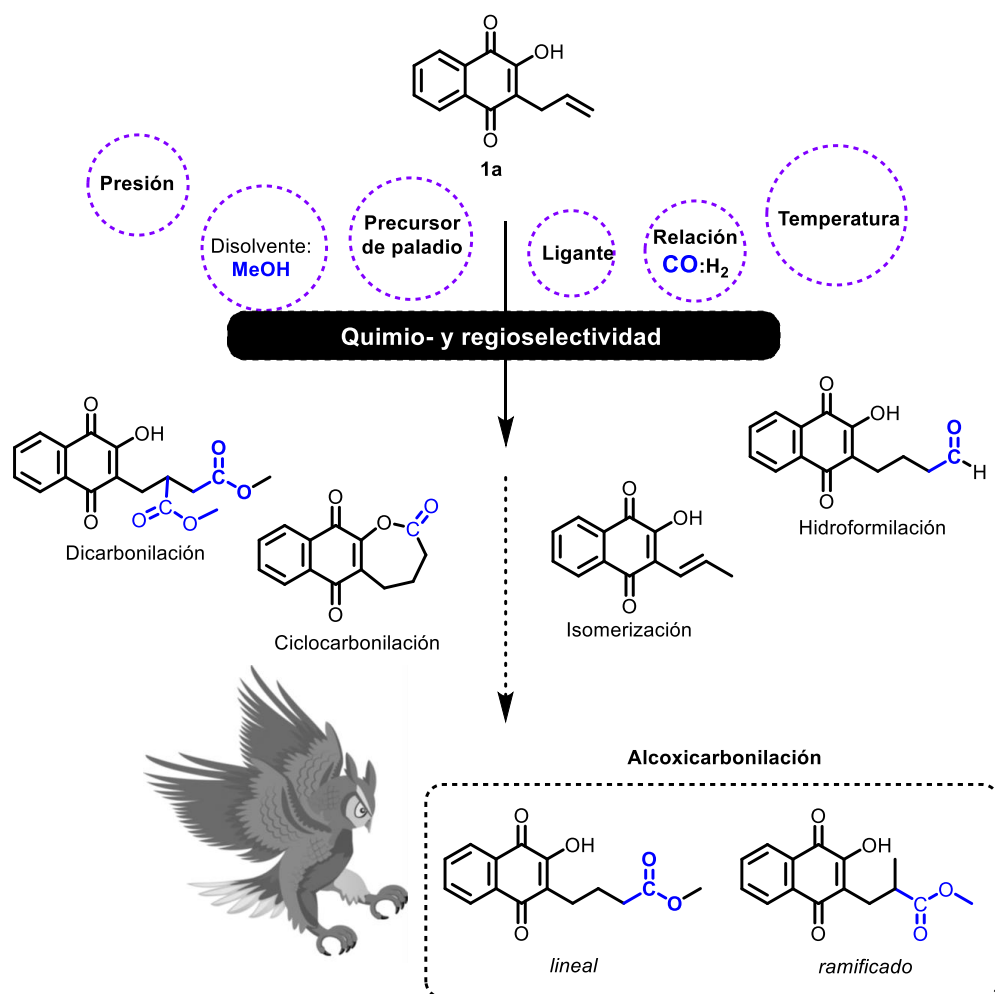
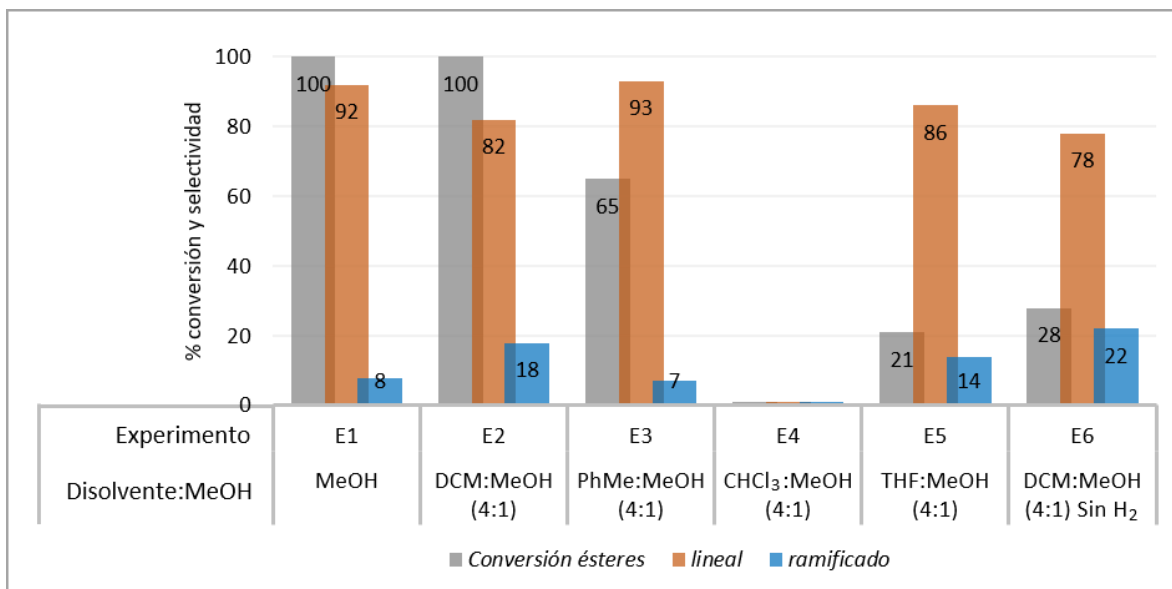
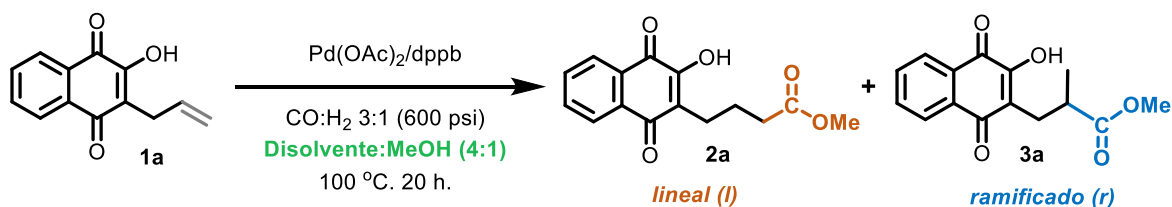


Figura 20. Reacciones secundarias en la alcoxycarbonilación de **1a**

6.1.2. Disolvente

Se llevó a cabo una serie de experimentos con **1a** para definir las condiciones óptimas de reacción, para ello, se tomó la conversión y selectividad como variables respuesta (fig. 21). Inicialmente se empleó MeOH como disolvente y nucleófilo (**E1**) en combinación con Pd(OAc)₂ y el ligante dppb, se observó una buena conversión y selectividad hacia el éster lineal **2a**. Posteriormente se exploró la posibilidad de emplear una mezcla de disolvente:nucleófilo en relación 4:1 v/v (**E2-E5**). Cuando se utilizó DCM, la reactividad del sistema permaneció inalterada, aunque la regioselectividad disminuyó (**E2**), con tolueno (PhMe) la conversión disminuyó (**E3**), en presencia de CHCl₃ el sistema de reacción no presentó actividad (**E4**) y con un disolvente coordinante como el THF la conversión fue baja (**E5**). Se estableció que el DCM ofrece el mejor resultado, en cuanto al efecto del disolvente cuando se empleó una relación 4:1 (disolvente:nucleófilo).

Figura 21. Efecto del disolvente en la alcoxicarbonilación de **1a**^a.



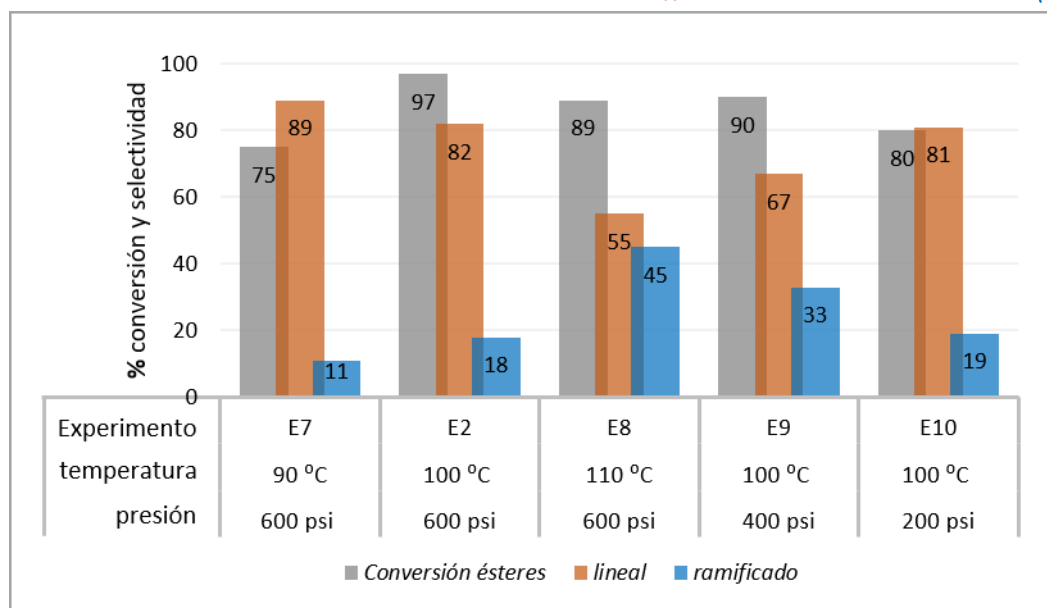
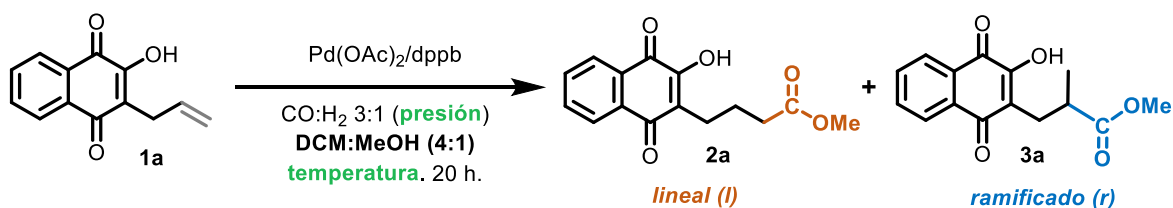
^a Las reacciones se llevaron a cabo con **1a** (0.14 mmol), 6 mol % Pd(OAc)₂/dppb, CO/H₂ 3:1 (600 psi), 100 °C por 20 h.

La presencia de H₂ en el sistema de reacción es necesaria, debido a que, en ausencia de este, la conversión disminuye considerablemente, lo cual puede dar un indicio sobre la formación de un complejo de hidruro de paladio activo (**E6**).

6.1.3. Temperatura y presión del sistema

Una vez establecido el uso de DCM:MeOH en una relación 4:1, se estudió el efecto de la temperatura de reacción (fig. 22), encontrándose que a 110 °C la selectividad se pierde y a 90 °C la conversión del sistema disminuye (**E7** y **E8**), por lo que se continuó trabajando a 100 °C (**E2**). Por otra parte, manteniendo la relación de los gases CO:H₂ constante (3:1), se disminuyó la presión total del sistema de reacción, donde la selectividad y conversión se vieron afectadas (**E9** y **E10**), por lo que se estableció trabajar a 600 psi como presión total.

Figura 22. Efecto de la temperatura y presión del sistema en la alcoxicarbonilación de **1a**^a.

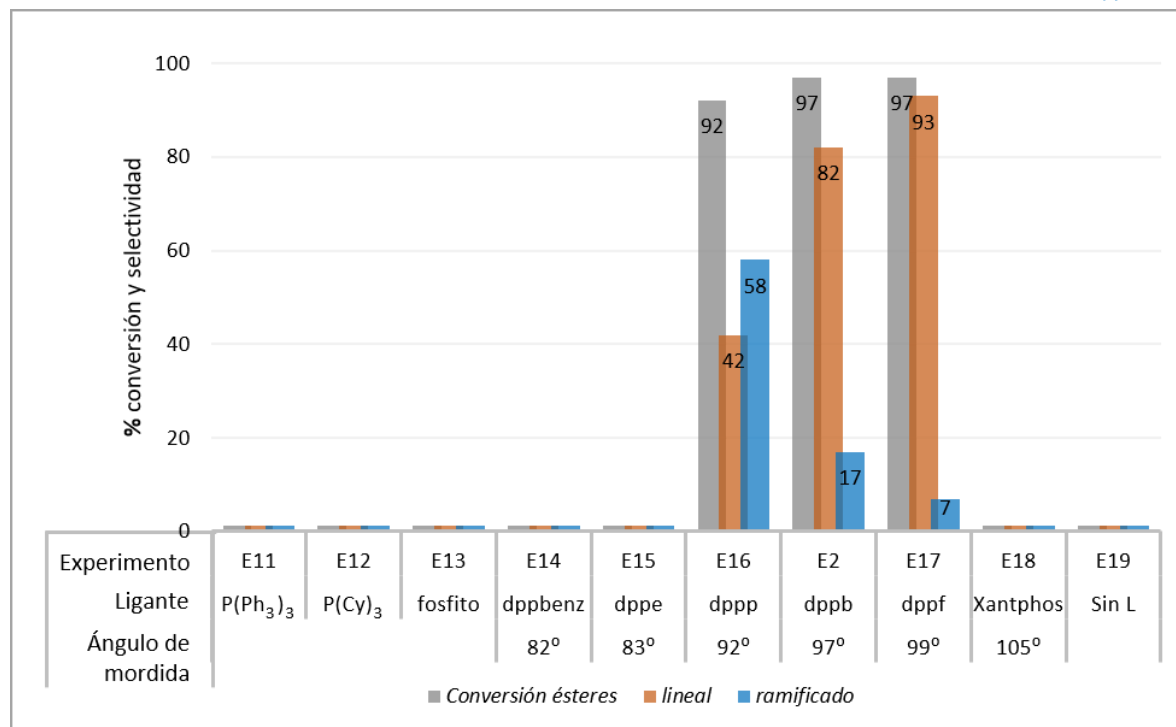
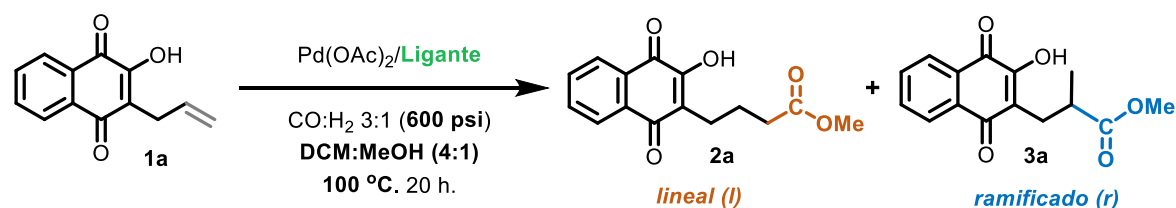


^a Las reacciones se llevaron a cabo con **1a** (0.14 mmol), 6 mol % Pd(OAc)₂/dppb, DCM:MeOH (4:1) CO/H₂ 3:1 por 20 h.

6.1.4.Ligante

Se estudió el efecto del ligante (fig. 23), debido a que estos pueden tener un fuerte impacto en la conversión y la regioselectividad de la reacción, encontrándose que ligantes monodentados como: $P(Ph)_3$, $P(Cy)_3$, tri(2,4-di-*terc*-butilfenil)fosfito y ligantes bidentados tales como: dppe (83°)⁷², dppBz (82°) y Xantphos (105°) generan precursores catalíticos inactivos bajo las condiciones de reacción establecidas. En el caso de dppp (92°), dppb (97°) y dppf (99°) la conversión es alta, logrando una ligera regioselectividad al producto ramificado (**3a**) con dppp (**E16**) y con alta selectividad al lineal (**2a**) con dppb y dppf (**E2** y **E17**).

Figura 23. Efecto del ligante en la alcoxycarbonilación de **1a**^a.



^aLas reacciones se llevaron a cabo con **1a** (0.14 mmol), 6 mol % $Pd(OAc)_2$, 12 mol % para ligantes monodentados o 6 mol % para ligantes bidentados, **DCM:MeOH (4:1)**, CO/H_2 3:1 (**600 psi**), **100 °C** por 20 h.

La influencia de las propiedades estéricas y electrónicas de los ligantes en la actividad y selectividad del sistema de reacción es evidente (fig. 24). El conocer la especie activa y características del sitio activo en el complejo metálico es un reto, ya que la reactividad de estos sistemas los puede hacer difíciles de estudiar. En nuestro caso indagamos a través de las características de los componentes que se disponen en el medio de reacción y como estos afectan la reactividad del sistema. Por lo que, para racionalizar los resultados catalíticos en función de las estructuras de los ligantes, podemos explorar pequeñas familias de ligantes que idealmente solo varían en una única variable, por ejemplo, el aumento del ángulo de mordida en la serie dppe (83°)⁷², dppp (92°) y dppb (97°), tiene un efecto en la reactividad del sistema, ya que se observó una mayor selectividad y actividad al aumentar dicha variable (**E15-16** y **E2**), por lo que las interacciones estéricas resultantes pueden cambiar las energías de los estados de transición y los estados de reposo del catalizador, modificando así la actividad o selectividad del sistema catalítico. Ahora bien, el ligante dppb (97°) tiene un esqueleto flexible, el dppf tiene un ángulo de mordida muy parecido (99°) y un esqueleto más rígido, ambos sistemas presentaron una reactividad similar, favoreciéndose la regioselectividad en la obtención del éster lineal con dppf (**E17**), lo cual puede estar relacionado con factores estéricos, debido a que el intermediario de la alcoxycarbonilación lineal presenta menos congestión estérica que el ramificado⁷³.

Los resultados son congruentes con lo reportado en la literatura, ya que generalmente ligantes fosfinicos bidentados proporcionan una excelente selectividad lineal⁷⁴. Sin embargo, cuando se empleó Xantphos (105°) (**E18**), no se presentó actividad catalítica, por lo que es probable que el uso de un ligante voluminoso bloquee la coordinación e inserción de CO ⁷³, inhibiendo de esa forma el proceso.

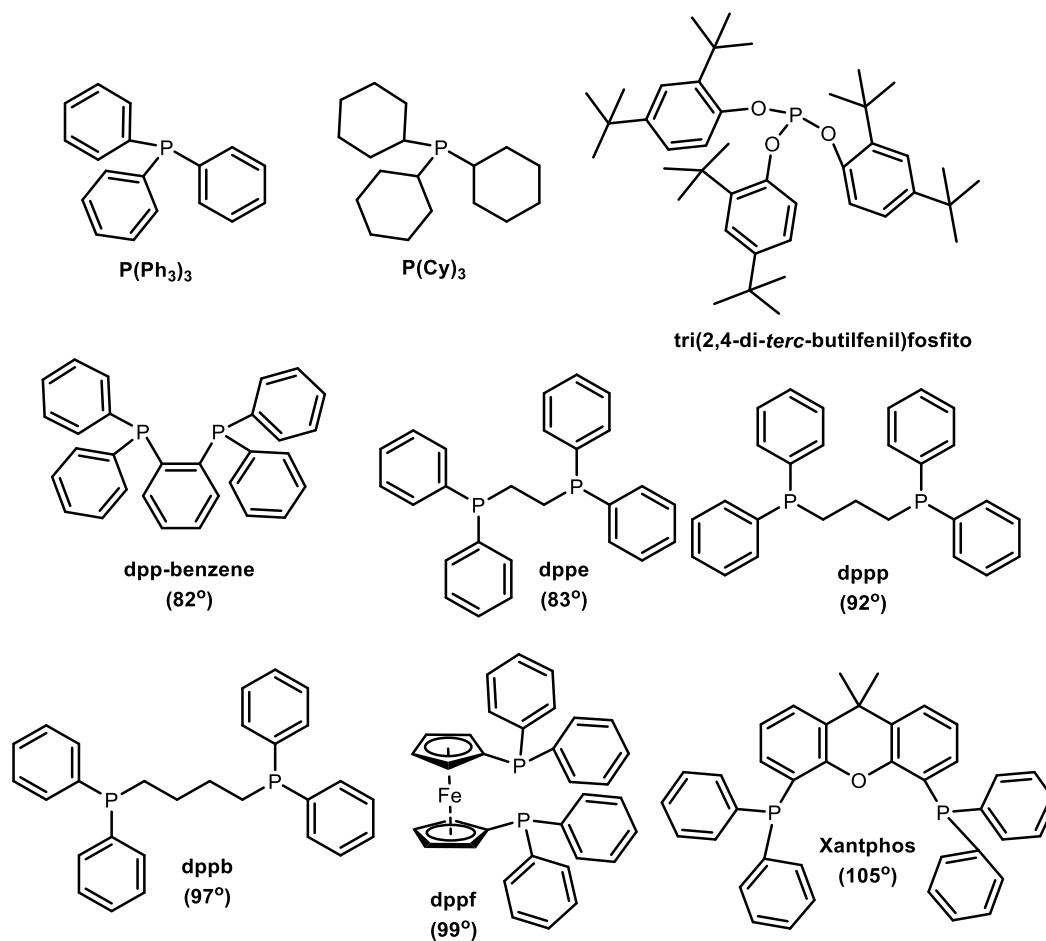


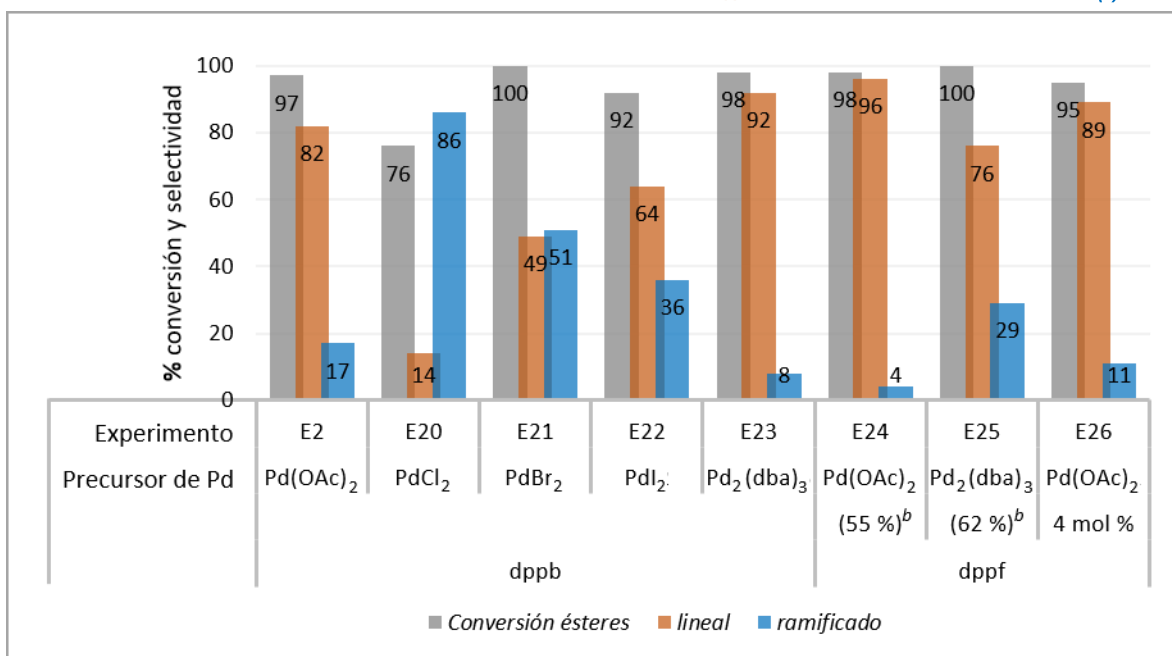
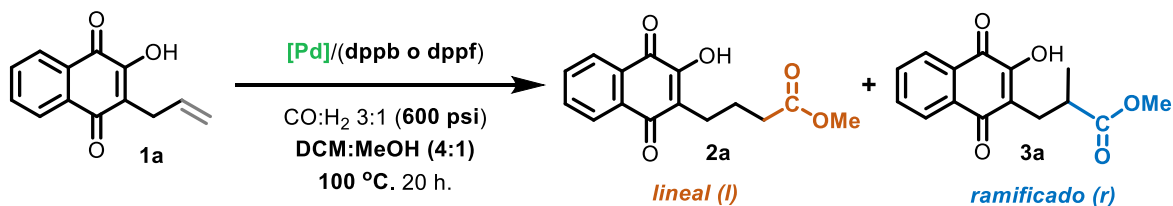
Figura 24. Ligantes fosfínicos utilizados en la alcoxicarbonilación de **1a**. Se muestra en paréntesis el ángulo de mordida.

6.1.5. Precursor de Pd

Aunque la reacción de alcoxicarbonilación de **1a** es eficaz con diferentes fuentes de paladio como $PdCl_2$, $PdBr_2$, PdI_2 , $Pd(OAc)_2$ y $Pd_2(dba)_3$ (fig.25), dando una conversión del 100 %, nuestro estudio mostró que los precursores de $Pd(OAc)_2$ y $Pd_2(dba)_3$ son los más selectivos para la obtención del producto lineal (**2a**) (**E2**, **E20-23**).

Posteriormente se evaluó la actividad y selectividad resultante de los precursores de paladio ($Pd(OAc)_2$ y $Pd_2(dba)_3$) en combinación con el ligante dppf. Se estableció que el $Pd(OAc)_2$ ofrece una mayor regioselectividad (**E24** y **E25**). Se disminuyó la carga del precursor de Pd y ligante a 4 mol %, encontrándose que la actividad y selectividad se ven afectadas, por lo que se decidió seguir trabajando con una carga de 6 mol % (**E26**).

Figura 25. Efecto del precursor de Pd en la alcoxicarbonilación de **1a**^a.



^a Las reacciones se llevaron a cabo con **1a** (0.14 mmol), 6 mol % [Pd], 6 mol % dppb o dppf, DCM:MeOH (4:1), CO/H₂ 3:1 (600 psi), 100 °C por 20 h. ^b El rendimiento aislado de los ésteres se muestra entre paréntesis.

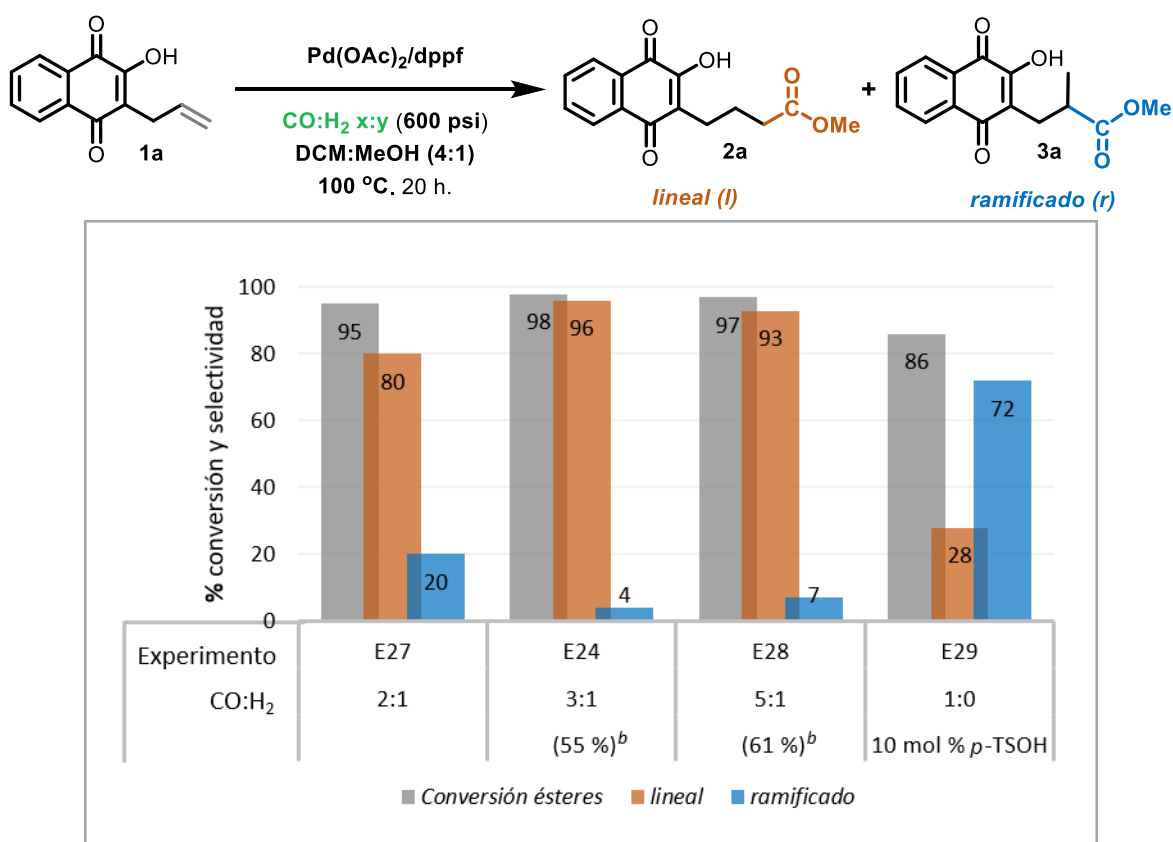
6.1.6. Relación de los gases

Posteriormente se estudió el efecto de la proporción de los gases CO:H₂ en el sistema de reacción (fig. 26) y se determinó que la relación de gases 5:1, ofrece un mejor rendimiento aislado, conversión y selectividad del compuesto **2a** (61 %, **E28**), en comparación con la relación 3:1 (51%, **E24**), adicionalmente cuando se aumentó la concentración de hidrógeno, la selectividad del sistema se vio afectada, aumentando la proporción del compuesto ramificado **3a** (**E27**).

Se reemplazo la fuente de hidrógeno en el sistema de reacción, realizando un experimento en ausencia de H₂, el cual es sustituido por ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TSOH), ya que en este tipo de reacciones por lo general se realizan en presencia de un ácido, el cual funciona como una fuente de hidrógeno⁴, aunque el aditivo ácido

hace que el proceso sea corrosivo⁵⁹. Empleando las condiciones optimizadas (sin H₂), se obtuvo una buena actividad, aunque la regioselectividad del sistema cambió drásticamente (**E29**), de tal forma que se favoreció la obtención del producto ramificado (**3a**).

Figura 26. Efecto de la relación de gases CO:H₂ en la alcoxycarbonilación de **1a**^a.



^a Las reacciones se llevaron a cabo con **1a** (0.14 mmol), **6 mol % Pd(OAc)₂**, **6 mol % dppf**, **DCM:MeOH (4:1)**, CO/H₂ (**600 psi**), **100 °C** por 20 h. ^b El rendimiento aislado de los ésteres se muestra entre paréntesis.

Respecto al tiempo de reacción se decidió trabajar a 20 h, debido a que al estudiar el efecto del nucleófilo (alcohol) y hacer ensayos a 15 h, se observaba materia prima (**1a**) una vez finalizado el tiempo de reacción, por lo tanto, se estableció que 20 h es un tiempo adecuado para explorar el alcance de la alcoxycarbonilación.

Finalmente, los mejores resultados se obtuvieron utilizando Pd(OAc)₂/dppf (6 mol %), CO:H₂ (5:1, 600 psi) en DCM:MeOH (4:1) a 100 °C por 20 h, obteniendo el éster lineal con una buena selectividad (**E28**).

6.2. Generalización de la reacción de alcoxicarbonilación de **1a**

Habiendo establecido las condiciones óptimas de reacción, se exploró el alcance del alcohol en la reacción de alcoxicarbonilación de **1a** (fig. 27). Por ejemplo, empleando alcoholes primarios con un incremento en la cadena alifática desde metanol hasta 1-pentanol, se logró la síntesis de los ésteres correspondientes (**2a-7a**), donde la longitud de la cadena en estos alcoholes no afectó considerablemente la conversión ni la selectividad de la reacción. El uso de un alcohol de mayor longitud como el 1-octanol (**8a**), alteró la regioselectividad del sistema, encontrándose una relación de 71:29, favoreciendo el éster lineal, en este caso las propiedades fisicoquímicas del alcohol podrían afectar el medio de reacción.

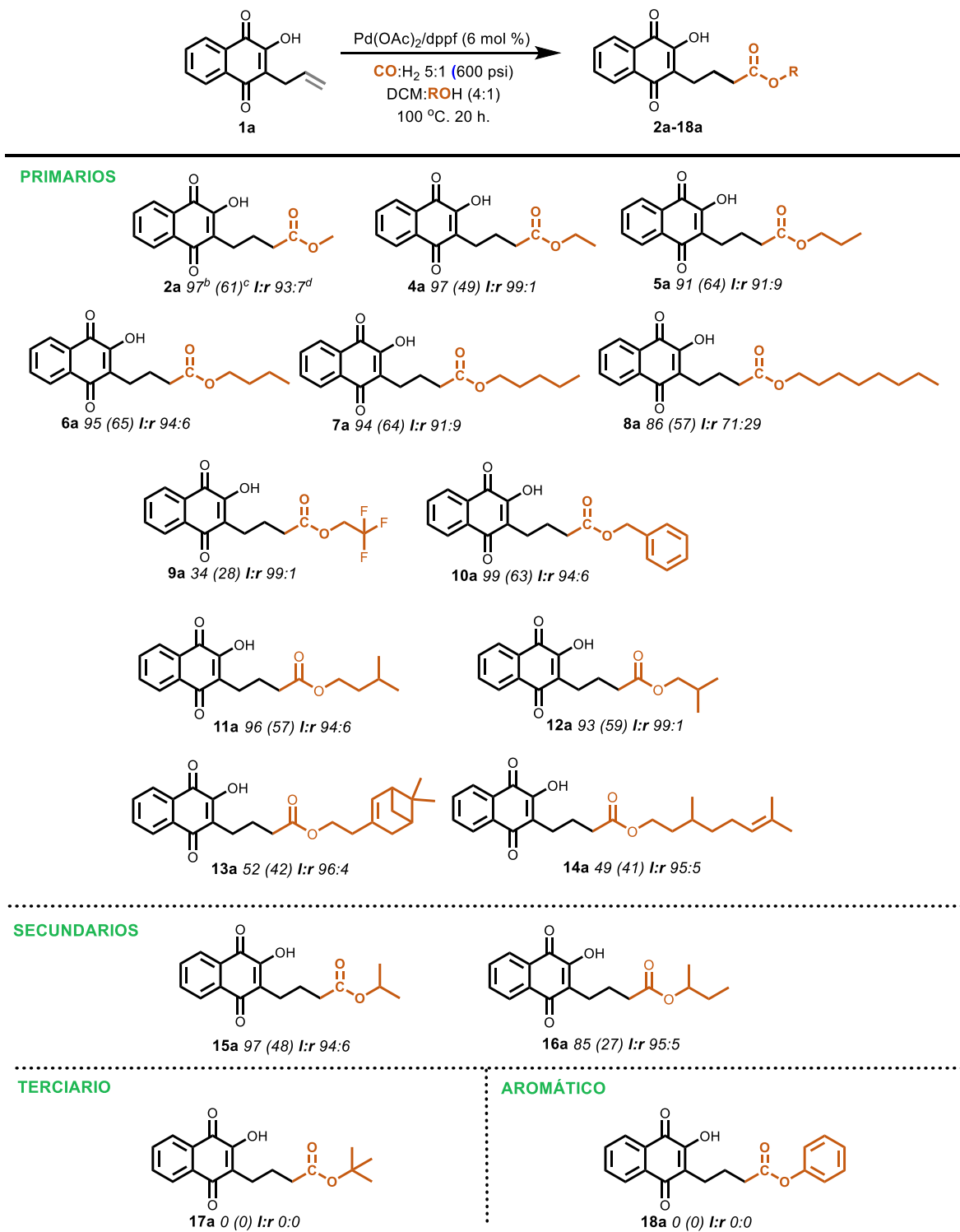
También se empleó 2,2,2-trifluoroetanol (**9a**), para estudiar como las propiedades electrónicas del alcohol primario afectan el sistema de reacción, encontrándose que la actividad del sistema disminuye, pero la regioselectividad se mantiene. Al compararse con el etanol (**4a**) en función de su nucleoficidad, el 2,2,2-trifluoroetanol es menos reactivo que el etanol, debido a que los átomos de flúor ejercen un efecto inductivo, lo cual afecta su carácter nucleofílico y por ende se observó menor conversión, por lo tanto, la naturaleza nucleofílica del alcohol afecta la actividad del sistema de reacción. Además, se intuyó que un grupo voluminoso unido al alcohol primario podría afectar la actividad del sistema de reacción, debido a efectos estéricos, por lo que se empleó alcohol bencílico (**10a**) y se observó una actividad similar a los alcoholes primarios alifáticos.

Se utilizaron alcoholes primarios con cadenas sustituidas, tales como 3-metil-1-butanol (**11a**) y 2-metil-1-propanol (**12a**) y se encontró que la selectividad y la actividad se mantienen, además, se emplearon nucleófilos más retadores respecto a su tamaño, como el Nopol (**13a**) y el Citronelol (**14a**) y se determinó que la regioselectividad se mantiene, mientras que la conversión disminuye considerablemente.

Para alcoholes secundarios alifáticos como 2-propanol (**15a**) y 2-butanol (**16a**) se obtuvieron los respectivos productos con una buena regioselectividad (94:5 y 95:5, respectivamente) y un rendimiento aislado moderado (27-48 %). Finalmente, para el *tert*-butanol (alcohol terciario, **17a**) y fenol (alcohol aromático, **18a**) la reacción no se efectuó, lo que probablemente esté asociado con el impedimento estérico del nucleófilo y del catalizador.

En general, para el mismo sistema de reacción se observaron tendencias similares en actividad y regioselectividad porque el nucleófilo (alcohol) no está involucrado en el paso de reacción que determina la selectividad⁴⁰.

Figura 27. Alcance del alcohol en la alcoxicarbonilación de **1a**^a.



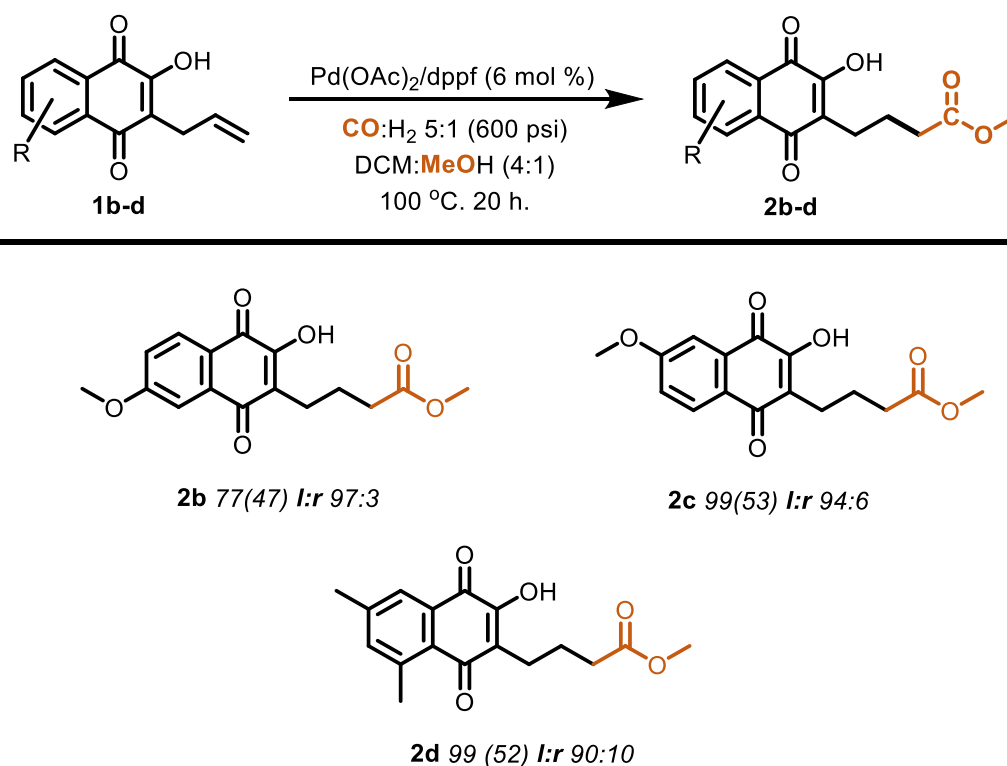
^aLas reacciones se llevaron a cabo con **1a** (0.14 mmol), 6 mol % Pd(OAc)₂, 6 mol % dppf, DCM:ROH (4:1) v/v, CO/H₂ 5:1 (600 psi), 100 °C por 20 h. ^b Determinado mediante RMN ¹H del crudo de reacción. ^c(rendimiento aislado). ^d*l:r* relación entre el compuesto lineal y ramificado (RMN ¹H).

6.3. Alcoxycarbonilación de los derivados 1b-d.

Con el fin de evidenciar si la sustitución en el anillo aromático de la **1,4 NQ** tiene algún efecto en la reactividad del sistema, se sintetizaron tres derivados alílicos (**1b-d**) a partir de la α -tetralona correspondiente. Inicialmente las tetralonas se oxidan para obtener las 1,4-naftoquinonas correspondientes, posteriormente se sometieron a un proceso de *O*-alilación, seguido de una transposición de Claisen para generar los distintos compuestos *C*-alilados (sección 5.2.).

Se observó que los sustratos con distintos sustituyentes en el anillo aromático, 6-MeO- (**1b**), 7-MeO- (**1c**) y 5,7-diMe- (**1d**), presentaron una reactividad similar al sistema no sustituido en el anillo (**2a**), considerando el rendimiento aislado y la selectividad en la obtención de los ésteres lineales **2b**, **2c** y **2d** (fig. 28). Lo anterior permite concluir que la sustitución del anillo aromático en las 3-alil-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas, no altera la actividad, ni la regioselectividad del sistema de reacción optimizado.

Figura 28. alcoxycarbonilación de derivados de la 3-alil-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas (**1b-d**)^a.



^a Las reacciones se llevaron a cabo con **1b-d** (0.14 mmol), 6 mol % Pd(OAc)₂, 6 mol % dppf, DCM:MeOH (4:1), CO/H₂ 5:1 (600 psi), 100 °C por 20 h. ^b Determinado mediante RMN ¹H del crudo de reacción. ^c(rendimiento aislado). ^d*l:r* relación entre el compuesto lineal y ramificado (RMN ¹H).

6.4. Propuesta del mecanismo de reacción

Para comprender como funciona el sistema de reacción, se realizaron una serie de experimentos que tienen como objetivo descifrar algunas de las etapas que conformar el mecanismo de reacción, los cuales se describen a continuación.

a) Bajo condiciones optimizadas, se realizaron dos reacciones, una en ausencia de paladio para verificar la importancia del metal en el sistema y descartar la promoción de la reacción por el ligante, temperatura, MeOH, disolvente ó presión de CO/H₂ (fig. 29). La otra reacción, se efectuó en ausencia de ligante, para demostrar su incidencia en la actividad y selectividad de la reacción. Para los dos casos de estudio se encontró que la reacción no procede, por lo que la combinación del precursor de paladio y ligante, es indispensable para que se lleve a cabo el proceso catalítico.

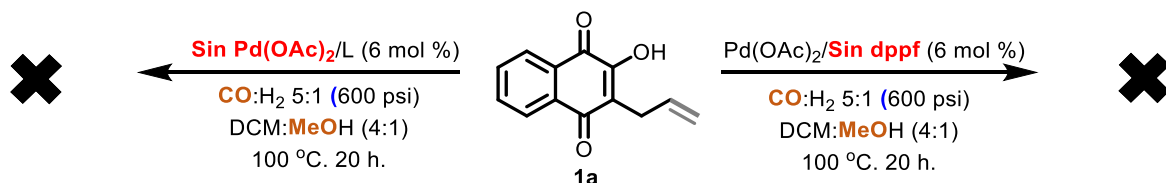


Figura 29. Alcoxycarbonilación de **1a** en ausencia de metal o ligante.

b) Aunque se confirmó que la presencia de H₂ en el sistema de reacción es necesaria (fig. 21, ver **E6**), se realizó un experimento con las condiciones optimizadas en ausencia de hidrógeno; se observó que la conversión disminuye cerca del 50 %, por lo que se ratificó que la presencia de H₂ en el medio de reacción es crucial para la eficiencia de la alcoxycarbonilación de **1a** (fig. 30).

Es importante comentar que la reacción de alcoxycarbonilación en ausencia de hidrógeno molecular es viable, como se ha demostrado anteriormente por nuestro grupo de investigación, ya que la presencia del grupo hidroxilo presente en **1a**, puede promover la generación de especies de hidruro de paladio, un intermediario clave para llevar a cabo la reacción de alcoxycarbonilación⁷⁵.

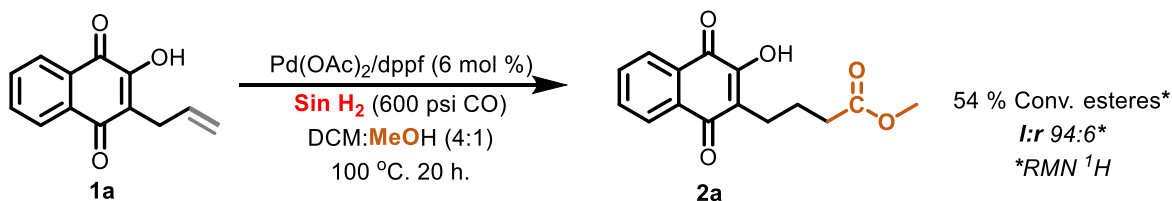


Figura 30. Alcoxycarbonilación de **1a** en ausencia de H₂.

Para refutar el punto anterior, se protegió el grupo hidroxilo de **1a** empleando dimetilsulfóxido en acetona, para así obtener el derivado metoxilado **1e**. Bajo las condiciones optimizadas y en ausencia de H₂, se obtuvo una conversión del 16% (fig. 31), lo que permite concluir que el grupo -OH de **1a**, puede llegar a tener participación en la formación de especies activas en el medio de reacción.

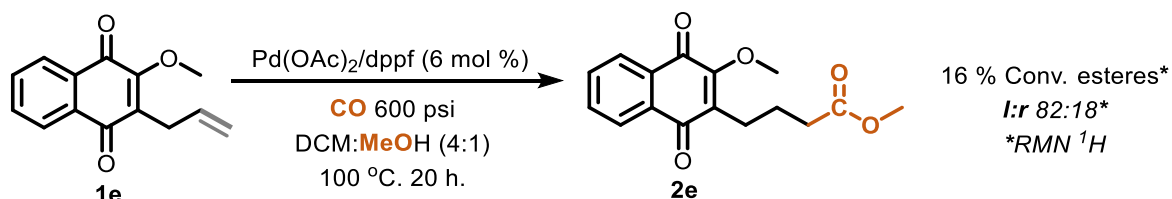


Figura 31. Alcoxycarbonylación de **1e** en ausencia de H₂.

La actividad que presenta el sistema de reacción (16 % de conversión), se puede deber a que en presencia de alcoholes, CO y acetato de paladio, se promueve la reducción del metal, generando especies de paladio (0)⁷⁶, las cuales pueden iniciar la formación de especies activas [L_nPd-H].

c) Se estableció que la presencia de hidrógeno en el medio de reacción es determinante para que el sistema de reacción sea más activo, por lo que se decidió realizar un experimento en ausencia de CO y bajo condiciones optimizadas, es decir bajo atmósfera reductora (fig. 32). El producto de la reacción es el compuesto hidrogenado (**2aH**), lo anterior puede dar indicios sobre la formación de un hidruro de paladio, ya que este puede mediar la hidrogenación de la doble ligadura en **1a**, debido a que es común utilizar precursores de paladio (II) bajo atmósfera de hidrógeno para llevar a cabo reacciones de hidrogenación de dobles enlaces, donde se ha encontrado que la especie responsable de este proceso es un hidruro de paladio⁷⁷.

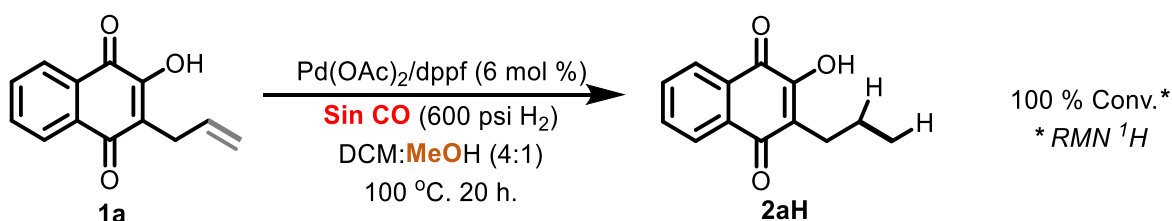


Figura 32. Alcoxycarbonylación de **1a** en ausencia de CO.

d) Con el fin de comprender si el grupo -OH de **1a** tiene un rol en el sistema catalítico, se utilizó el derivado metoxilado (**1e**) bajo las condiciones de reacción optimizadas, encontrándose que la alcoxicarbonilación del compuesto **1e** procede (fig. 33), lo que permite concluir que el grupo -OH de **1a** tienen responsabilidad en la conversión de la reacción y su presencia influye en la regioselectividad, ya que ésta disminuye (**1:b** 78:22), lo que se puede explicar gracias a la formación de paladaciclos⁷⁵.

Debido a lo anterior, creemos que estos resultados indican la participación del grupo OH en el mecanismo de la reacción a través de una asistencia anquimérica⁷⁸, de tal forma que ayuda a estabilizar un intermediario directamente relación con la etapa regioselectiva de la reacción (inserción migratoria del hidruro de paladio).

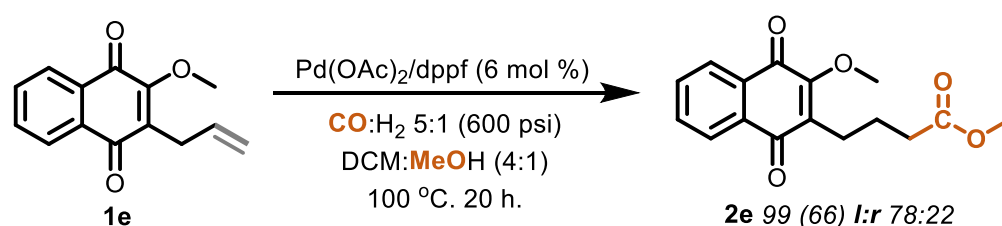


Figura 33. Alcoxicarbonilación de **1e** en ausencia de CO.

e) Para establecer si el protón del metanol forma una especie de hidruro metálico a partir de una alcoholisis, se realizó un experimento con metanol deuterado ($\text{MeOD-}d_4$), encontrando que el deuterio se incorpora al producto de reacción **2aD**, por lo que intuimos la formación de un hidruro de paladio promovido por el alcohol presente en el medio de reacción (fig. 34).

Los resultados anteriores pueden indicar que la presencia de hidrógeno en la reacción permite iniciar o activar el catalizador, que posteriormente se regenera y para ello utiliza el protón proveniente del MeOH, que en este caso corresponde a deuterio, por lo que muy probablemente, el proceso ocurre a través de una ruta de hidruro de paladio en el paso inicial.

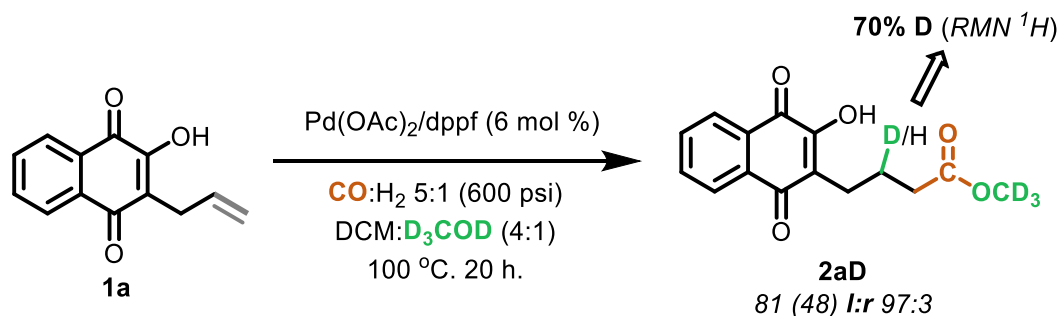


Figura 34. Alcoxicarbonilación de **1a** con CD_3OD .

Otro indicio sobre la formación de un hidruro de paladio, es la obtención de negro de paladio en la celda de reacción al terminar la misma, ya que, el catalizador de hidruro de paladio activo⁷⁰ es inestable en presencia de agua y se descompone fácilmente en negro de paladio.

Teniendo en cuenta lo anterior, se propone el siguiente mecanismo de reacción (fig. 35).

Inicialmente se propone la formación de un hidruro de paladio **(i)**, posteriormente, la inserción del alqueno terminal⁷⁹ de **1a (a)** genera un posible intermediario **(ii)** estabilizado por el grupo -OH de **1a**. El alqueno se inserta **(b)** en el enlace paladio-hidruro para formar un intermediario de alquil-paladio⁸⁰ **(iii)** sumado a la coordinación de CO. La subsiguiente inserción migratoria de CO **(c)** en el enlace organometálico produce el correspondiente complejo de acil-paladio⁸¹ **(iv)**. Finalmente, la alcoholisis **(d)** de las especies de acil-metal⁸² regenera el hidruro de paladio **(i)** y produce el éster lineal correspondiente **(na)**.

En la propuesta, el estado de oxidación del paladio es (II), lo anterior está acorde con estudios mecanísticos que se han realizado con complejos de hidruro de paladio (II) que catalizan reacciones de alcoxicarbonilación de compuestos insaturados^{83,84}. En nuestro caso no se logró caracterizar el hidruro de paladio, ya que este no fue visible por RMN ¹H, lo anterior se debe a que los hidruros de paladio son difíciles de aislar y caracterizar debido a su inestabilidad⁸⁵.

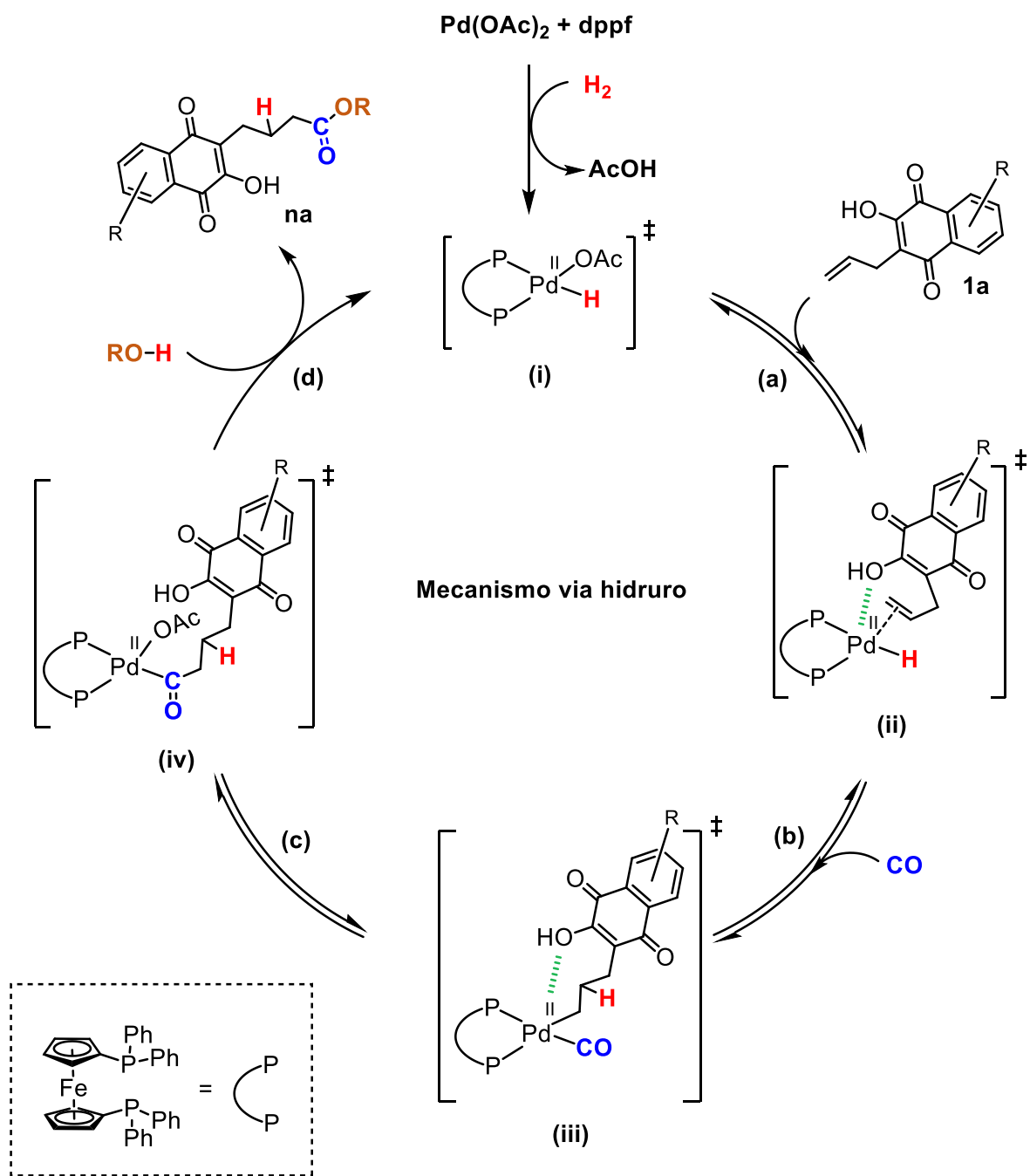


Figura 35: Propuesta de mecanismo de reacción para la alcoxycarbonilación de 3-alil-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas

7. Conclusiones

- Se sintetizaron derivados alílicos de la **1,4 NQ (1b-d)**, mediante una metodología sintética de tres pasos, obteniéndose rendimientos entre el 23% y 44%.
- Se demostró que las condiciones de reacción, tales como: disolvente, temperatura, presión, ligante y precursor de paladio, afectan directamente la actividad y selectividad de la alcoxicarbonilación de **1a**.
- Se desarrolló un sistema catalítico regioselectivo para la alcoxicarbonilación de 3-alil-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas (**1a-d**), con alcoholes primarios y secundarios, empleando Pd(OAc)₂ y dppf, CO:H₂ en proporción 5:1 (600 psi) en DCM:ROH (4:1 v/v) a 100 °C por 20 h.
- Se obtuvieron 19 ésteres (**2a-16a**, **2b-e** y **2aD**) procedentes de derivados alílicos de la **1,4 NQ** con buena regioselectividad y rendimientos aislados moderados con alcoholes primarios y secundarios, encontrándose que la naturaleza del alcohol afecta la actividad y selectividad del sistema catalítico desarrollado, debido a factores estéricos y electrónicos.
- Se evidenció mediante una serie de reacciones control, que la alcoxicarbonilación de las 3-alil-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas (**1a-d**) está probablemente mediada por una especie que involucra la formación de un hidruro de paladio [L_nPd-H], el cual se regenera por la participación del nucleófilo y se determinó que el grupo hidroxilo presente en el sustrato **1a** tiene un efecto positivo en la regioselectividad de la reacción.

8. Bibliografía

- (1) Beller, M.; Cornils, B.; Frohning, C. D.; Kohlpaintner, C. W. Progress in Hydroformylation and Carbonylation. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **1995**, *104* (1), 17–85. [https://doi.org/10.1016/1381-1169\(95\)00130-1](https://doi.org/10.1016/1381-1169(95)00130-1).
- (2) Dong, K.; Fang, X.; Gülak, S.; Franke, R.; Spannenberg, A.; Neumann, H.; Jackstell, R.; Beller, M. Highly Active and Efficient Catalysts for Alkoxy-carbonylation of Alkenes. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 1–7. <https://doi.org/10.1038/ncomms14117>.
- (3) Kiss, G. Palladium-Catalyzed Reppe Carbonylation. *Chem. Rev.* **2001**, *101* (11), 3435–3456. <https://doi.org/10.1021/cr010328q>.
- (4) Sang, R.; Hu, Y.; Razzaq, R.; Jackstell, R.; Franke, R.; Beller, M. State-of-The-Art Palladium-Catalyzed Alkoxy-carbonylations. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8* (4), 799–811. <https://doi.org/10.1039/d0qo01203c>.
- (5) Li, H.; Dong, K.; Jiao, H.; Neumann, H.; Jackstell, R.; Beller, M. The Scope and Mechanism of Palladium-Catalyzed Markovnikov Alkoxy-carbonylation of Alkenes. *Nat. Chem.* **2016**, *8* (12), 1159–1166. <https://doi.org/10.1038/nchem.2586>.
- (6) Jali, B. R.; Behura, R.; Barik, S. R.; Parveen, S.; Mohanty, S. P.; Das, R. A Brief Review: Biological Implications of Naphthoquinone Derivatives. *Res. J. Pharm. Technol.* **2018**, *11* (8), 3698–3702. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2018.00679.0>.
- (7) López, L. I.; Leyva, E.; García de la Cruz, R. F. Las Naftoquinonas: Más Que Pigmentos Naturales. *Rev. Mex. ciencias Farm.* **2011**, *42* (1), 6–17.
- (8) Liu, K. K.; Li, J.; Sakya, S. Synthetic Approaches to the 2003 New Drugs. *Mini Rev. Med. Chem.* **2004**, *4* (10), 1105–1125. <https://doi.org/10.2174/1389557043402900>.
- (9) Manickam, M.; Boggu, P. R.; Cho, J.; Nam, Y. J.; Lee, S. J.; Jung, S.-H. Investigation of Chemical Reactivity of 2-Alkoxy-1,4-Naphthoquinones and Their Anticancer Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28* (11), 2023–2028. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.04.060>.
- (10) Devi, M.; Kumar, P.; Singh, R.; Narayan, L.; Kumar, A.; Sindhu, J.; Lal, S.; Hussain, K.; Singh, D. A Comprehensive Review on Synthesis, Biological Profile and Photophysical Studies of Heterocyclic Compounds Derived from 2,3-Diamino-1,4-Naphthoquinone. *J. Mol. Struct.* **2022**, *1269*, 133786. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133786>.
- (11) Aguilar-Martinez, M.; Cuevas, G.; Jiménez-Estrada, M.; González, I.; Lotina-Hennsen, B.; Macias-Ruvalcaba, N. An Experimental and Theoretical Study

of the Substituent Effects on the Redox Properties of 2-[(R-Phenyl) Amine]-1,4-Naphthalenediones in Acetonitrile. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (10), 3684–3694. <https://doi.org/10.1021/jo990186o>.

- (12) Silva, T. L.; de Azevedo, M. de L. S. G.; Ferreira, F. R.; Santos, D. C.; Amatore, C.; Goulart, M. O. F. Quinone-Based Molecular Electrochemistry and Their Contributions to Medicinal Chemistry: A Look at the Present and Future. *Curr. Opin. Electrochem.* **2020**, *24*, 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.coelec.2020.06.011>.
- (13) Biggins, J.; Mathis, P. Functional Role of Vitamin K1 in Photosystem I of the Cyanobacterium *Synechocystis* 6803. *Biochemistry* **1988**, *27* (5), 1494–1500. <https://doi.org/10.1021/bi00405a015>.
- (14) Zhu, X.; Jing, Y. Natural Quinone Molecules as Effective Cathode Materials for Nonaqueous Lithium-Ion Batteries. *J. Power Sources* **2022**, *531*, 231291. <https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2022.231291>.
- (15) Wang, Y.-C.; Lin, Y.-H. Anti-Gastric Adenocarcinoma Activity of 2-Methoxy-1,4-Naphthoquinone, an Anti-Helicobacter Pylori Compound from *Impatiens Balsamina* L. *Fitoterapia* **2012**, *83* (8), 1336–1344. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.04.003>.
- (16) Liew, K.; Yong, P. V. C.; Navaratnam, V.; Lim, Y. M.; Ho, A. S. H. Differential Proteomic Analysis on the Effects of 2-Methoxy-1,4-Naphthoquinone towards MDA-MB-231 Cell Line. *Phytomedicine* **2015**, *22* (5), 517–527. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.03.007>.
- (17) Colwell, C. A.; McCall, M. Studies on the Mechanism of Antibacterial Action of 2-Methyl-1,4-Naphthoquinone. *Science* **1945**, *101* (2632), 592–594. <https://doi.org/10.1126/science.101.2632.592>.
- (18) Wu, Y.; Yin, C.; Huang, R.; He, M.; Duan, X.; Jiang, Y.; Li, T. Enhanced Resistance in ‘Shatang’ Mandarin Fruit against *Penicillium Italicum* Caused by 2-Methoxy-1,4-Naphthoquinone. *Physiol. Mol. Plant Pathol.* **2022**, *119*, 101828. <https://doi.org/10.1016/j.pmpp.2022.101828>.
- (19) Klotz, L.-O.; Hou, X.; Jacob, C. 1,4-Naphthoquinones: From Oxidative Damage to Cellular and Inter-Cellular Signaling. *Molecules* **2014**, *19* (9), 14902–14918. <https://doi.org/10.3390/molecules190914902>.
- (20) Bergeron, F.; Klarskov, K.; Hunting, D. J.; Wagner, J. R. Near-UV Photolysis of 2-Methyl-1,4-Naphthoquinone–DNA Duplexes: Characterization of Reversible and Stable Interstrand Cross-Links between Quinone and Adenine Moieties. *Chem. Res. Toxicol.* **2007**, *20* (5), 745–756. <https://doi.org/10.1021/tx6002968>.
- (21) Bittner, S.; Gorohovsky, S.; Becker, J. Y. Synthesis, Electrochemical and Spectral Properties of Some ω -N-Quinonyl Amino Acids. *Amino Acids* **2002**, *22* (1), 71–93. <https://doi.org/10.1007/s726-002-8202-3>.

- (22) Guerrero, C. R.; Wang, J.; Wang, Y. Induction of 8, 5'-Cyclo-2'-Deoxyadenosine and 8, 5'-Cyclo-2'-Deoxyguanosine in Isolated DNA by Fenton-Type Reagents. *Chem. Res. Toxicol.* **2013**, *26* (9), 1361–1366. <https://doi.org/10.1021/tx400221w>.
- (23) Babula, P.; Adam, V.; Havel, L.; Kizek, R. Naphthoquinones and Their Pharmacological Properties. *Ces. a Slov. Farm. Cas. Ces. Farm. Spol. a Slov. Farm. Spol.* **2007**, *56* (3), 114–120.
- (24) Cranenburg, E. C. M.; Schurgers, L. J.; Vermeer, C. Vitamin K: The Coagulation Vitamin That Became Omnipotent. *Thromb. Haemost.* **2007**, *98* (07), 120–125. <https://doi.org/10.1160/TH07-04-0266>.
- (25) Lian, X.; Zhang, Y.; Wang, J.; Yan, B. Antineoplastic Mitoxantrone Monitor: A Sandwiched Mixed Matrix Membrane (MMM) Based on a Luminescent MOF–Hydrogel Hybrid. *Inorg. Chem.* **2020**, *59* (14), 10304–10310. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c01451>.
- (26) Papageorgiou, V. P.; Assimopoulou, A. N.; Couladouros, E. A.; Hepworth, D.; Nicolaou, K. C. The Chemistry and Biology of Alkannin, Shikonin, and Related Naphthazarin Natural Products. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38* (3), 270–301. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19990201\)38:3<270::AID-ANIE270>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19990201)38:3<270::AID-ANIE270>3.0.CO;2-0).
- (27) Andújar, I.; Ríos, J. L.; Giner, R. M.; Recio, M. C. Pharmacological Properties of Shikonin—a Review of Literature since 2002. *Planta Med.* **2013**, *79* (18), 1685–1697. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1350934>.
- (28) Padhye, S.; Dandawate, P.; Yusufi, M.; Ahmad, A.; Sarkar, F. H. Perspectives on Medicinal Properties of Plumbagin and Its Analogs. *Med. Res. Rev.* **2012**, *32* (6), 1131–1158. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/med.20235>.
- (29) Zakharova, O. A.; Goryunov, L. I.; Troshkova, N. M.; Ovchinnikova, L. P.; Shteingarts, V. D.; Nevinsky, G. A. Cytotoxicity of New N-Butylamino and Sulfur-Containing Derivatives of Polyfluorinated 1,4-Naphthoquinone. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45* (1), 270–274. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.10.006>.
- (30) Kongkathip, N.; Luangkamin, S.; Kongkathip, B.; Sangma, C.; Grigg, R.; Kongsaree, P.; Prabpai, S.; Pradidphol, N.; Piyaviriyagul, S.; Siripong, P. Synthesis of Novel Rhinacanthins and Related Anticancer Naphthoquinone Esters. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (18), 4427–4438. <https://doi.org/10.1021/jm030323g>.
- (31) Pingaew, R.; Prachayasittikul, V.; Worachartcheewan, A.; Nantasenamat, C.; Prachayasittikul, S.; Ruchirawat, S.; Prachayasittikul, V. Novel 1,4-Naphthoquinone-Based Sulfonamides: Synthesis, QSAR, Anticancer and Antimalarial Studies. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *103*, 446–459. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.09.001>.

- (32) Boonyaketguson, S.; Rukachaisirikul, V.; Phongpaichit, S.; Trisuwan, K. Naphthoquinones from the Leaves of *Rhinacanthus Nasutus* Having Acetylcholinesterase Inhibitory and Cytotoxic Activities. *Fitoterapia* **2018**, *124*, 206–210. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2017.11.011>.
- (33) Kumar, A. S.; Leema, M.; Sridevi, S.; Sreesaila, S.; Anil, L. J.; Mohit, M.; Krishnan, H.; Pillai, Z. S. A Review on Synthesis and Various Pharmacological Aspects of Rhinacanthin-C with Special Emphasis on Antidiabetic Activity. *Mater. Today Proc.* **2021**, *46*, 3084–3088. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.02.588>.
- (34) Liao, M.; Zeng, C.; Liang, F.-P. Two New Dimeric Naphthoquinones from *Arnebia Euchroma*. *Phytochem. Lett.* **2020**, *37*, 106–109. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2020.04.004>.
- (35) Kongkathip, B.; Akkarasamiyo, S.; Hasitapan, K.; Sittikul, P.; Boonyalai, N.; Kongkathip, N. Synthesis of Novel Naphthoquinone Aliphatic Amides and Esters and Their Anticancer Evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 271–284. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.12.006>.
- (36) Beller, M.; Wu, X.-F. Introduction BT - Transition Metal Catalyzed Carbonylation Reactions: Carbonylative Activation of C-X Bonds; Beller, M., Wu, X.-F., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2013**; pp 1–11. https://doi.org/10.1007/978-3-642-39016-6_1.
- (37) Wu, X.-F.; Fang, X.; Wu, L.; Jackstell, R.; Neumann, H.; Beller, M. Transition-Metal-Catalyzed Carbonylation Reactions of Olefins and Alkynes: A Personal Account. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (4), 1041–1053. <https://doi.org/10.1021/ar400222k>.
- (38) Peng, J. B.; Geng, H. Q.; Wu, X. F. The Chemistry of CO: Carbonylation. *Chem* **2019**, *5* (3), 526–552. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2018.11.006>.
- (39) Trost, B. M. Atom Economy—A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way. *Angew. Chem., Int. Ed. English* **1995**, *34* (3), 259–281. <https://doi.org/10.1002/anie.199502591>.
- (40) Brennfürer, A.; Neumann, H.; Beller, M. Palladium-Catalyzed Carbonylation Reactions of Alkenes and Alkynes. *ChemCatChem* **2009**, *1* (1), 28–41. <https://doi.org/10.1002/cctc.200900062>.
- (41) Beller, M. *Catalytic Carbonylation Reactions*; Springer, **2006**; Vol. 18. <https://doi.org/10.1007/b105253>.
- (42) Kégl, T. Carbonylation of Alkenes and Dienes. *Modern Carbonylation Methods*. March 12, **2008**, pp 161–198. <https://doi.org/10.1002/9783527621545.ch7>.
- (43) Negishi, E.; De Meijere, A. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, **2003**. <https://doi.org/10.1002/0471212466>.

- (44) Weissermel, K.; Arpe, H.-J. *Industrial Organic Chemistry*; John Wiley & Sons, **2008**. <https://doi.org/10.1002/9783527616688>.
- (45) Franke, R.; Selent, D.; Börner, A. Applied Hydroformylation. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (11), 5675–5732. <https://doi.org/10.1021/cr3001803>.
- (46) Ali, B. E.; Alper, H. *Transition Metals for Organic Synthesis*. Beller, M., Bolm, C., Eds **2008**.
- (47) Reppe, W. Carbonylierung I. Über Die Umsetzung von Acetylen Mit Kohlenoxyd Und Verbindungen Mit Reaktionsfähigen Wasserstoffatomen Synthesen α,β -Ungesättigter Carbonsäuren Und Ihrer Derivate. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *582* (1), 1–37. <https://doi.org/10.1002/jlac.19535820102>.
- (48) SHELDON, R. A. ORGANIC-SYNTHESIS - PAST, PRESENT AND FUTURE. *Chem. Ind.* **1992**, No. 23, 903–906.
- (49) Otera, J.; Nishikido, J. *Esterification: Methods, Reactions, and Applications*; John Wiley & Sons, **2009**. <https://doi.org/10.1002/9783527627622>.
- (50) Ali, B. E.; Alper, H. Hydrocarboxylation and Hydroesterification Reactions Catalyzed by Transition Metal Complexes. *Transition Metals for Organic Synthesis*. August 25, **2004**, pp 113–132. <https://doi.org/10.1002/9783527619405.ch2d>.
- (51) Bittler, K.; Kutepow, N. V.; Neubauer, D.; Reis, H. Carbonylation of Olefins under Mild Temperature Conditions in the Presence of Palladium Complexes. *Angew. Chem., Int. Ed. English* **1968**, *7* (5), 329–335. <https://doi.org/10.1002/anie.196803291>.
- (52) Schoenberg, A.; Bartoletti, I.; Heck, R. F. Palladium-Catalyzed Carboalkoxylation of Aryl, Benzyl, and Vinylic Halides. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (23), 3318–3326. <https://doi.org/10.1021/jo00937a003>.
- (53) Yokota, K.; Tatamidani, H.; Fukumoto, Y.; Chatani, N. Chelation-Assisted Hydroesterification of Alkenes Catalyzed by Rhodium Complex. *Org. Lett.* **2003**, *5* (23), 4329–4331. <https://doi.org/10.1021/ol035582e>.
- (54) Mika, L. T.; Tuba, R.; Tóth, I.; Pitter, S.; Horváth, I. T. Molecular Mapping of the Catalytic Cycle of the Cobalt-Catalyzed Hydromethoxycarbonylation of 1,3-Butadiene in the Presence of Pyridine in Methanol. *Organometallics* **2011**, *30* (17), 4751–4764. <https://doi.org/10.1021/om200617q>.
- (55) Wu, L.; Liu, Q.; Jackstell, R.; Beller, M. Ruthenium-Catalyzed Alkoxylation of Alkenes Using Carbon Monoxide. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2* (7), 771–774. <https://doi.org/10.1039/C5QO00071H>.
- (56) Yang, J.; Liu, J.; Ge, Y.; Huang, W.; Schneider, C.; Dühren, R.; Franke, R.; Neumann, H.; Jackstell, R.; Beller, M. A General Platinum-Catalyzed Alkoxylation of Olefins. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (39), 5235–5238. <https://doi.org/10.1039/D0CC00650E>.

- (57) Reppe, W.; Vetter, H. Carbonylierung VI. Synthesen Mit Metallcarbonylwasserstoffen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 582 (1), 133–161. <https://doi.org/10.1002/jlac.19535820107>.
- (58) Yang, J.; Kong, D.; Wu, H.; Shen, Z.; Zou, H.; Zhao, W.; Huang, G. Palladium-Catalyzed Regio- and Chemoselective Double-Alkoxy carbonylation of 1,3-Diynes: A Computational Study. *Org. Chem. Front.* **2022**, 9 (10), 2697–2707. <https://doi.org/10.1039/D2QO00122E>.
- (59) Amézquita-Valencia, M.; Alper, H. Regioselective Alkoxy carbonylation of Allyl Phenyl Ethers Catalyzed by Pd/Dppb Under Syngas Conditions. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (9), 3860–3867. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00522>.
- (60) del Río, I.; Claver, C.; van Leeuwen, P. W. N. M. On the Mechanism of the Hydroxycarbonylation of Styrene with Palladium Systems. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2001 (11), 2719–2738. [https://doi.org/10.1002/1099-0682\(200111\)2001:11<2719::AID-EJIC2719>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1099-0682(200111)2001:11<2719::AID-EJIC2719>3.0.CO;2-5).
- (61) Heck, R. F. Dicarboalkoxylation of Olefins and Acetylenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94 (8), 2712–2716. <https://doi.org/10.1021/ja00763a028>.
- (62) Cavinato, G.; Toniolo, L. On the Mechanism of the Hydrocarbalkoxylation of Olefins Catalyzed by Palladium Complexes. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 398 (1), 187–195. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(90\)87014-5](https://doi.org/10.1016/0022-328X(90)87014-5).
- (63) Milstein, D. Aspects of Intermediacy of Carbalkoxymetal Complexes in Carbon Monoxide Reactions. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21 (11), 428–434. <https://doi.org/10.1021/ar00155a007>.
- (64) Williams, D. B. G.; Bredenkamp, T. Pd/Al(OTf)₃ Catalyzed Methoxycarbonylation: On the Importance of Counterions and the Acid Source. *ChemCatChem* **2012**, 4 (2), 206–208. <https://doi.org/10.1002/cctc.201100238>.
- (65) Andrushko, V.; Andrushko, N. *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*; John Wiley & Sons, **2013**. <https://doi.org/10.1002/9781118596784.ssd001>.
- (66) Clegg, W.; Elsegood, M. R. J.; Eastham, G. R.; Tooze, R. P.; Wang, X. L.; Whiston, K. Highly Active and Selective Catalysts for the Production of Methyl Propanoate via the Methoxycarbonylation of Ethene. *Chem. Commun.* **1999**, No. 18, 1877–1878. <https://doi.org/10.1039/A905521E>.
- (67) Kongkathip, N.; Kongkathip, B.; Siripong, P.; Sangma, C.; Luangkamin, S.; Niyomdech, M.; Pattanapa, S.; Piyaviriyagul, S.; Kongsaree, P. Potent Antitumor Activity of Synthetic 1,2-Naphthoquinones and 1,4-Naphthoquinones. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11 (14), 3179–3191. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(03\)00226-8](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(03)00226-8).
- (68) Anaissi-Afonso, L.; Oramas-Royo, S.; Ayra-Plasencia, J.; Martín-Rodríguez, P.; García-Luis, J.; Lorenzo-Castrillejo, I.; Fernández-Pérez, L.; Estévez-

- Braun, A.; Machín, F. Lawsone, Juglone, and β -Lapachone Derivatives with Enhanced Mitochondrial-Based Toxicity. *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13* (8), 1950–1957. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.8b00306>.
- (69) Bian, J.; Qian, X.; Wang, N.; Mu, T.; Li, X.; Sun, H.; Zhang, L.; You, Q.; Zhang, X. Palladium(II)-Catalyzed C–H Bond Activation/C–C Coupling/Intramolecular Tsuji–Trost Reaction Cascade: Facile Access to 2H-Pyranonaphthoquinones. *Org. Lett.* **2015**, *17* (14), 3410–3413. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01304>.
- (70) Yao, Y.-H.; Zou, X.-J.; Wang, Y.; Yang, H.-Y.; Ren, Z.-H.; Guan, Z.-H. Palladium-Catalyzed Asymmetric Markovnikov Hydroxycarbonylation and Hydroalkoxycarbonylation of Vinyl Arenes: Synthesis of 2-Arylpropanoic Acids. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60* (43), 23117–23122. <https://doi.org/10.1002/anie.202107856>.
- (71) El Ali, B.; Okuro, K.; Vasapollo, G.; Alper, H. Regioselective Palladium(II)-Catalyzed Synthesis of Five- or Seven-Membered Ring Lactones and Five-, Six- or Seven-Membered Ring Lactams by Cyclocarbonylation Methodology. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (18), 4264–4270. <https://doi.org/10.1021/ja953403l>.
- (72) Dierkes, P.; W. N. M. van Leeuwen, P. The Bite Angle Makes the Difference: A Practical Ligand Parameter for Diphosphine Ligands. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, No. 10, 1519–1530. <https://doi.org/10.1039/A807799A>.
- (73) Peng, J.-B.; Wu, X.-F. Ligand- and Solvent-Controlled Regio- and Chemodivergent Carbonylative Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57* (5), 1152–1160. <https://doi.org/10.1002/anie.201709807>.
- (74) Leeuwen, P. W. N. M. van; Freixa, Z. Bite Angle Effects of Diphosphines in Carbonylation Reactions. *Modern Carbonylation Methods*. March 12, **2008**, pp 1–25. <https://doi.org/10.1002/9783527621545.ch1>.
- (75) Sosa, D. O.; Almaraz, K.; Amézquita-Valencia, M. Regioselective Synthesis of 4, 5-Dihydro-6H-oxepino [3, 2-c] Chromene-2, 6 (3H)-diones through Palladium-Catalyzed Intramolecular Alkoxycarbonylation of 3-Allyl-4-hydroxycoumarins. *European J. Org. Chem.* **2019**, *2019* (29), 4682–4687. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900649>.
- (76) Rivetti, F.; Romano, U. Alkoxy Carbonyl Complexes of Palladium and Their Role in Alcohol Carbonylation. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *154* (3), 323–326. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)90871-4](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)90871-4).
- (77) Chen, Q.-A.; Ye, Z.-S.; Duan, Y.; Zhou, Y.-G. Homogeneous Palladium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (2), 497–511. <https://doi.org/10.1039/C2CS35333D>.
- (78) Muller, P. Glossary of Terms Used in Physical Organic Chemistry (IUPAC Recommendations 1994). **1994**, *66* (5), 1077–1184. <https://doi.org/10.1351/pac199466051077>.

- (79) Gómez-Bengoña, E.; Cuerva, J. M.; Echavarren, A. M.; Martorell, G. Cationic Intermediates in the Intramolecular Insertion of Alkenes into (H³-Allyl)Palladium(II) Complexes. *Angew. Chem., Int. Ed. English* **1997**, *36* (7), 767–769. <https://doi.org/10.1002/anie.199707671>.
- (80) Reger, D. L.; Garza, D. G. Alkene and Alkyne Insertion Reactions with the Unstable Palladium Hydride Complex (Me₂NCS₂)Pd(PEt₃)H and Carbon Monoxide Insertion Reactions with (Me₂NCS₂)Pd(PEt₃)(Alkyl) Complexes. *Organometallics* **1993**, *12* (2), 554–558. <https://doi.org/10.1021/om00026a043>.
- (81) van Leeuwen, P. W. N. M.; Roobeek, C. F.; van der Heijden, H. Migration Versus Insertion in Square-Planar Platinum and Palladium Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (26), 12117–12118. <https://doi.org/10.1021/ja00105a088>.
- (82) van Leeuwen, P. W. N. M.; Zuideveld, M. A.; Swennenhuis, B. H. G.; Freixa, Z.; Kamer, P. C. J.; Goubitz, K.; Fraanje, J.; Lutz, M.; Spek, A. L. Alcoholysis of Acylpalladium(II) Complexes Relevant to the Alternating Copolymerization of Ethene and Carbon Monoxide and the Alkoxy carbonylation of Alkenes: The Importance of Cis-Coordinating Phosphines. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (18), 5523–5539. <https://doi.org/10.1021/ja029341y>.
- (83) Jameel, F.; Kohls, E.; Stein, M. Mechanism and Control of the Palladium-Catalyzed Alkoxy carbonylation of Oleochemicals from Sustainable Sources. *ChemCatChem* **2019**, *11* (19), 4894–4906. <https://doi.org/10.1002/cctc.201901097>.
- (84) Clegg, W.; Eastham, G. R.; Elsegood, M. R. J.; Heaton, B. T.; Iggo, J. A.; Tooze, R. P.; Whyman, R.; Zacchini, S. Synthesis and Reactivity of Palladium Hydrido-Solvento Complexes, Including a Key Intermediate in the Catalytic Methoxy carbonylation of Ethene to Methyl Propanoate. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, No. 17, 3300–3308. <https://doi.org/10.1039/B202372P>.
- (85) Grushin, V. V. Hydrido Complexes of Palladium. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (6), 2011–2034. <https://doi.org/10.1021/cr950272y>.

9. Anexos

