

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 553**

51 Int. Cl.:

C07C 67/00 (2006.01)
C07C 69/24 (2006.01)
C07C 69/34 (2006.01)
C07C 69/42 (2006.01)
C07C 69/612 (2006.01)
C07C 69/65 (2006.01)
C07C 69/732 (2006.01)
C07D 209/48 (2006.01)
C07D 307/83 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2015 E 15201229 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 3037402**

54 Título: **Procedimiento para la alcoxicarbonilación de compuestos etilénicamente insaturados**

30 Prioridad:

22.12.2014 DE 102014226870

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

11.08.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BELLER, MATTHIAS;
JACKSTELL, RALF;
LIU, QIANG;
AROCKIAM, PERCIA BEATRICE y
YUAN, KEDONG**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 629 553 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la alcoxicarbonilación de compuestos etilénicamente insaturados

5 El invento se refiere a la alcoxicarbonilación de compuestos etilénicamente insaturados, en el que se hace reaccionar por lo menos un compuesto etilénicamente insaturado con formalina o paraformaldehído y con un alcohol seleccionado entre metanol o isopropanol en presencia de un catalizador de paladio y de un ácido como cocatalizador. Las reacciones de carbonilación catalizadas por metales de transición son una herramienta productiva tanto en la síntesis orgánica como también en la producción industrial de diferentes compuestos carbonílicos, tales como ésteres, amidas, cetonas y aldehídos, etc. Mediando utilización de catalizadores de paladio tiene importancia particularmente la metoxicarbonilación (C. Jimenez Rodriguez, D. F. Foster, G. R. Eastham, D. J. Cole-Hamilton, Chemical Communications 2004, 0, 1720-1721). Una gran desventaja del procedimiento es la utilización de monóxido de carbono gaseoso, que es tóxico así como fácilmente inflamable, y por lo tanto también es difícil de transportar en grandes cantidades. En los últimos años se emprendieron considerables esfuerzos para el desarrollo de nuevas transformaciones carbonilantes con alternativas CO. En este caso el tóxico CO gaseoso se puede reemplazar por compuestos carbonílicos inorgánicos u orgánicos más cómodos.

Así, es conocido p.ej. el empleo de formiatos como fuentes de CO sustitutivas en alcoxicarbonilaciones catalíticas (H. Li, H. Neumann, M. Beller, X.-F. Wu, Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 3183-3186).

20 Los formiatos son de manera conocida un aducto a base de monóxido de carbono y un alcohol. Se utiliza preferiblemente formiato de metilo, que se prepara a escala industrial a partir de metanol, monóxido de carbono y una base fuerte. Correspondientemente, la carbonilación con formiato de metilo no es realmente una reacción libre de monóxido de carbono. Q. Liu, L. Wu, R. Jackstell, M. Beller, ChemCatChem 2014, 6, 2805-2809 muestra la preparación de ésteres por reacción de olefinas con paraformaldehído y alcoholes en presencia de un catalizador de rutenio.

30 La misión del invento consiste por lo tanto en poner a disposición un sencillo procedimiento para la alcoxicarbonilación catalítica, que haga posible preparar particularmente un éster metílico en buenos rendimientos y a un precio barato, debiéndose de evitar el empleo de monóxido de carbono. Una meta especial es hacer accesibles a la carbonilación también a alquenos de cadena larga. En tal caso se deben de conseguir buenas regioselectividades (> 90 %) y buenas actividades (TOF >100 h⁻¹).

35 Se encontró que el problema planteado por esta misión se puede resolver por una catálisis homogénea mediante un sistema catalítico constituido sobre la base de paladio. Conforme al invento se hace reaccionar por lo menos un compuesto etilénicamente insaturado con formalina o paraformaldehído y con un alcohol seleccionado entre metanol y isopropanol en presencia de un catalizador de paladio, de por lo menos un ligando de fosfina y de un ácido.

40 El paraformaldehído posee la fórmula general [CH₂O]_n, pudiendo n ser = de 1 a 200. Como paraformaldehído se designa al polímero sólido de formaldehído, que contiene una mezcla de poli(oximetilenos) lineales de cadena corta y que es obtenible p.ej. al concentrar por evaporación una solución de formaldehído en vacío. Al calentar a aproximadamente 100 °C el paraformaldehído se descompone de manera reversible o por la acción de un ácido en formaldehído monómero. Junto al paraformaldehído, es apropiada la formalina (solución acuosa aproximadamente al 35-37 % de formaldehído gaseoso, añadiéndose 10-15 % en peso de metanol para la estabilización contra la formación de polímeros de conglomerados más altos) en el procedimiento conforme al invento.

45 Conforme al invento se emplean formalina o paraformaldehído así como los alcoholes metanol o isopropanol preferiblemente en exceso.

50 Los compuestos etilénicamente insaturados, que actúan en el procedimiento conforme al invento como materiales de partida, pueden ser n-alquenos lineales insaturados una vez o múltiples veces o isoalquenos ramificados, cicloalquenos y alquenos aromáticos con un número de carbonos preferiblemente de 2 a 40, que eventualmente están sustituidos. Preferiblemente se emplean alquenos con 2 hasta 20 átomos de C.

55 Como sustituyentes entran en cuestión grupos de éster, arilo, nitro, hidroxilo, nitrilo, de éter o átomos de halógeno.

60 Por ejemplo se han de mencionar eteno, propileno, buteno, isobuteno, penteno, hexeno, hepteno, 1- y 2-octeno, octa-1,7-dieno, ciclopenteno, ciclohexeno, biciclo[2.2.1]hept-2-eno, estireno, alilbenceno, isopropenilbenceno, 1-isopropenil-4-metilbenceno, 1-cloro-4-isopropenil-benceno, 1-fluoro-4-isopropenil-benceno, 2-isopropenil-naftaleno, acrilato de metilo y metacrilato de metilo. Por lo demás, se pueden emplear también mezclas de diferentes compuestos etilénicamente insaturados.

65 El catalizador de paladio utilizado en el procedimiento conforme al invento se emplea preferiblemente en forma de un compuesto precursor como compuesto complejo de paladio, que es coordinado por el ligando de fosfina. En una variante preferida de realización del procedimiento, el catalizador tiene por lo menos un complejo de paladio con paladio en las etapas de oxidación 0 hasta +II. Por ejemplo, se han de mencionar los complejos de paladio acetato

de Pd(II), acetilacetato de Pd(II), halogenuros de Pd(II), (Pd(II)(cod)Cl₂, Pd(MeCN)₂Cl₂ y Pd(II)-dibencilidenacetona.

- 5 El ligando de fosfina tiene preferiblemente una estructura bidentada. Se ha mostrado como especialmente apropiado en el procedimiento conforme al invento el ligando de fosfina 1,2-bis(di-*terc.*-butilfosfinometil)benceno (d^tbpx). Los ligandos pueden ser combinados eventualmente en una reacción preliminar con el complejo de paladio o ellos se añaden in situ a la reacción. De manera muy especialmente preferible, en el procedimiento conforme al invento se utiliza un catalizador que comprende acetato de Pd y d^tbpx.
- 10 Los compuestos etilénicamente insaturados se hacen reaccionar preferiblemente con la cantidad por lo menos una vez equivalente del respectivo alcohol y del formaldehído o respectivamente de la formalina en presencia del catalizador de Pd. La reacción conduce a los deseados ésteres metílicos o isopropílicos en dependencia del compuesto etilénicamente insaturado utilizado.
- 15 El ácido es preferiblemente un ácido sulfónico o un ácido fosfínico, son especialmente preferidos el ácido metanosulfónico o los ácidos toluenosulfónicos o los ácidos diarilfosfínicos. Conforme al invento, el ligando de fosfina se presenta preferiblemente en una cantidad que se sitúa por debajo de la cantidad de ácido sulfónico o que corresponde a la cantidad de ácido sulfónico.
- 20 El catalizador de paladio comprende el ligando de fosfina y el ácido sulfónico en la relación de paladio : ligando en el intervalo de 1 : 2 a 1 : 20 y de paladio : ácido en el intervalo de 1 : 3 a 1 : 30. Todas las relaciones son relaciones molares.
- 25 Las cantidades de catalizador eficaces en el procedimiento se sitúan preferiblemente en 0,01 hasta 12 % en moles referidas al compuesto etilénicamente insaturado empleado. Las relaciones molares de compuesto etilénicamente insaturado : metanol o isopropanol pueden variar desde 1 : 75 hasta 1 : 1. La relación de compuesto etilénicamente insaturado a formaldehído se sitúa p.ej. en 1 : 100, de manera preferible en 1 : 10, de manera especialmente preferible en 1 : 4.
- 30 En el procedimiento conforme al invento la reacción se efectúa de manera preferible a unas temperaturas de 20 a 160°C, de manera especialmente preferible a unas temperaturas de 80 a 140°C. No se debe de trabajar en condiciones especiales de presión. El intervalo de presiones se sitúa de manera preferible en presiones de 1 bis 60 bar, de manera especialmente preferible a la presión normal de la mezcla de reacción a la temperatura de reacción.
- 35 La duración de la reacción depende de la temperatura escogida. Ella se sitúa para la conversión química más amplia del compuesto etilénicamente insaturado preferiblemente en aproximadamente 1 a 36 horas.
- 40 El procedimiento conforme al invento hace posible de manera sencilla y barata particularmente la preparación de arbitrarios compuestos ésteres metílicos saturados. La reacción se puede llevar a cabo en altos rendimientos y con una alta selectividad. Puede suprimirse un tratamiento especial mediando eliminación de productos secundarios.
- 45 En comparación con los formiatos el formaldehído empleado conforme al invento se puede obtener técnicamente mediante la oxidación catalítica de metanol, que se produce a gran escala pasando por una hidrogenación de CO₂. Además de ello el aprovechamiento de formalina o respectivamente paraformaldehído ofrece la posibilidad de evitar completamente la utilización de equipos para alta presión vinculados con intensos gastos.
- El invento se explica con más detalle en los siguientes Ejemplos.

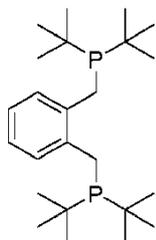
Consideraciones generales

- 50 Todos los productos químicos comerciales se compraron a Alfa Aesar, Aldrich o Strem. En el caso de que no se señalase otra cosa distinta, ellos se utilizaron sin más purificación. Las sustancias sensibles al aire y a la humedad se utilizaron bajo argón en aparatos de vidrio secados. Los datos analíticos de los compuestos conocidos de la bibliografía estaban en consonancia con los datos encontrados. Los espectros de RMN se registraron con unos espectrómetros de RMN Bruker Avance 300 (300 MHz) y Bruker Avance 400 (400 MHz). Los desplazamientos químicos δ (ppm) se indican en relación con el disolvente con las siguientes referencias: para CDCl₃ 7,26 ppm (¹H-RMN) y 77,16 ppm (¹³C-RMN). Los espectros de ¹³C-RMN se midieron en la modalidad de acoplamiento en banda ancha. Los multipletes se citaron abreviadamente de la siguiente manera: S como singlete, t como triplete, dd como doblete de un doblete, d como doblete, m como multiplete y br. s como singlete ancho. Todas las mediciones, caso de que no se indicase otra cosa distinta, se midieron a la temperatura ambiente. Los espectros de masas con impacto de electrones (EI) se registraron en un espectrómetro de masas AMD 402 (70 eV). Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se midieron con un Agilent 6210, el tiempo de vuelo TOF LC/MS (Agilent) con ionización por pulverización eléctrica (ESI). Los datos se indican como unidades de masa por carga (m / z) y las intensidades de señales se indican entre paréntesis. Para análisis por GC, se han utilizado cromatógrafos HP 6890 con una columna HP5 de 29 m.

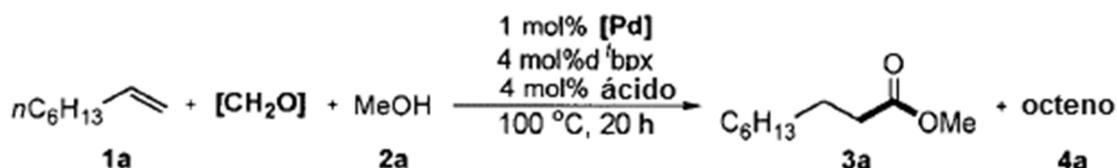
Ejemplos experimentales

Repertorio de abreviaturas

dtbpx - 1,2-bis((di-terc.-butilfosfanil)metil)benceno



5 PTSA- ácido paratoluenosulfónico

Tabla 1. Metoxycarbonilación de 1-octeno **1a** catalizada por Pd.^[a]

Entrada	[CH ₂ O]	[Pd]	Ácido	Rendimiento de 3a (l :b)	Rendimiento de 4a
1	(CH ₂ O) _n	Pd(acac) ₂	PTSA	74% (95:5)	25%
2	(CH ₂ O) _n	Pd(acac) ₂	MSA	74% (95:5)	24%
3	Formalina	Pd(acac) ₂	PTSA	56% (95:5)	11%
4	(CH ₂ O) _n	Pd(OAc) ₂	PTSA	78% (95:5)	22%
5	(CH ₂ O) _n	Pd(cod)Cl ₂	PTSA	10% (91:9)	90%
6	(CH ₂ O) _n	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂	PTSA	10% (97:3)	90%
7	(CH ₂ O) _n	Pd ₂ (dba) ₃	PTSA	16% (96:4)	82%

10 [a] condiciones de reacción: **1a** (1 mmol), 'CH₂O' monómero (6,7 mmol), [Pd] (1 mol%), d^tbpx (4 mol%), ácido (4 mol%) en 2 ml de metanol **2a** a 100 °C durante 20 h.

Determinación del rendimiento mediante análisis por GC.

d^tbpx = α,α'-Bis-[di-terc.-butilfosfino]-o-xileno, PTSA = ácido p-toluenosulfónico, MSA = ácido metanosulfónico.

Ejemplo 1 (Tabla 1, Entrada 1):

15 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(acac)₂ (3 mg, 0,01 mmol), d^tbpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (7,6 mg, 0,04 mmol) y paraformaldehído (200 mg, 6,7 mmol de -CH₂O-). A continuación, se añaden 1-octeno **1a** (1 mmol, 112 mg, 0,157 ml) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. El rendimiento de nonanoatos de metilo **3a** es de 74 % con una selectividad para n de 95 %.

20

Ejemplo 2 (Tabla 1, Entrada 2):

Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(acac)₂ (3 mg, 0,01 mmol), d^tbpx (15,8 mg, 0,04 mmol), MSA (ácido metanosulfónico), (3,86 mg, 0,0026 ml, 0,04 mmol) y paraformaldehído (200 mg, 6,7 mmol de -CH₂O-). A continuación, se añaden 1-octeno **1a** (1 mmol, 112 mg, 0,157 ml) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. El rendimiento de nonanoatos de metilo **3a** es de 74 % con una selectividad para n de 95 %.

Ejemplo 3 (Tabla 1, Entrada 3):

Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(acac)₂ (3 mg, 0,01 mmol), d^tbpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (7,6 mg, 0,04 mmol) y formalina (0,55ml, 6,7 mmol de -CH₂O-). A continuación, se añaden 1-octeno **1a** (1 mmol, 112 mg, 0,157 ml) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. El rendimiento de nonanoatos de metilo **3a** es de 56 % con una selectividad para n de 95 %.

Ejemplo 4 (Tabla 1, Entrada 4):

Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), d^tbpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (7,6 mg, 0,04 mmol) y paraformaldehído (200 mg, 6,7 mmol de -CH₂O-). A continuación, se añaden 1-octeno **1a** (1 mmol, 112 mg, 0,157 ml) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. El rendimiento de nonanoatos de metilo **3a** es de 78 % con una selectividad para n de 95 %.

Ejemplo 5 (Tabla 1, Entrada 5):

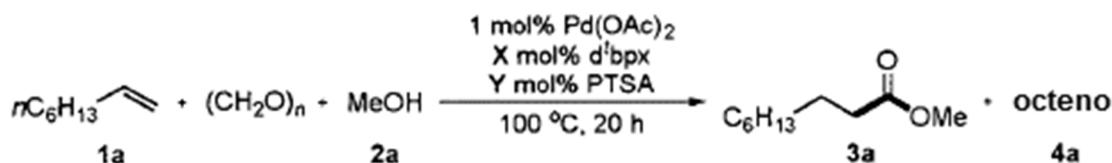
Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(COD)Cl₂ (2,85 mg, 0,01 mmol), d^tbpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (7,6 mg, 0,04 mmol) y paraformaldehído (200 mg, 6,7 mmol de -CH₂O-). A continuación, se añaden 1-octeno **1a** (1 mmol, 112 mg, 0,157 ml) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. El rendimiento de nonanoatos de metilo **3a** es de 10 % con una selectividad para n de 91 %.

Ejemplo 6 (Tabla 1, Entrada 6):

Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(CH₃CN)₂Cl₂ (2,59 mg, 0,01 mmol), d^tbpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (7,6 mg, 0,04 mmol) y paraformaldehído (200 mg, 6,7 mmol de -CH₂O-). A continuación, se añaden 1-octeno **1a** (1 mmol, 112 mg, 0,157 ml) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. El rendimiento de nonanoatos de metilo **3a** es de 10 % con una selectividad para n de 97 %.

Ejemplo 7 (Tabla 1, Entrada 7):

Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd₂(dba)₃ (4,5 mg, 0,005 mmol), d^tbpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (7,6 mg, 0,04 mmol) y paraformaldehído (200 mg, 6,7 mmol de -CH₂O-). A continuación, se añaden 1-octeno **1a** (1 mmol, 112 mg, 0,157 ml) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. El rendimiento de nonanoatos de metilo **3a** es de 16 % con una selectividad para n de 96 %.

Tabla 2 Efectos de los ligandos y del cocatalizador en la metoxicarbonilación de **1a**. [a]

Entrada	X	Y	Rendimiento de 3a (l :b)	Rendimiento de 4a
1	4	4	78% (95:5)	22%
2	4	5	96% (95:5)	4%
3	4	6	68% (95:5)	38%
4	4	8	64% (95:5)	36%
5	2	4	17% (96:4)	74%

5 [a] condiciones de reacción: **1a** (1 mmol), (CH₂O)_n (200 mg, 6,7 mmol (CH₂O) Pd(OAc)₂ (1 mol%), dⁱbpx (X mol%), PTSA (Y mol%) en 2 ml de metanol **2a** a 100 °C durante 20 h. Determinación del rendimiento mediante análisis por GC

Ejemplo 8 (Tabla 2, Entrada 1, Tabla 1 Entrada 4)

10 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), dⁱbpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (7,6 mg, 0,04 mmol) y paraformaldehído (200 mg, 6,7 mmol de -CH₂O-). A continuación, se añaden 1-octeno **1a** (1 mmol, 112 mg, 0,157 ml) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. El rendimiento de nonanoatos de metilo **3a** es de 78 % con una selectividad para n de 95 %.

15 Ejemplo 9 (Tabla 2, Entrada 2)

20 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), dⁱbpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (9,5 mg, 0,05 mmol) y paraformaldehído (200 mg, 6,7 mmol de -CH₂O-). A continuación, se añaden 1-octeno **1a** (1 mmol, 112 mg, 0,157 ml) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. El rendimiento de nonanoatos de metilo **3a** es de 96 % con una selectividad para n de 95 %.

Ejemplo 10 (Tabla 2, Entrada 3)

25 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), dⁱbpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (11,4 mg, 0,06 mmol) y paraformaldehído (200 mg, 6,7 mmol de -CH₂O-). A continuación, se añaden 1-octeno **1a** (1 mmol, 112 mg, 0,157 ml) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. El rendimiento de nonanoatos de metilo **3a** es de 68 % con una selectividad para n de 95 %.

30 Ejemplo 11 (Tabla 2, Entrada 4)

35 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), dⁱbpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (15,2 mg, 0,08 mmol) y paraformaldehído (200 mg, 6,7 mmol de -CH₂O-). A continuación, se añaden 1-octeno **1a** (1 mmol, 112 mg, 0,157 ml) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. El rendimiento de nonanoatos de metilo **3a** es de 64 % con una selectividad para n de 95 %.

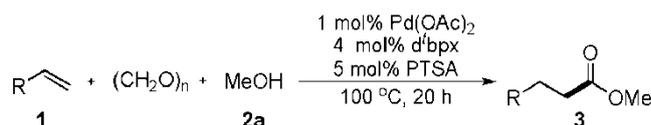
Ejemplo 12 (Tabla 2, Entrada 5)

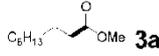
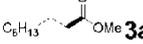
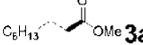
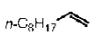
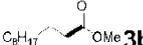
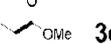
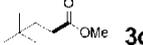
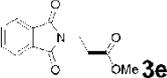
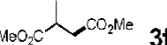
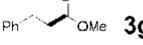
5 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), d^tbpx (7,9 mg, 0,02 mmol), PTSA·H₂O (7,6 mg, 0,04 mmol) y paraformaldehído (200 mg, 6,7 mmol de -CH₂O-). A continuación, se añaden 1-octeno **1a** (1 mmol, 112 mg, 0,157 ml) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. El rendimiento de nonanoatos de metilo **3a** es de 17 % con una selectividad para n de 96 %.

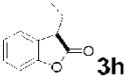
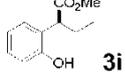
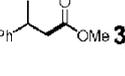
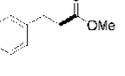
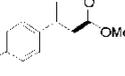
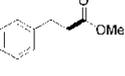
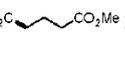
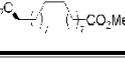
Prescripción general de ensayo para la metoxicarbonilación catalizada por paladio de alquenos **1 con paraformaldehído y metanol **2a**.**

10 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), d^tbpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (9,5 mg, 0,05 mmol) y paraformaldehído (200 mg). A continuación, se añaden el alqueno **1** (1 mmol) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. Después de
15 ello se añaden 10 ml de agua. Esta mezcla se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran por evaporación en vacío. Este residuo se purifica mediante cromatografía de evaporación súbita a través de Gel de sílice 60 con una mezcla de heptano y acetato de etilo, y se seca en vacío. Resultan los compuestos **3a** hasta **3o**.

20 **Tabla 3.** Metoxicarbonilación catalizada por Pd de alquenos **1** con paraformaldehído y metanol **2a**.^[a]



Entrada	Substrato 1	Producto 3 ^[b]	Rendimiento de 3 (l :b) ^[c]
1	 1a	 3a	93% (95:5)
2	 1b	 3a	93% (94:6)
3	 1c	 3a	75% (89:11)
4	 1d	 3b	92% (95:5)
5	 1e	 3c	99%
6	 1f	 3d	85% (> 99:1)
7	 1g	 3e	55% (>99:1)
8	 1h	 3f	89% (> 99:1)
9	 1i	 3g	90% (78:22)
10			58%, 8 h ^[d]

Entrada	Substrato 1	Producto 3 ^[b]	Rendimiento de 3 (l :b) ^[c]
	 1j	 3h	
11	 1j	 3i	75%, 36 h ^[d]
12	 1k	 3j	76% (> 99:1)
13	 1l	 3k	69% (> 99:1)
14	 1m	 3l	43% (> 99:1)
15	 1n	 3m	73% (> 99:1)
16	 1o	 3n	92% (> 99:1)
17	 1p	 3o	86% (94:6)

[a] Condiciones de reacción: 1 (1 mmol), (CH₂O)_n (200 mg, 6,7 mmol de -CH₂O), Pd(OAc)₂ (1 mol%), d^bbpx (4 mol%), PTSA (5 mol%) en 2 ml metanol **2a** a 100 °C durante 20 h.

[b] Se representa el isómero principal de la mezcla de diferentes ésteres metílicos.

5 [c] Rendimiento de aislado de la mezcla de los isómeros de ésteres metílicos.

[d] Período de tiempo de reacción.

Ejemplo 13 (Tabla 3, Entrada 1)

10 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), d^bbpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (9,5 mg, 0,05 mmol) y paraformaldehído (200 mg). A continuación, se añaden 1-octeno **1a** (1 mmol, 112 mg, 0,157 ml) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. Después de esto se añaden 10 ml de agua. Esta mezcla se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran por evaporación en vacío. Este residuo se purifica mediante cromatografía de evaporación súbita a través de Gel de sílice 60 con una mezcla de heptano y acetato de etilo, y se seca en vacío. El rendimiento aislado de nonanoatos de metilo **3a** es de 93 % con una selectividad para n de 95%.

Ejemplo 14 (Tabla 3, Entrada 2)

20 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), d^bbpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (9,5 mg, 0,05 mmol) y paraformaldehído (200 mg). A continuación, se añaden el 2-octeno **1b** (1 mmol, 112 mg, 0,157 ml) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. Después de esto se añaden 10 ml de agua. Esta mezcla se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran por evaporación en vacío. Este residuo se purifica mediante cromatografía de evaporación súbita a través de Gel de sílice 60 con una mezcla de heptano y acetato de etilo, y se seca en vacío. El rendimiento aislado de nonanoatos de metilo **3a** es de 93 % con una selectividad para n de 94 %.

Ejemplo 15 (Tabla 3, Entrada 3)

5 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), d⁴bpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (9,5 mg, 0,05 mmol) y paraformaldehído (200 mg). A continuación, se añaden el trans-4-octeno **1c** (1 mmol, 112 mg, 0,157 ml) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. Después de esto se añaden 10 ml de agua. Esta mezcla se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran por evaporación en vacío. Este residuo se purifica mediante cromatografía de evaporación súbita a través de Gel de sílice 60 con una mezcla de heptano y acetato de etilo, y se seca en vacío. El rendimiento aislado de nonanoatos de metilo **3a** es de 75 % con una selectividad para n de 89%.

Ejemplo 16 (Tabla 3, Entrada 4)

15 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), d⁴bpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (9,5 mg, 0,05 mmol) y paraformaldehído (200 mg). A continuación, se añaden el 1-deceno **1d** (1 mmol, 140 mg, 0,19 ml) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. Después de esto se añaden 10 ml de agua. Esta mezcla se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran por evaporación en vacío. Este residuo se purifica mediante cromatografía de evaporación súbita a través de Gel de sílice 60 con una mezcla de heptano y acetato de etilo, y se seca en vacío. El rendimiento aislado de undecenoatos de metilo **3b** es de 85 % con una selectividad para n de 95 %.

Ejemplo 17 (Tabla 3, Entrada 5)

25 Bajo una atmósfera de argón un autoclave de acero con una capacidad de 25 ml se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), d⁴bpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (7,6 mg, 0,04 mmol) y paraformaldehído (1,2 g). A continuación se añaden a presión 5 bares de etileno **1e** (150 mg, 5,4 mmol). A continuación, se añade metanol **2a** (6 ml). El reactor se agita durante 20 h a 100°C. A continuación, se enfría mediante un baño de hielo y se descarga la presión residual. La mezcla de reacción se investiga mediante cromatografía de gases e isooctano como patrón interno. El rendimiento de propionato de metilo **3c** es de más que 99 %.

Ejemplo 18 (Tabla 3, Entrada 6)

35 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), d⁴bpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (9,5 mg, 0,05 mmol) y paraformaldehído (200 mg). A continuación, se añaden el 3,3-dimetilbut-1-eno **1f** (1 mmol, 84 mg, 0,129 ml) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. Después de esto se añaden 10 ml de agua. Esta mezcla se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran por evaporación en vacío. Este residuo se purifica mediante cromatografía de evaporación súbita a través de Gel de sílice 60 con una mezcla de heptano y acetato de etilo, y se seca en vacío. El rendimiento aislado de 4,4-dimetil-pentanoatos de metilo **3d** es de 85 % con una selectividad para n mayor que 99 %.

Ejemplo 19 (Tabla 3, Entrada 7)

45 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), d⁴bpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (9,5 mg, 0,05 mmol) y paraformaldehído (200 mg). A continuación, se añaden la 2-vinilisindolina-1,3-diona **1g** (1 mmol, 173 mg) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. Después de esto se añaden 10 ml de agua. Esta mezcla se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran por evaporación en vacío. Este residuo se purifica mediante cromatografía de evaporación súbita a través de Gel de sílice 60 con una mezcla de heptano y acetato de etilo, y se seca en vacío. El rendimiento aislado de 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoato de metilo **3e** es de 55 % con una selectividad para n mayor que 99 %.

Ejemplo 20 (Tabla 3, Entrada 8)

5 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), d^bbpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (9,5 mg, 0,05 mmol) y paraformaldehído (200 mg). A continuación, se añaden el metacrilato de metilo **1h** (1 mmol, 100 mg) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. Después de esto se añaden 10 ml de agua. Esta mezcla se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran por evaporación en vacío. Este residuo se purifica mediante cromatografía de evaporación súbita a través de Gel de sílice 60 con una mezcla de heptano y acetato de etilo, y se seca en vacío. El rendimiento aislado de 2-metil-succinato de dimetilo **3f** es de 89 % con una selectividad para n mayor que 99 %.

Ejemplo 21 (Tabla 3, Entrada 9)

15 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), d^bbpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (9,5 mg, 0,05 mmol) y paraformaldehído (200 mg). A continuación, se añaden el estireno **1i** (1 mmol, 104 mg) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 36 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. Después de esto se añaden 10 ml de agua. Esta mezcla se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran por evaporación en vacío. Este residuo se purifica mediante cromatografía de evaporación súbita a través de Gel de sílice 60 con una mezcla de heptano y acetato de etilo, y se seca en vacío. El rendimiento aislado de 3-fenil-propanoato de metilo **3g** es de 90 % con una selectividad para n de 78 %.

Ejemplo 22 (Tabla 3, Entrada 10)

25 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), d^bbpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (9,5 mg, 0,05 mmol) y paraformaldehído (200 mg). A continuación, se añaden el 2-alilfenol **1j** (1 mmol, 134 mg) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 8 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. Después de esto se añaden 10 ml de agua. Esta mezcla se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran por evaporación en vacío. Este residuo se purifica mediante cromatografía de evaporación súbita a través de Gel de sílice 60 con una mezcla de heptano y acetato de etilo, y se seca en vacío. El rendimiento aislado de 3-etil-benzofuran-2(3H)-ona **3h** es de 58 %.

Ejemplo 23 (Tabla 3, Entrada 11)

35 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), d^bbpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (9,5 mg, 0,05 mmol) y paraformaldehído (200 mg). A continuación, se añaden el 2-alilfenol **1j** (1 mmol, 134 mg) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 36 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. Después de esto se añaden 10 ml de agua. Esta mezcla se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran por evaporación en vacío. Este residuo se purifica mediante cromatografía de evaporación súbita a través de Gel de sílice 60 con una mezcla de heptano y acetato de etilo, y se seca en vacío. El rendimiento aislado de 2-(2-hidroxi-fenil)butanoato de metilo **3i** es de 75 %.

Ejemplo 24 (Tabla 3, Entrada 12)

45 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), d^bbpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (9,5 mg, 0,05 mmol) y paraformaldehído (200 mg). A continuación, se añaden el prop-1-en-2-ilbenceno **1k** (1 mmol, 118 mg) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 36 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. Después de esto se añaden 10 ml de agua. Esta mezcla se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran por evaporación en vacío. Este residuo se purifica mediante cromatografía de evaporación súbita a través de Gel de sílice 60 con una mezcla de heptano y acetato de etilo, y se seca en vacío. El rendimiento aislado de 3-fenil-butanoato de metilo **3j** es de 76 % con una selectividad para n mayor que 99:1.

Ejemplo 25 (Tabla 3, Entrada 13)

5 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), d⁴bpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (9,5 mg, 0,05 mmol) y paraformaldehído (200 mg). A continuación, se añaden el 1-metil-4-(prop-1-en-2-il)benceno **1l** (1 mmol, 132 mg) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 36 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. Después de esto se añaden 10 ml de agua. Esta mezcla se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran por evaporación en vacío. Este residuo se purifica mediante cromatografía de evaporación súbita a través de Gel de sílice 60 con una mezcla de heptano y acetato de etilo, y se seca en vacío. El rendimiento aislado de 3-(p-tolil)butanoato de metilo **3k** es de 69 % con una selectividad para n mayor que 99:1.

Ejemplo 26 (Tabla 3, Entrada 14)

15 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), d⁴bpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (9,5 mg, 0,05 mmol) y paraformaldehído (200 mg). A continuación, se añaden el 1-cloro-4-(prop-1-en-2-il)benceno **1m** (1 mmol, 152 mg) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 36 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. Después de esto se añaden 10 ml de agua. Esta mezcla se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran por evaporación en vacío. Este residuo se purifica mediante cromatografía de evaporación súbita a través de Gel de sílice 60 con una mezcla de heptano y acetato de etilo, y se seca en vacío. El rendimiento aislado de 3-(4-clorofenil)butanoato de metilo **3l** es de 43 % con una selectividad para n mayor que 99:1.

Ejemplo 27 (Tabla 3, Entrada 15)

25 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), d⁴bpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (9,5 mg, 0,05 mmol) y paraformaldehído (200 mg). A continuación, se añaden el 2-(prop-1-en-2-il)naftaleno **1n** (1 mmol, 168 mg) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 36 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. Después de esto se añaden 10 ml de agua. Esta mezcla se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran por evaporación en vacío. Este residuo se purifica mediante cromatografía de evaporación súbita a través de Gel de sílice 60 con una mezcla de heptano y acetato de etilo, y se seca en vacío. El rendimiento aislado de 3-(naftalen-2-il)butanoato de metilo **3m** es de 73 % con una selectividad para n mayor que 99:1.

Ejemplo 28 (Tabla 3, Entrada 16)

35 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), d⁴bpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (9,5 mg, 0,05 mmol) y paraformaldehído (200 mg). A continuación, se añaden el (E)-but-2-enoato de metilo **1o** (1 mmol, 100 mg) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 36 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. Después de esto se añaden 10 ml de agua. Esta mezcla se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran por evaporación en vacío. Este residuo se purifica mediante cromatografía de evaporación súbita a través de Gel de sílice 60 con una mezcla de heptano y acetato de etilo, y se seca en vacío. El rendimiento aislado de glutarato de dimetilo **3n** es de 92 % con una selectividad para n mayor que 99:1.

Ejemplo 29 (Tabla 3, Entrada 17)

50 Bajo una atmósfera gaseosa protectora de argón, un tubo de vidrio cerrable con una capacidad de 25 ml, provisto de un agitador magnético, se llena con Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), d⁴bpx (15,8 mg, 0,04 mmol), PTSA·H₂O (9,5 mg, 0,05 mmol) y paraformaldehído (200 mg). A continuación, se añaden el oleato de metilo **1p** (1 mmol, 1.296 mg) y MeOH **2a** (2 ml). Después del cierre del tubo de vidrio, la mezcla de reacción se agita durante 36 horas a 100 °C. Luego la mezcla de reacción se enfría y se analiza mediante cromatografía de gases con isooctano como patrón interno. Después de esto se añaden 10 ml de agua. Esta mezcla se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran por evaporación en vacío. Este residuo se purifica mediante cromatografía de evaporación súbita a través de Gel de sílice 60 con una mezcla de

- 2-metil-succinato de dimetilo⁵ (3f):** ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,79 (dd, *J*₁ = 9,0 Hz, *J*₂ = 18,0 Hz, 1H), 2,44 (dd, *J*₁ = 6,0 Hz, *J*₂ = 15,0 Hz, 1H), 0,82 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 174,9, 77,4, 77,0, 76,6, 51,5, 38,6, 30,0, 29,9, 29,7, 29,0, HRMS (ESI) calculado para C₇H₁₂O₄Na⁺: 183,06278; encontrado: 183,06277.
- 5 **fenil-propanoato de metilo⁵ (3g):** ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24-7,18 (m, 3H), 7,15-7,10 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 0,28H), 3,59-3,58 (m, 3H), 2,88 (t, *J* = 9,0 Hz, 1,6H), 2,56 (t, *J* = 9,0 Hz, 1,6H), 1,43 (d, *J* = 6,0 Hz, 0,84H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,1, 153,9, 128,7, 127,2, 124,2, 124,1, 110,6, 77,5, 77,1, 76,6, 44,6, 24,3, 10,2, HRMS (ESI) calculado para C₁₀H₁₂O₂: 164,08318; encontrado: 164,08349.
- 10 **3-etil-benzofuran-2(3H)-ona⁶ (3h):** ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24-7,17 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 2H), 3,61 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,03-1,93 (m, 2H), 0,91-0,86 (m, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 175,0, 173,3, 140,6, 140,5, 128,6, 128,5, 128,3, 127,5, 127,1, 126,3, 77,4, 77,0, 76,6, 51,5, 35,7, 30,9, 18,6, HRMS (ESI) calculado para C₁₀H₁₀O₂: 162,06753; encontrado: 162,06753.
- 15 **2-(2-hidroxi-fenil)butanoato de metilo⁷ (3i):** ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,13-7,08 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 6,86-6,76 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,51 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,13-1,98 (m, 1H), 1,92-1,78 (m, 1H), 0,83 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,7, 155,1, 130,4, 129,0, 123,8, 120,6, 118,2, 77,5, 77,0, 76,6, 52,7, 51,6, 24,5, 12,3. HRMS (ESI) calculado para C₁₁H₁₄O₃: 195,10157; encontrado: 195,10173.
- 3-fenil-butanoato de metilo⁸ (3j):** ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,10 (m, 5H), 3,55 (s, 3H), 3,22-3,20 (m, 1 H), 2,60-2,43 (m, 2H), 1,23 (d, *J* = 6 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172,9, 145,7, 128,5, 126,7, 126,4, 126,3, 77,5, 77,1, 76,6, 51,5, 42,8, 36,5, 21,8. HRMS (ESI) calculado para C₁₁H₁₄NaO₂⁺: 201,0886; encontrado: 201,08843.
- 20 **3-p-tolil-butanoato de metilo⁸ (3k):** ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,04 - 7,03 (m, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,19-3,16 (m, 1 H), 2,58-2,41 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,21 (d, *J* = 9 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172,9, 142,7, 135,9, 129,2, 126,6, 77,5, 77,1, 76,6, 51,5, 42,8, 36,0, 21,9, 21,0, HRMS (ESI) calculado para C₁₂H₁₆NaO₂⁺: 215,10425; encontrado: 215,10426.
- 25 **3-(4-cloro-fenil)butanoato de metilo⁸ (3l):** ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,20-7,17 (m, 2H), 7,09-7,07 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,54-2,43 (m, 2H), 1,20 (d, *J* = 6 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172,5, 144,1, 132,1, 128,6, 128,1, 77,4, 77,1, 76,7, 51,6, 42,6, 36,9, 21,8. HRMS (ESI) calculado para C₁₁H₁₃NaClO₂⁺: 237,04697; encontrado: 237,04701.
- 30 **3-(naftalen-2-il)butanoato de metilo⁸ (3m):** ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,73-7,70 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,39-7,27 (m, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,40- 3,35 (m, 1H), 2,68- 2,53 (m, 2H), 1,31 (d, *J* = 6 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172,9, 143,1, 133,6, 132,4, 128,2, 127,7, 127,6, 126,0, 125,5, 125,4, 125,0, 77,4, 77,1, 76,8, 51,6, 42,7, 36,6, 21,8. HRMS (ESI) calculado para C₁₅H₁₆NaO₂⁺: 251,10425; encontrado: 251,10471.
- glutarato de dimetilo⁹ (3n):** ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,70 (s, 6H), 2,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H), 1,98 (tt, *J*₁ = 9,0 Hz, *J*₂ = 15,0 Hz, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 173,4, 77,5, 77,1, 76,6, 51,6, 33,0, 20,1, HRMS (ESI) calculado para C₇H₁₂O₄Na⁺: 183,06278; encontrado: 183,06284.
- 35 **1,19-nonadecanodioato de dimetilo¹⁰ (3o):** ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,60 (s, 6H), 2,23 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H), 1,57-1,52 (m, 4H), 1,26-1,18 (m, 26H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 174,4, 77,5, 77,0, 76,6, 51,5, 34,1, 29,7, 29,6, 29,5, 29,3, 29,2, 25,0, HRMS (ESI) calculado para C₂₁H₄₀O₄H⁺: 357,29994; encontrado: 357,29979.

Bibliografía

- (1) Zimmermann, F.; Meux, E.; Mieloszynski, J.-L.; Lecuire, J.-M.; Oget, N. Tetrahedron Letters 2005, 46, 3201,
- 40 (2) Vieira, T. O.; Green, M. J.; Alper, H. Organic Letters 2006, 8, 6143.
- (3) Fagnoni, M.; Mella, M.; Albini, A. Journal of Organic Chemistry 1998, 63, 4026.
- (4) Zhu, B. C.; Jiang, X. Z. Applied Organometallic Chemistry 2006, 20, 277.
- (5) Poelaut-Palena, A. A.; Testero, S. A.; Mata, E. G. Chemical communications (Cambridge, Reino Unido) 2011, 47, 1565.

- (6) Wang, H.; Dong, B.; Wang, Y.; Li, J.; Shi, Y. *Organic Letters* 2014, 16, 186.
- (7) Liu, G., Yves; Hutchinson, J. H.; Therien, M.; Delorme, D.; (Merck Frosst Canada Inc., Can.). solicitud: WO, 1994, p 147 pp.
- (8) Liu, Q.; Wu, L.; Jackstell, R.; Beller, M. *ChemCatChem* 2014, 6, 2805.
- 5 (9) de Meijere, A.; Limbach, M.; Janssen, A.; Lygin, A.; Korotkov, V. S. *European Journal of Organic Chemistry* 2010, 3665.
- (10) Fleischer, I.; Jennerjahn, R.; Cozzula, D.; Jackstell, R.; Franke, R.; Beller, M. *ChemSusChem* 2013, 6, 417.

10

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un procedimiento para la alcoxicarbonilación de compuestos etilénicamente insaturados, **caracterizado por que** por lo menos un compuesto etilénicamente insaturado se hace reaccionar con formalina o paraformaldehído y un alcohol seleccionado entre metanol y isopropanol en presencia de un catalizador de paladio, por lo menos un ligando de fosfina y un ácido.
- 10 **2.** Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el catalizador de paladio comprende un complejo de paladio con paladio en las etapas de oxidación 0 hasta +II y preferiblemente se selecciona a partir del conjunto formado por acetato de Pd, acetilacetionato de Pd, halogenuros de Pd y Pd-dibencilidenacetona.
- 15 **3.** Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por que** los ligandos de fosfina tienen una estructura bidentada.
- 20 **4.** Un procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado por que** el ligando de fosfina es 1,2-Bis(di-*terc.*-butilfosfinometil)benceno (d^tbpx).
- 25 **5.** Un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 4, **caracterizado por que** el ácido es un ácido sulfónico o un ácido fosfínico, preferiblemente seleccionado entre ácido metanosulfónico y ácidos toluenosulfónicos y ácidos diarilfosfínicos.
- 30 **6.** Un procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado por que** el ligando de fosfina se presenta en una cantidad que se sitúa por debajo de la cantidad de ácido sulfónico o corresponde a la cantidad de ácido sulfónico.
- 7.** Un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 6, **caracterizado por que** la temperatura de reacción se sitúa en 20 hasta 160°C, preferiblemente en 80 hasta 140°C.
- 8.** Un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 7, **caracterizado por que** la presión se sitúa en el intervalo de 1 hasta 60 bares, preferiblemente en la presión normal.
- 9.** Un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 8, **caracterizado por que** como compuestos etilénicamente insaturados se emplean n-alquenos lineales una vez o múltiples veces insaturados, isoalquenos ramificados o cicloalquenos o alquenos aromáticos con un número de carbonos de 2 hasta 40, que eventualmente están sustituidos.