



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**CICLOCARBONILACIÓN REGIOSELECTIVA DE 3-ALIL-4-HIDROXICUMARINAS
CATALIZADA POR PALADIO**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. DIEGO OLIVER SOSA NÚÑEZ

DR. MANUEL JOSÉ AMÉZQUITA VALENCIA
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

Cd. Mx., ENERO 2020

Jurado Asignado

Presidente	Dr. Juventino José García Alejandre	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Luis Arias Téllez	FES-Cuautitlán, UNAM
Vocal	Dr. José Iván Castillo Pérez	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. Jorge Tiburcio Báez	CINVESTAV, IPN
Secretario	Dr. Marcos Hernández Rodríguez	Instituto de Química, UNAM

Este trabajo fue desarrollado bajo la tutoría del Dr. Manuel José Amézquita Valencia en el laboratorio 2-12 del Departamento de Química Inorgánica, ubicado en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, México, Cd. Mx., 04510, México.

Este trabajo fue presentado en los siguientes eventos académicos:

Simposio Interno del Instituto de Química 2018, que se llevó a cabo del 13 al 15 de junio de 2018 en Ciudad Universitaria, CDMX, México.

Presentado en la modalidad de cartel con el nombre: "Ciclocarbonilación Regioselectiva de 3-allyl-4-hidroxicumarinas Catalizada por Paladio".

Simposio Interno del Instituto de Química 2019, que se llevó del 19 al 21 de junio de 2019 en Ciudad Universitaria, CDMX, México.

Presentado en la modalidad de cartel con el nombre: "Ciclocarbonilación Regioselectiva de 3-allyl-4-hidroxicumarinas Catalizada por Paladio"

5º Congreso de Ciencia, Educación y Tecnología, que se llevó a cabo del 17 al 21 de junio del 2019 en la Unidad de seminarios Dr. Jesús Guzmán García, del Campo Uno de la FES-Cuautitlán, Edo. De México, México.

Presentado en la modalidad de cartel con el nombre: "Regioselective synthesis of 4,5-dihydro-6*H*-oxepino[3,2-*c*]chromene-2,6(3*H*)-diones via palladium-catalyzed intramolecular alkoxy carbonylation of 3-allyl-4-hydroxycoumarins".

Este trabajo fue publicado en la revista *European Journal of Organic Chemistry* en Mayo del 2019 con la cita: Sosa, D. Oliver; Almaraz, Karla y Amézquita-Valencia, Manuel. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4682–4687.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto de Química con los que me siento profundamente agradecido por haberme brindado las herramientas para mi formación académica, personal, profesionista y cultural en todos estos años.

Al Dr. Manuel Amézquita, por permitirme un lugar en su grupo de investigación para mi formación de posgrado, por su gran apoyo como tutor y amigo en esta etapa. De quien he aprendido tantas lecciones invaluableles.

Al Programa de Maestría en Ciencias Químicas de la Universidad Nacional Autónoma de México y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada para estudios de maestría con número 626716.

Al financiamiento económico del proyecto IA201818 por parte del programa DGAPA-PAPIIT de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al jurado revisor de este trabajo: Dr. Juventino José García Alejandre, Dr. José Luis Arias Téllez, Dr. José Iván Castillo Pérez, Dr. Jorge Tiburcio Báez, Dr. Marcos Hernández Rodríguez, por los comentarios y la aprobación de este trabajo.

A los técnicos del Instituto de Química: Q.F.B. María del Rocío Patiño, Dr. Francisco Pérez, I.Q. Luis Velasco, Dra. María del Carmen García, M. en C. Héctor Ríos, Q. María de los Ángeles Peña, M. en C. Elizabeth Huerta, Q. María de la Paz Orta, M. en C. Lucia del Carmen Márquez, Q. Eréndira García, M. en C. Lucero Ríos, Dr. Rubén Toscano y M. en C. Simón Hernández por su apoyo con el análisis de muestras.

A Dra. Marisol Reyes y M. en C. Mayra León, así como al Laboratorio Nacional de Ciencias para la Investigación y la conservación del Patrimonio Cultural (LANCIQ-IQ-UNAM) por su apoyo con la técnica de cromatografía de gases acoplado a masas.

A la Dra. Beatriz Quiroz y al Laboratorio Universitario de Resonancia Magnética Nuclear (LURMN) por su apoyo con la técnica de resonancia magnética nuclear.

Índice

Introducción	1
1. Antecedentes	2
1.1 Cumarinas	2
1.2 Carbonilación	10
2. Hipótesis	21
3. Objetivos.....	22
4. Optimización de las condiciones de reacción de ciclocarbonilación de la 3-alil-4-hidroxicumarina promovida por paladio.	24
4.1 Influencia de la fuente de paladio	26
4.2 Influencia del ligante.....	27
4.3 Influencia del disolvente	30
4.4 Influencia de la presión y mezcla de gases CO/H ₂	31
4.5 Reactividad de la familia de los derivados 3-alil-4-hidroxicumarina	33
4.6 Pruebas de control y propuesta del mecanismo.....	36
5. Conclusiones	43
6. Sección Experimental	45
7. Bibliografía	54
8. Anexos.....	60

Introducción

En la actualidad, la obtención de moléculas específicas representa un reto para las reacciones orgánicas convencionales. Es aquí, donde la química mediada por metales se ha convertido en una herramienta que ha ayudado a ampliar el campo de la química sintética. Unificando la química inorgánica y la orgánica.

La reacción de carbonilación mediada por metales de transición ha sido usada de manera frecuente en investigación científica y en diversas aplicaciones; el desarrollo de la carbonilación ha significado un gran avance en la síntesis de compuestos que, obtenidos de otra manera, resultarían de difícil acceso.

En el presente trabajo se estudia la reacción de ciclocarbonilación (usando CO como agente carbonilante) del compuesto 3-alil-4-hidroxicumarina para la formación de su correspondiente derivado cíclico de siete miembros (4,5-dihidro-6*H*-oxepino[3,2-*c*](3*H*)cromen-2,6-diona) y de seis miembros 3-metil-3,4-dihidro-2*H*,5*H*-pirano[3,2-*c*]cromen-2,5-diona). Dicha reacción fue optimizada cambiando las condiciones de reacción: fuente de paladio, disolvente, ligante, presión de H₂ y CO, relación de los gases, temperatura y tiempo.

Asimismo, se estudió la generalización de la reacción de ciclocarbonilación hacia la síntesis de lactonas de siete miembros incorporando sustituyentes con diferentes propiedades electrónicas en el anillo aromático del sistema, con la finalidad de observar su influencia en la regioselectividad y el rendimiento de la reacción.

Por último, se realizaron una serie de reacciones con el propósito de elucidar algunos pasos del mecanismo de la reacción aquí desarrollada.

1. Antecedentes

1.1 Cumarinas

Son compuestos de la familia de las benzo- α -pironas (figura 1.1) o *2H-cromen-2-onas*, llamadas así debido a que la cumarina (el fragmento más simple de dicha familia) se aisló por primera vez de la semilla de tonka (mejor conocida como cumarona), obtenida del árbol *Dipteryx odorata*.¹

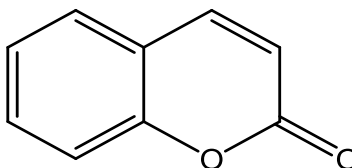


Figura 1.1. Cumarina

Las cumarinas están presentes abundantemente en plantas; más de 1300 derivados de las cumarinas se han identificado como metabolitos secundarios en distintas plantas, bacterias y hongos.² Son de gran valor debido a sus aplicaciones, en la industria alimentaria como aditivos, en la industria de los perfumes como fijador¹ y farmacéutica como bloques constructores en la síntesis de moléculas con actividad biológica. También pueden ser obtenidos por diversos métodos de síntesis, lo que las hace de gran importancia para la química orgánica.

Las cumarinas tienen un rol importante en química medicinal ya que han sido estudiadas y presentan actividad para ser usadas como: antimicrobianos, bactericidas, antifúngicos, antioxidantes, antitumorales, retrovirales, antisépticos, analgésicos, antiinflamatorios; medicamentos para tratar: hipertensión, arritmia y osteoporosis.²

Algunas cumarinas mono y disustituidas (figura 1.2), se han estudiado y presentan muchas de estas propiedades, p. ej. la Escopoletina (espasmolítico, antiinflamatorio, anti mutagénico), la Esculetina (antioxidante, actividad citotóxica) y la Umbeliferona (antioxidante, antimutagénico, antiasmático, antiinflamatorio).¹

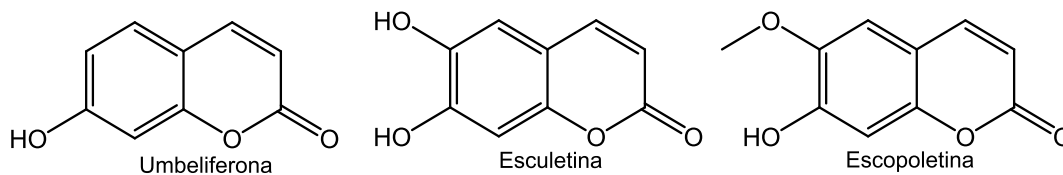


Figura 1.2. Cumarinas mono y disustituidas con propiedades biológicas

Del grupo de las cumarinas con sustituyentes hidroxilo en su estructura, la 4-hidroxycumarina ha resultado ser de gran interés debido a la notable cantidad de derivados de este compuesto que es posible sintetizar, así como han demostrado ser biológicamente activos, por lo que es de suma importancia su estudio en la química de las cumarinas.

La 4-hidroxycumarina y algunos de sus derivados están presentes en distintas plantas como producto natural. Aunque todavía no se conoce el mecanismo biosintético con exactitud, ha sido posible asociar la síntesis de dicho compuesto en diversas plantas a partir de 2-hidroxibenzoil-CoA y malonil-CoA (figura 1.3); esta reacción de la 4-hidroxycumarina se ha replicado en ambientes controlados con microorganismos, p.ej. la E. Coli, como alternativa de síntesis.³

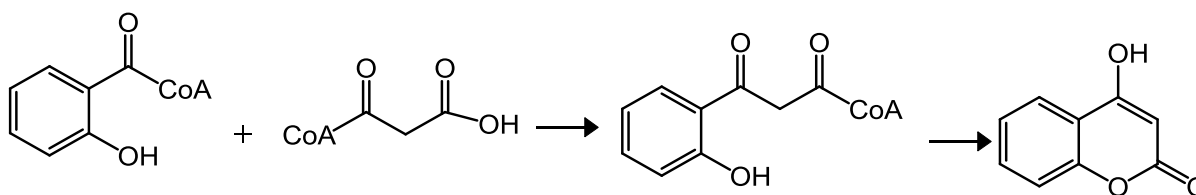


Figura.1.3. Ruta biosintética de la 4-hidroxycumarina.

Al ser un destacado precursor en síntesis orgánica, es posible obtener la 4-hidroxicumarina como materia prima para sus diversas aplicaciones mediante varios métodos de síntesis usando derivados del petróleo como fenoles, acetosalicilato, metilsalicilato o 2-hidroxiacetofenona (figura 1.4).^{4,5}

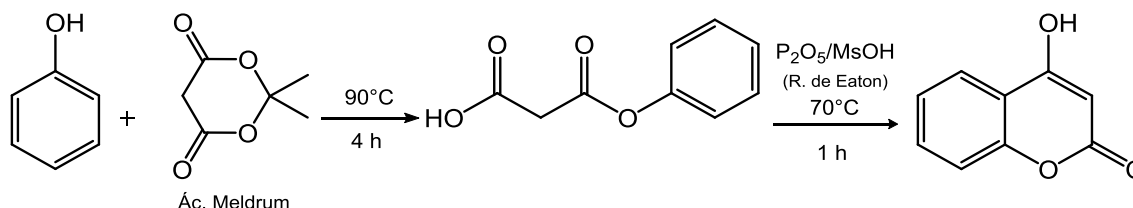


Figura 1.4. Síntesis de la 4-hidroxicumarina.

Diversos derivados de la 4-hidroxicumarina como la Warfarina, el Fenprocumon y el Acenocumarol (figura 1.5) han encontrado un lugar destacable en la química medicinal, ya que se han estudiado y se conoce su actividad anticoagulante para tratar enfermedades trombóticas.⁶ Estos medicamentos son conocidos por su gran eficacia y por tener un buen perfil farmacocinético, lo que ha permitido que se encuentren en el mercado como medicamentos anticoagulantes de primera mano y como consecuencia siendo prescritos ampliamente.⁷

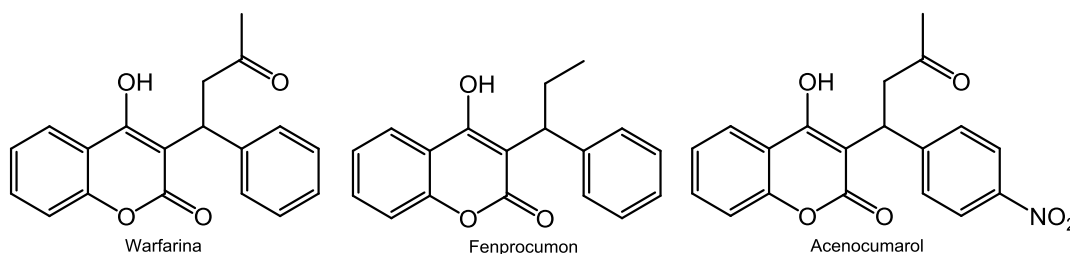


Figura 1.5. Anticoagulantes derivados de la 4-hidroxicumarina.

Es conocido que la 4-hidroxicumarina puede actuar como electrófilo o nucleófilo (figura 1.6), por lo que no son pocas las transformaciones que puede sufrir dicho fragmento. En la 4-hidroxicumarina existen diversos grupos susceptibles a reaccionar; por ejemplo, se tienen sitios electrofílicos en los carbonos de las posiciones 2 y 4 debido a la presencia de grupos carbonilo. Por otra parte el carbono de la posición 3 es el más notable en cuanto a reactividad. Es debido a su alto

carácter nucleofílico que puede llevar a cabo reacciones de acoplamiento C-C (alilación, bencilación, alquilación, acetilación), C-O (eterificación, esterificación), C-N, halogenación, reacción de Mannich. El grupo hidroxilo en la posición 4, debido a su carácter nucleofílico, es susceptible a reaccionar con electrófilos; entre ellos los más notables: agentes acetilantes y alquilantes.

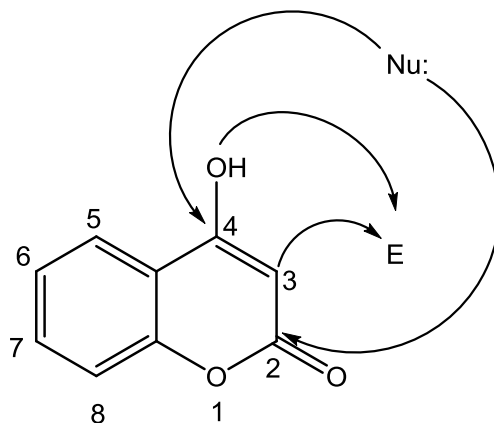


Figura.1.6. Sitios reactivos con carácter nucleofílico y electrofílico en la 4-hidroxicumarina.

Por lo que, el carbono en la posición 3 y el hidroxilo unido al carbono en posición 4 son sitios con alta reactividad, siendo de gran interés los grupos funcionales y bloques que pueden ser incorporados a la 4-hidroxicumarina.

1.2 Anillos heterocíclicos fusionados a cumarinas

La adición de una unidad heterocíclica a un bloque constructor cambia sus propiedades de manera considerable y hasta a veces inesperada. Gran parte de compuestos heterocíclicos son encontrados como aditivos en alimentos, cosméticos, agentes farmacéuticos y en materiales luminiscentes.⁸ Sintetizados o encontrados de manera natural los compuestos con dos o más heterociclos pueden llegar a ser biológicamente activos; lo que ha hecho un reactivo de gran interés a la 4-hidroxicumarina. Es posible usarla como bloque constructor para formar anillos heterocíclicos enlazados o fusionados a esta.

Se han desarrollado diversas síntesis de cumarinas fusionadas a heterociclos de anillos de cinco miembros (furanos, pirroles, tiofenos, oxazoles,) seis miembros (piridinas, piranos, pirimidinas, oxazinas, oxatiazinas) y siete miembros (oxepinas, diazepinas, tiazepinas) (figura 1.7), así como sus distintos derivados.^{4,5,8}

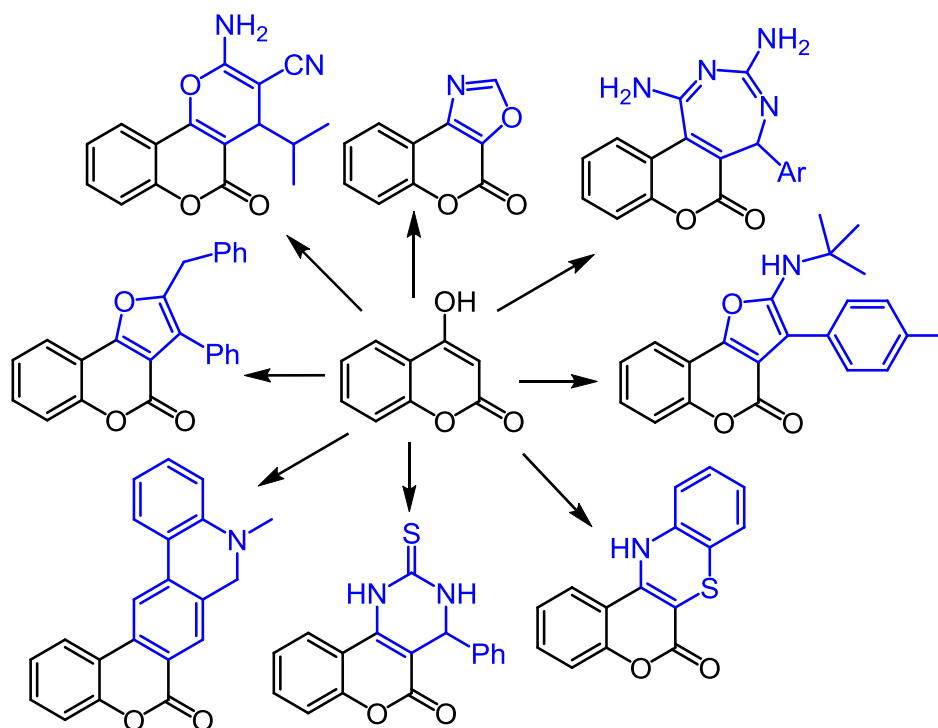
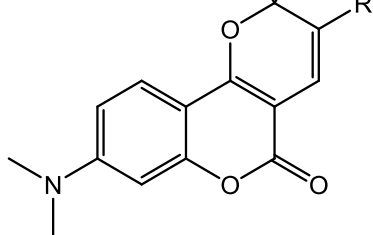


Figura 1.7. Diversos grupos heterocíclicos fusionados a cumarinas.

Se han estudiado las potenciales aplicaciones de heterociclos fusionados a la 4-hidroxicumarina, como la familia de compuestos *NeoTanshinona* con mayor potencia y selectividad que algunos medicamentos conocidos para tratar el cáncer,⁸ la familia de derivados de la *2H-pirano[3,2-c]cumarina*, con conocidas propiedades foto-crómicas (figura 1.8).⁹

Derivados de la 2H-pirano[3,2-c]cumarina
R=H, Br, NO₂



Derivados de la
Neo Tanshinona

R=Me, Et

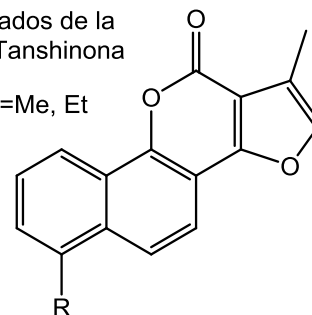


Figura 1.8. Compuestos de la 4-hidroxicumarina con heterociclos fusionados.

A pesar de haber una gran cantidad de síntesis reportadas para la adición de diversos heterociclos, la formación de α,β -enol lactonas fusionadas al bloque de la 4-hidroxicumarina se ve limitada apenas a algunos ejemplos para anillos de seis miembros^{5,8,10} (Figura 1.9) y sin ejemplos conocidos hasta la fecha para la formación de α,β -enol lactonas de siete miembros.

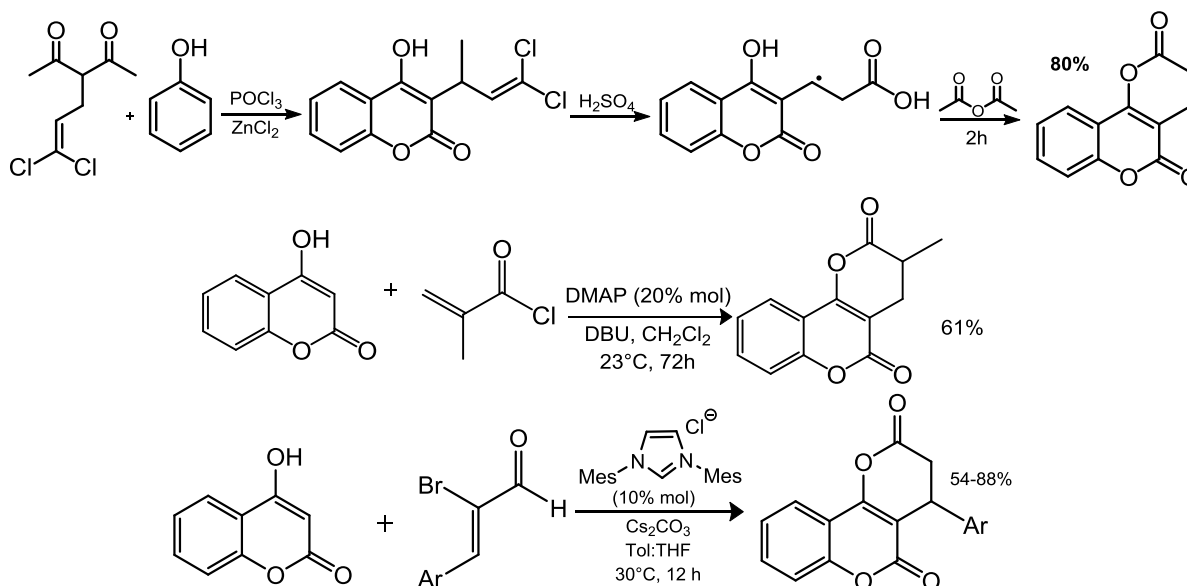


Figura 1.9. Síntesis de lactonas de seis miembros fusionadas a cumarinas.

Las caprolactonas (i.e. lactonas con anillos de siete miembros), al igual que la 4-hidroxicumarina, han encontrado un lugar destacable en la química de los productos naturales debido a la extensa cantidad de compuestos que presentan este fragmento. Están presentes en plantas, organismos marinos y como metabolitos en diversos microorganismos.¹¹ También son conocidos por ser biológicamente

activos, varios limonenos de la *Harrisonia abyssinica* como la deoxiobacunona se han usado para inhibir el crecimiento de la *Striga hermonthica*, una planta que inhibe el desarrollo y crecimiento de cultivos y semillas.¹² La velloziolida es un diterpeno extraído de la planta *Velloiza candida*, cuyo extracto ha demostrado tener actividad en ensayos biológicos como agentes reparadores de DNA;¹³ La chiisanogenin, extraída de *Acanthopanax senticosus*, es usado para tratar enfermedades relacionadas con la glicación, al inhibir la producción de moléculas relacionadas con este fenómeno(Figura 1.10).¹⁴

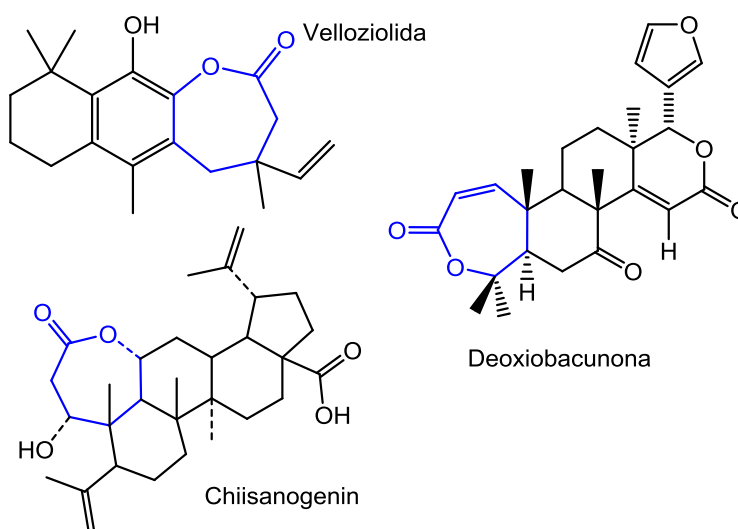


Figura 1.10. Diversas moléculas con actividad biológica, con bloques de tipo lactona de siete miembros en su estructura

Para obtener lactonas de tamaño medio se conocen diversas metodologías de síntesis, las más comunes involucran la oxidación de Bayer-Villiger o la iodo-lactonización de ácidos enoicos.¹⁵

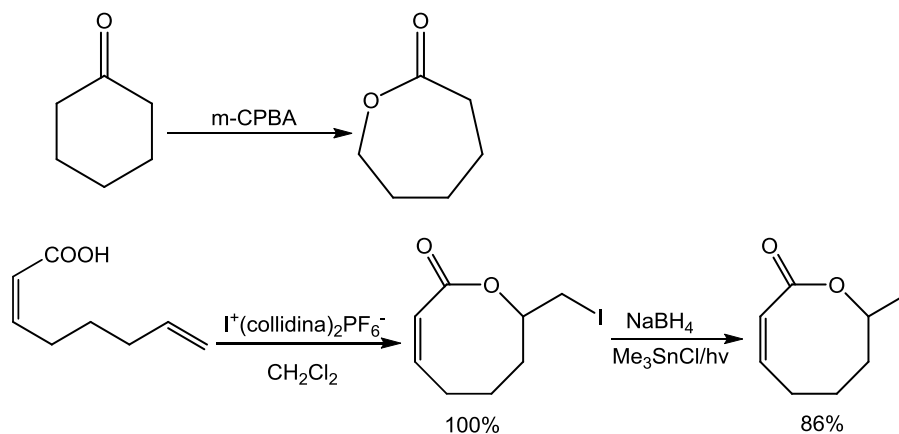


Figura 1.11. Ejemplos de síntesis para lactonas de tamaño medio.

En la actualidad una herramienta sintética que se está convirtiendo en una reacción de uso cotidiano en los laboratorios de síntesis, es la reacción de carbonilación. Es por esto que la carbonilación con catalizadores en fase homogénea y heterogénea han servido para ampliar el panorama sobre la síntesis de este tipo de compuestos, de los que hay diversos ejemplos en años recientes, usando distintos metales, ligantes y agentes carbonilantes.¹⁶

1.2 Carbonilación

El término *carbonilación* hace alusión a la incorporación del bloque CO en algún sustrato orgánico como: haluros de arilo/alquilo o moléculas insaturadas, en presencia de algún nucleófilo. Dicha reacción permite que alcoholes puedan ser transformados en ácidos carboxílicos, ésteres o anhídridos; aminas en amidas; y haluros de alquilo o arilo en haluros de ácido mediante el uso de metales de transición en presencia de fuentes de CO,¹⁷ lo cual representa la producción de materias primas y productos para síntesis en la industria y academia.

La carbonilación de metanol para la formación de ácido acético, es uno de los ejemplos de carbonilación catalizada por diversos metales de transición que ha sido llevada a procesos químicos a gran escala (Tabla 1.1), ya que cerca del 80% de la producción del ácido acético se obtiene de esta manera.¹⁸

Tabla.1.1. Procesos industriales usados en la carbonilación del MeOH.¹⁸

Catalizador	Cobalto	Rodio	Iridio
Proceso	BASF	Monsanto	Cativa
Inicio	1960	1970	1996
Catalizador	CoI ₂	Rh/I ₂	Ir/I ₂
Especie Catalítica	HCo(CO) ₄	[Rh(CO) ₂ I ₂] ⁻	[Ir(CO) ₂ I ₂] ⁻
Temperatura (°C)	210-250	175	-
Presión (Bar)	6500	28	-
Selectividad al MeOH	87	>99	-
Selectividad al CO	59	>90	-
Formación de productos secundarios	Altas concentraciones de CO ₂ , H ₂ , etc.	Bajo	-

Además, este proceso ha servido para el desarrollo de diversos métodos de síntesis para moléculas específicas como fármacos. Es una opción viable debido a los altos rendimientos y controlada regioselectividad, por ejemplo, la síntesis del Lotrafiban y la lazabemida¹⁹ (figura 1.12), en las que los pasos de síntesis involucran reacciones de carbonilación de aminas mediadas por compuestos de paladio para una reacción

de aminocarbonilación de haluros de arilo, también conocida como carbonilación de Heck.

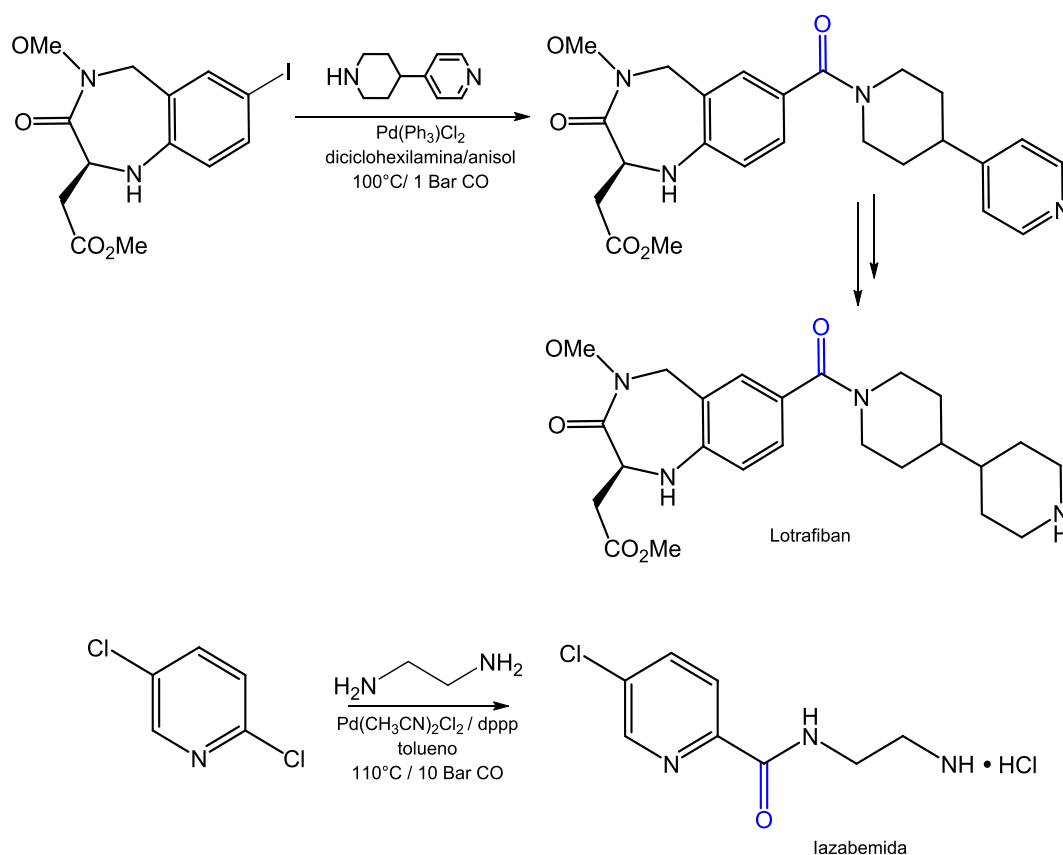


Figura 1.12. El Lotrafiban y la lazabemida son fármacos obtenidos por procesos de carbonilación.

Para la reacción de carbonilación existen distintas fuentes de CO, como monóxido de carbono gaseoso, carbonilos metálicos $[\text{M}(\text{CO})_n]$, ácido fórmico, formaldehído, entre otros; aunque el CO gaseoso sigue siendo el agente carbonilante más utilizado,¹⁷ debido a su bajo costo, eficiencia atómica, gran disponibilidad como CO y gas de síntesis (syn gas),²⁰ aunque como inconveniente, resulta altamente tóxico, de difícil manejo y transporte.

En los procesos de carbonilación los metales que han mostrado versatilidad para los distintos tipos de carbonilación, son: Ni, Co, Fe, Rh, Ru, Pd, Pt, e Ir. Es debido a la alta reactividad y destacable durabilidad de los catalizadores que contienen metales preciosos, lo que ha permitido que sean usados como componentes de

primera mano para la catálisis homogénea y heterogénea; aunque los procesos de carbonilación se realizan mayormente en fase homogénea debido a que se obtienen mejores rendimientos y mayor selectividad.²¹

Dentro de las diferentes reacciones de carbonilación de olefinas (figura 1.13), la hidroformilación, también conocida como *proceso oxo*, es de las reacciones más importantes en química debido a la producción a gran escala, mediada por catalizadores homogéneos en la industria química, es usada para producir 7 billones de kilos de aldehídos por año, que son transformados en alcoholes, ácidos y diversos materiales.²⁰ Esta reacción promueve la formación de aldehídos lineales o ramificados mediante la inserción de CO en un alqueno o alquino, en la que en general se han usado catalizadores de Co y Rh en fase homogénea.

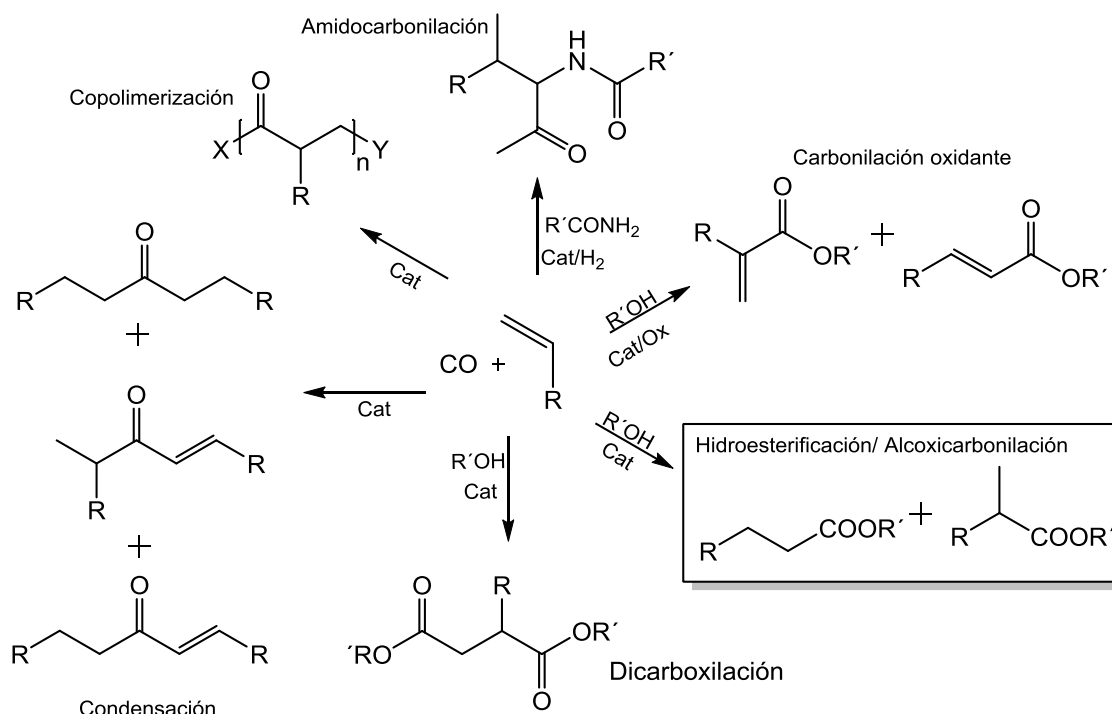


Figura 1.13. Reacciones de carbonilación en olefinas.

Estrechamente relacionada con la hidroformilación, la reacción de hidrocarbonilación adiciona el fragmento carbonílico entre olefinas y algún sustrato que pueda actuar como nucleófilo, por ejemplo agua, alcoholes y aminas (hidrocarbonilación, hidroesterificación y aminocarbonilación respectivamente).^{17,22}

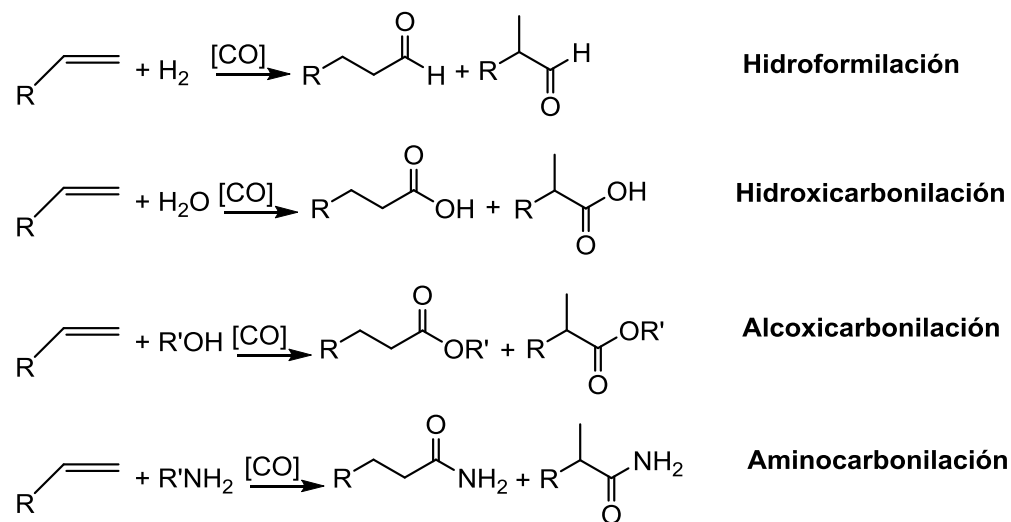


Figura 1.14. La hidroformilación y las reacciones de hidrocarbonilación

Esta capacidad de funcionalización hace de la carbonilación una de las reacciones más importantes en química de compuestos carbonílicos, debido a la extensa variedad de ésteres, lactonas, amidas, lactamas y ácidos carboxílicos lineales o ramificados que es posible obtener y que resultan de interés sintético (figura 1.14).²⁰ Al inicio del desarrollo industrial de la catálisis y de las reacciones de carbonilación de olefinas (hidroformilación e hidroesterificación), Reppe y Vetter²³ encontraron que los compuestos con níquel o cobalto podían llevar a cabo este tipo de reacciones bajo condiciones drásticas. Sin embargo, desde entonces debido a la importancia que ganó este tipo de reacciones la investigación se centró en estudiar la actividad catalítica y selectividad con otros metales. Para las reacciones de hidroesterificación, el paladio ha tomado lugar como la elección primordial en la formación de catalizadores para estos sistemas, debido a que requieren de condiciones más suaves y es posible usar una amplia variedad de sustratos

funcionalizados. Aunque también se conocen catalizadores para este tipo de reacciones con metales como el Rh, Ir y Ru.¹⁷

En el caso de la hidroesterificación con compuestos de paladio, se han propuesto diversos mecanismos según lo estudiado.^{24,25} El primero implica la formación de una especie hidruro de paladio (figura 1.15) Pd-H (**a**), mismo que inicia la reacción al adicionarse a la olefina para dar un alquil-paladio (**b**), seguido de una inserción migratoria del CO que deja al acil-paladio (**c**) como resultado, este último puede sufrir un ataque nucleofílico (del alcohol p. ejemplo) y finalmente regenerar la especie hidruro de paladio (**a**) y obtener el producto deseado. Para la formación de la especie hidruro-paladio es necesario el uso de aditivos como H₂ o ácidos de Bronsted-Lowry junto con el precatalizador.²²

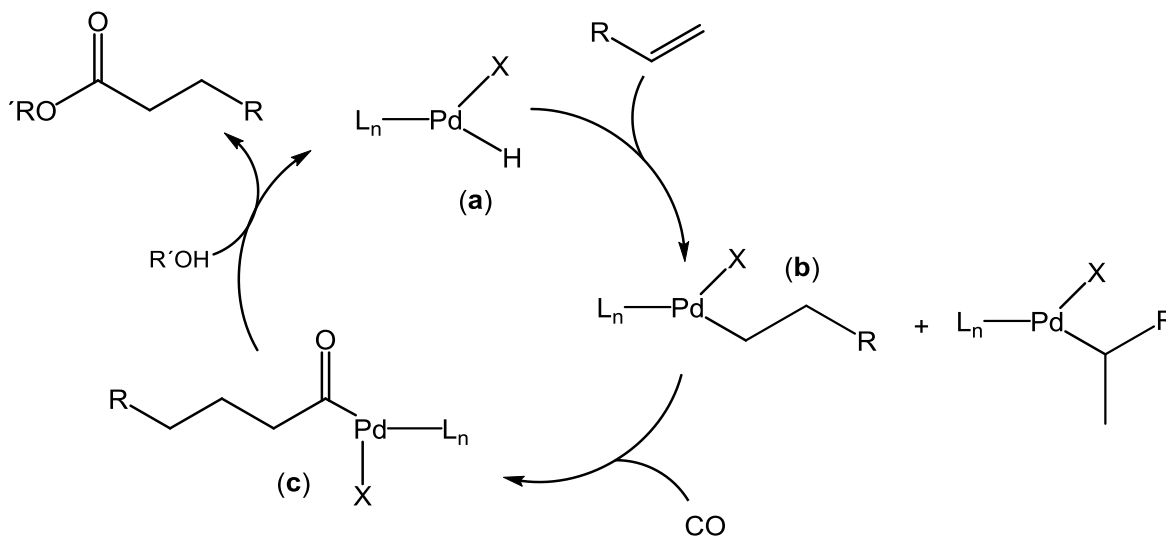


Figura 1.15. Mecanismo general "hidruro de paladio" para la hidroesterificación de olefinas.

La propuesta del segundo caso es conocida como "mecanismo oxo" (figura 1.16), se inicia con la adición de la olefina a una especie alcoxicarbonil-paladio (**a**), la alcoholisis producida debido al intermediario alquil-paladio (**b**) deja el éster deseado y un intermediario alcoxi-paladio (**c**), la inserción de CO a (**c**) regenera el alcoxicarbonil-paladio (**a**) para volver a iniciar el ciclo catalítico.

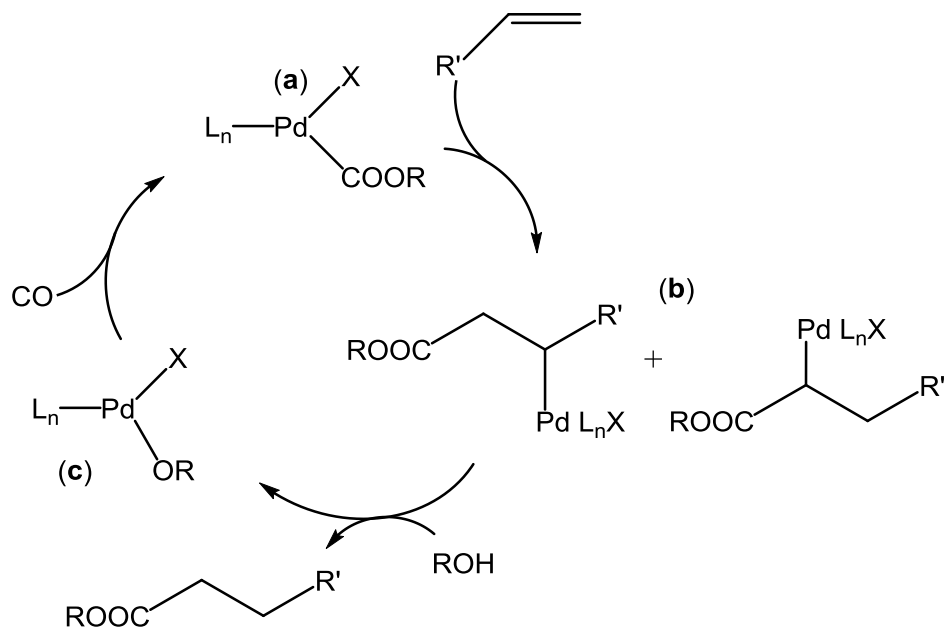


Figura 1.16. Mecanismo general "oxo" de la reacción de hidroesterificación de olefinas.

Una de las ventajas en las reacciones de alcoxicarbonilación y aminocarbonilación es su versión intramolecular, esta se logra cuando el sustrato contiene la doble ligadura y el grupo hidroxilo o amino a una distancia adecuada para su funcionalización. Esta característica ha permitido el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis para heterociclos de alto valor agregado como las lactonas y lactamas. Para este tipo de sustratos se han desarrollado métodos con los que se puede acoplar un fragmento CO a la molécula y acceder a gran cantidad de compuestos cíclicos; a este tipo de reacciones se les conoce como *ciclocarbonilación* o *carbonilación intramolecular*.

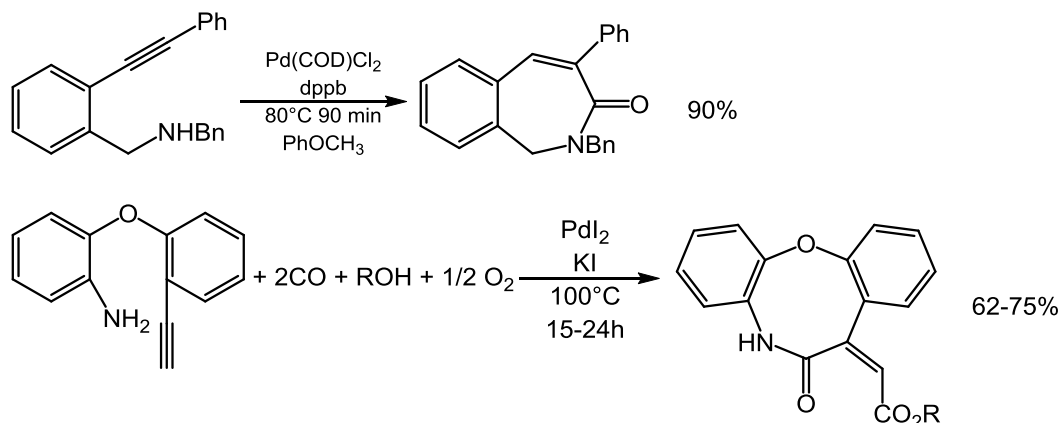


Figura 1.17. Ejemplos de ciclocarbonilación para obtener anillos de tamaño medio.^{26,27}

La importancia de la síntesis de lactonas y lactamas de tamaño medio (siete miembros en adelante) tienen valor como bloque de agentes farmacéuticos y productos naturales.²⁸ Existen diversos ejemplos para la síntesis de estos compuestos por carbonilación con metales de transición, sin embargo la ciclocarbonilación se ha dirigido principalmente a la síntesis de lactamas, principalmente por la posibilidad de incrementar el carácter nucleofílico en el nitrógeno gracias a los sustituyentes presentes en dicho átomo. Sin embargo, se puede encontrar en la literatura ejemplos notables para la síntesis de lactonas de siete miembros unidos a anillos aromáticos partiendo de fenoles alílicos (Figura 1.18).

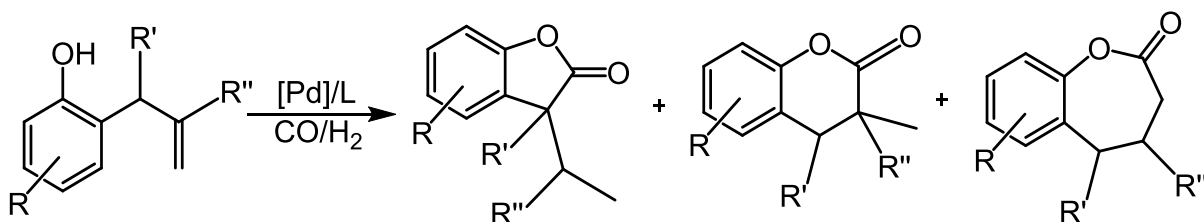


Figura 1.18. Ciclocarbonilación regioselectiva de 2-alilfenoles para la formación de lactonas con anillos de 5,6 y 7 miembros.

El estudio más amplio en el desarrollo de estos sistemas es del grupo de Alper,²⁹ han estudiado la reactividad del sistema, condiciones, mecanismos e intermediarios implicados y han encontrado las condiciones de regioselectividad para cada isómero, producto de la reacción de carbonilación de 2-alilfenoles. En dicho sistema se sabe que la regioselectividad de la reacción depende de la fuente de paladio, del disolvente, de la presión de los gases y en muchos casos de la relación de estos en la reacción. Un hecho a resaltar es la influencia de los sustituyentes en el anillo aromático, los cuales pueden afectar la regioselectividad de la reacción, lo que representa un problema en la generalización de la reacción. También se han explorado diferentes sistemas catalíticos como líquidos iónicos,³⁰ sistemas heterogéneos reciclables³¹ y dendrímeros con centros metálicos de paladio.³²

En el primer estudio de estos sistemas se obtuvo como resultado de la carbonilación una lactona de cinco miembros que es obtenido usando CH_2Cl_2 como disolvente, $[\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2(\text{H})(\text{H}_2\text{O})]^+\text{BF}_4^-$ (**Pd-PCat**) como fuente de paladio, 1,4-bis(difenilfosfino)butano ó dppb como ligante y 600 psi de una mezcla 1:5 de CO/H_2 . Se propone que, debido a la alta concentración de hidrógeno se promueve la formación de una especie Pd-H, la cual puede isomerizar el doble enlace terminal del fragmento olefínico a uno interno, sobre el cual se da la carbonilación y se obtiene mayormente el ciclo de cinco miembros (Figura 1.19) y en menor proporción el de 6 miembros.

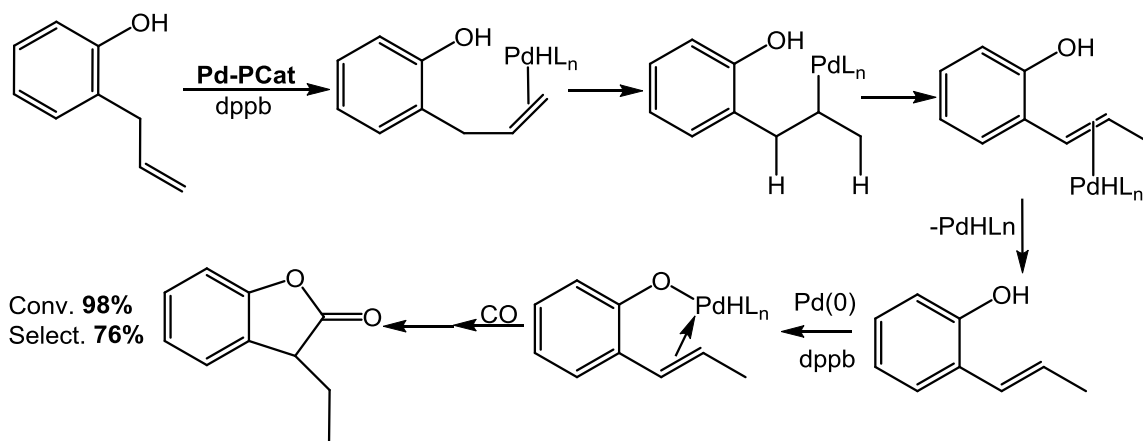


Figura 1.19. Mecanismo de la carbonilación del 2-alilfenol, para la obtención de la lactona de cinco miembros.

El ciclo de siete miembros es obtenido al emplear $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ como catalizador y dppb como ligante, tolueno como disolvente y 600 psi de una mezcla 1:1 de CO/H_2 . Se plantea que debido a la exposición de CO y H_2 , el compuesto de paladio(II) sufre una reducción a $\text{Pd}(0)$, dicha especie puede sufrir una adición oxidante producto de la alcoholisis del 2-alilfenol para iniciar la reacción, la hidropaladación y posterior inserción de CO se obtiene la especie acil-Pd, y finalmente después de una eliminación reductiva, se forma la lactona de siete miembros. (Figura 1.20)

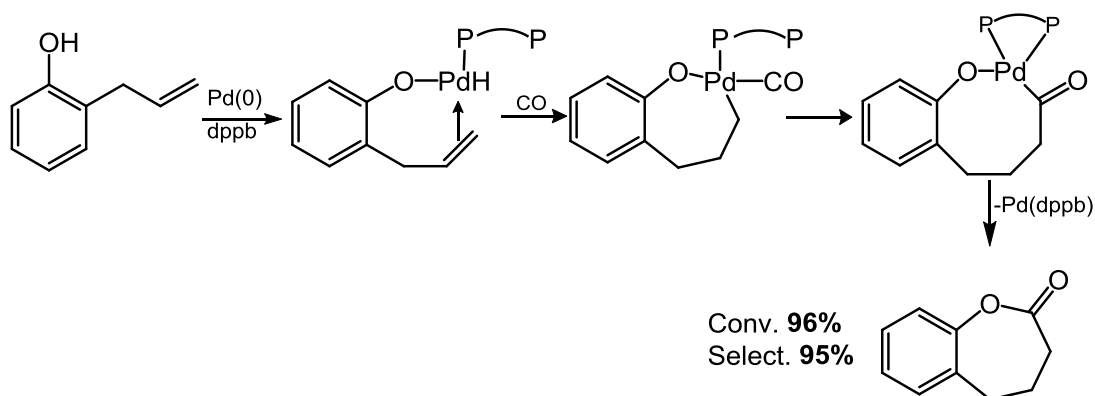


Figura 1.20. Mecanismo de la carbonilación del 2-alilfenol, para la obtención de la lactona de siete miembros.

En este estudio además se obtienen los productos de la ciclocarbonilación al variar el sistema aromático y la sustitución en los carbonos del alilo, lo que no afecta la selectividad del producto (Figura 1.21).

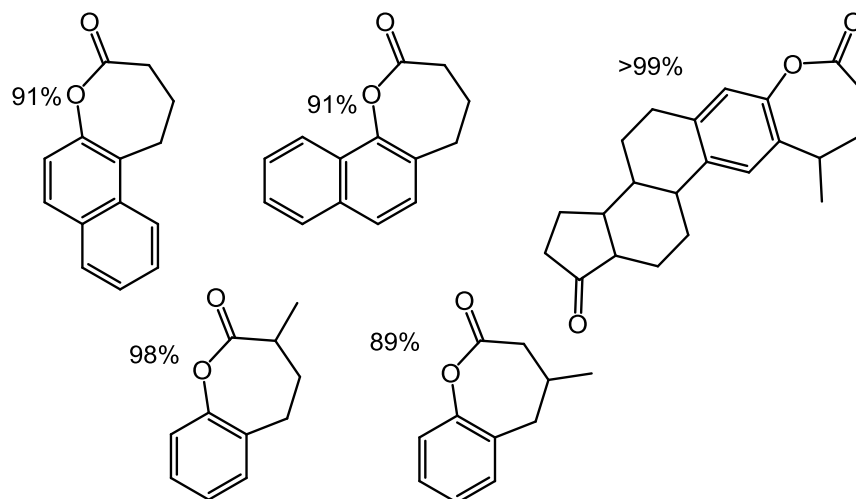


Figura 1.21. Diferentes derivados obtenidos de ciclocarbonilación catalizada con su correspondiente regioselectividad.

Posteriormente se pudo obtener el derivado de seis miembros con una selectividad superior al 80%, usando PdI_2 como catalizador, tolueno como disolvente, 600 psi de una mezcla 1:1 de CO/H_2 y el ligante $\text{CYTOP}^{\text{®}}\text{-292}$,³³ en este caso el uso de un ligante monodentado cambia la selectividad de la reacción, asociado a menor efecto estérico por parte del ligante (Figura 1.22).

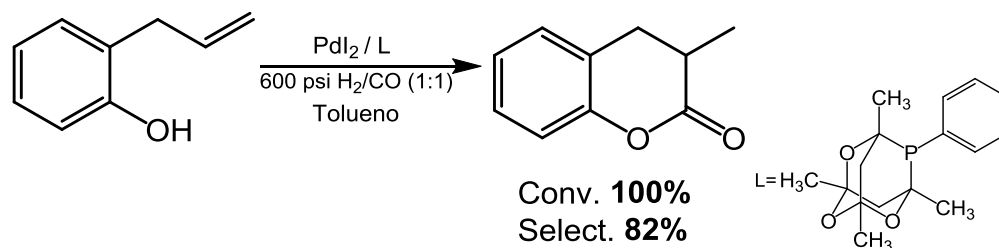


Figura 1.22. Ciclocarbonilación del 2-allylfenol dirigida a la formación de la lactona de seis miembros.

Algunas variaciones de este sistema (Figura 1.23) han usado fuentes alternativas al CO, disolventes más ecológicos, por ejemplo, el grupo de Chang usó aldehídos como fuente alternativa de CO;³⁴ obteniendo rendimientos y selectividades cercanas al 90%. Como una extensión de la carbonilación de este tipo de sustratos, se encontraron las condiciones óptimas de reacción para la ciclocarbonilación en un derivado del 5n-pentadecilresorcinol, obteniendo 90% de rendimiento hacia el producto dicarbonilado.³⁵

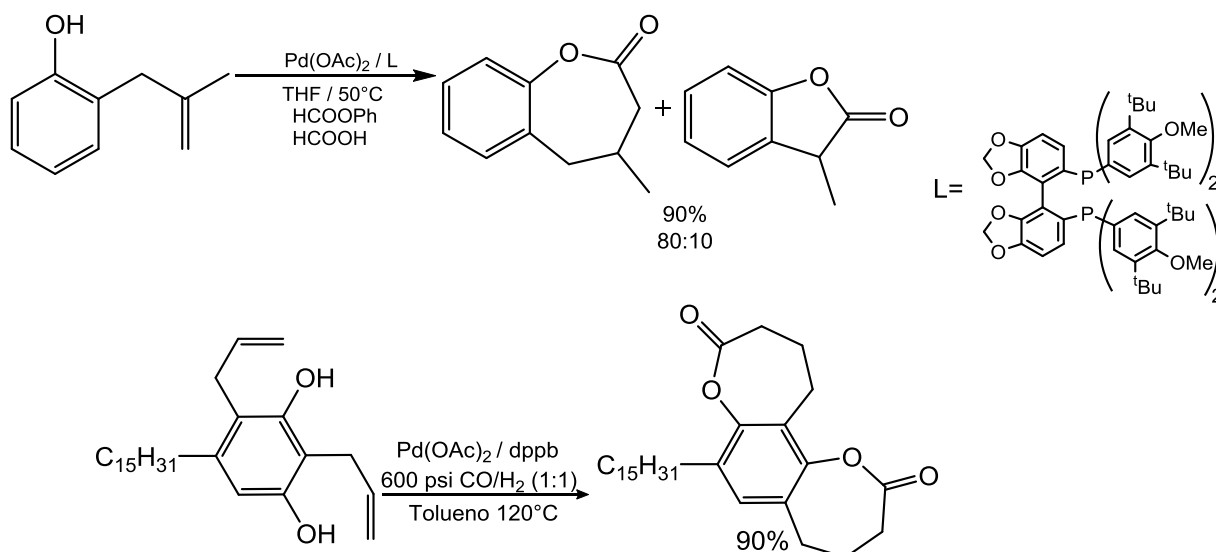


Figura 1.23. Variaciones de la reacción de ciclocarbonilación de 2-alil-fenoles.

2. Hipótesis

Debido a la reactividad presentada por el sistema 2-alilfenol frente a la síntesis de lactonas de diferentes tamaños bajo condiciones carbonilantes. Se espera que la 3-alil-4-hidroxicumarina que contiene los grupos hidroxilo y alilo en la misma disposición que el derivado fenólico, fuese susceptible a la reacción de ciclocarbonilación permitiendo la obtención de lactonas de diferentes tamaños bajo las condiciones adecuadas de reacción. Por lo que, al encontrar las condiciones óptimas de reacción, se podrán obtener los distintos regio-isómeros posibles.

3. Objetivos

3.1 General

- Desarrollar una metodología sintética de alcoxicarbonilación intramolecular empleando 3-alil-4-hidroxicumarinas como materia prima para obtener lactonas de siete miembros.

3.2 Particulares

- Optimizar la reacción de ciclocarbonilación de la 3-alil-4-hidroxicumarina mediante el control de las siguientes variables: temperatura, fuente de paladio, ligante, disolvente, presión de CO/H₂ y relación de los gases.
- Encontrar las condiciones de reacción óptimas para promover la formación de los posibles isómeros de la reacción de ciclocarbonilación de la 3-alil-4-hidroxicumarina.
- Preparar una familia de compuestos derivados de la 3-alil-4-hidroxicumarina sustituidos en diferentes posiciones con la finalidad de evaluar la generalización de la reacción propuesta.
- Estudiar la influencia estérica o electrónica de los distintos sustituyentes presentes en el anillo aromático de la cumarina, en la regioselectividad del producto de la reacción de ciclocarbonilación.
- Estudiar el sistema de ciclocarbonilación de la 3-alil-4-hidroxicumarina mediante experimentos que puedan ayudar a inferir algunos pasos del mecanismo de la reacción.

- Realizar experimentos en los que se pueda evaluar la homogeneidad del sistema, y hacer uso de reactivos deuterados que puedan ayudar a una propuesta mecanística.

4. Optimización de las condiciones de reacción de ciclocarbonilación de la 3-alil-4-hidroxicumarina promovida por paladio.

Dado que los grupos funcionales -hidroxilo y -alilo presentes en el sustrato 2-alilfenol fueron susceptibles a una reacción de alcoxycarbonilación intramolecular,²⁹ se puede inferir que la reactividad para la 3-alil-4-hidroxicumarina sea similar. Aunque es importante mencionar que la naturaleza de los carbonos a los que están unidos no es la misma (figura 4.1).

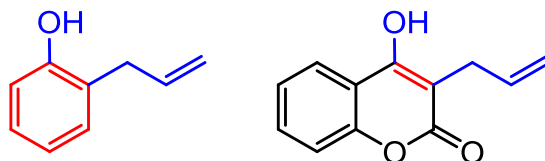


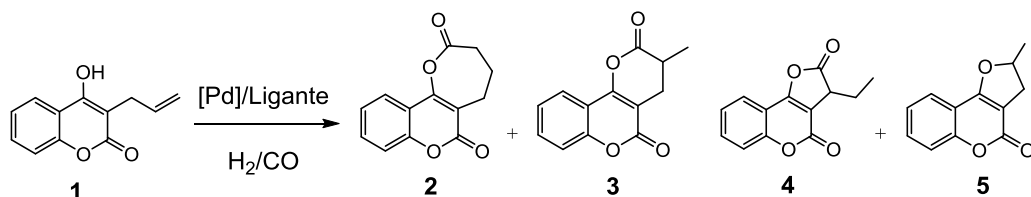
Figura 4.1. Estructuras de 2-alilfenol y 3-alil-4-hidroxicumarina.

Para iniciar con el estudio de la reactividad de la 3-alil-4-hidroxicumarina frente a la reacción de carbonilación se utilizaron algunas de las condiciones para la ciclocarbonilación del 2-alilfenol reportadas en la literatura.^{28,32} Los resultados se encuentran resumidos de la Tabla 4.1.

En las primeras reacciones se obtuvo la formación del compuesto 2-metil-2,3-dihidro-4H-furo[3,2-c]cromen-4-ona (**5**) como producto mayoritario (92% y 70% de selectividad respectivamente) a una temperatura de 120 °C (entradas 1-2). Disminuyendo la temperatura de reacción a 105 °C se logró revertir la selectividad hacia los productos de ciclocarbonilación (entradas 3 y 4), estos experimentos preliminares mostraron una reactividad favorable hacia la formación de los

productos de carbonilación deseados (4,5-dihidro-6H-oxepin[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (**2**) y 3-metil-3,4-dihidro-2H,5H-pirano[3,2-c]cromen-2,5-diona (**3**)). Lo anterior muestra la influencia de la temperatura en la selectividad de la reacción.

Tabla 4.1. Carbonilación de la 3-alil-4-hidroxicumarina. [a]



Entrada	Ligante	Temperatura C°	Disolvente	Conversión% ^[b]	Selectividad% ^[c] 2-3-4-5
1	dppb	120	Tolueno	100	0-0-0-92
2	dppb	120	DCM	100	19-8-3-70
3^[d]	292	105	Tolueno	100	53-47-0-0
4	dppb	105	Tolueno	64	90-10-0-0

[a]Condiciones de reacción: 2.0 mol% Pd(AcO)₂ (0.25 mmol) , presión de CO/H₂ = 600 psi, relación 1:1; 2.0 mol% de ligante; 10 mL de disolvente, t= 20h. [b]Conversión determinada por RMN-¹H del crudo de la reacción. [c]Selectividad determinada por RMN-¹H del crudo de la reacción. [d] 4.0 mol% de ligante (0.5 mmol).

Se pudo observar que el uso de ligantes fosforados con diferente capacidad de coordinación afectó considerablemente la selectividad de la reacción. En el caso de un ligante monodentado como el 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxo-6-fosfadamantano conocido como 292 generó una conversión del 100%, aunque una regioselectividad moderada hacia la formación de los correspondientes derivados lactónicos de siete (53%) y seis (46%) miembros fusionados a la cumarina. Para un ligante bidentado como el 1,4-Bis(difenilfosfino)butano (dppb) se obtuvo una conversión del 64% con una mayor regioselectividad (90%) hacia la formación del derivado lactónico de siete miembros (**2**).

4.1 Influencia de la fuente de paladio

Con el fin de mejorar la selectividad y la conversión de la reacción se decidió probar diferentes especies de paladio en estados de oxidación de Pd(II) y Pd(0), manteniendo constante el ligante (dppb) y el disolvente de la reacción (condiciones, entrada 4, tabla 1).

Tabla 4.2. Influencia de la fuente de paladio^[a].

Entrada	Fuente de Pd	Conversión% ^[b]	Selectividad% ^[c] 2-3-4-5
ER	Pd(AcO) ₂	64	90-10-0-0
1	Pd(COD)Cl ₂	NR	-
2	PdI ₂	NR	-
3	Pd(MeCN) ₄ (BF ₄) ₂	NR	-
4	Pd ₃ (dba) ₆	24	58-42-0-0
5	Pd(PPh ₃) ₄	20	trazas
6	PdBr ₂	NR	-

ER: Entrada de referencia, Tabla 4.1, entrada 4. [a]Condiciones de reacción: 2.0 mol% [Pd] (0.25 mmol); 2.0 mol% ligante (0.25 mmol), ligante= dppb; T=105°C, P_{CO/H₂}=600 psi 1:1; 10 mL de tolueno, t= 20h. [b]Conversión determinada por RMN-¹H del crudo de la reacción. [c]Selectividad determinada por RMN-¹H del crudo de la reacción. NR: No reaccionó.

Se observó que al utilizar diferentes fuentes de paladio (II) como Pd(COD)Cl₂, PdI₂ y Pd(MeCN)₄(BF₄)₂ no se generó el producto deseado, recuperando en todos los casos el sustrato de partida (entradas 1-3, tabla 2). En general para estas reacciones se observó negro de paladio en las paredes del vaso de reacción después de la apertura del reactor de alta presión, esto es un indicador de la descomposición del precursor de paladio y la formación de aglomerados o sistemas particulados de paladio. Un resultado similar se observó al utilizar una fuente de paladio (0) como el [Pd(PPh₃)₄], en este caso solo un 20% de conversión fue obtenido, y se observó una baja selectividad hacia los productos de carbonilación

(Entrada 5). Este resultado puede estar asociado a la competencia por la coordinación del centro metálico por parte del ligante bidentado (dppb) y la trifenilfosfina proveniente del precursor de paladio. Lo que puede generar diferentes especies afectando el comportamiento catalítico. En el caso del Pd₃(dba)₆ se observó una pobre conversión (24%) y una moderada regioselectividad de los productos deseados (Entrada 4). Por los resultados anteriores se decidió continuar con la optimizando de la reacción de ciclocarbonilación empleando Pd(OAc)₂.

4.2 Influencia del ligante

Con el fin de comprender la influencia de los ligantes bidentados fosforados en la reacción, se realizaron experimentos en las condiciones de reacción obtenidas con la mejor selectividad dirigida hacia la formación del producto **2** (entrada 4, tabla 4.1), es decir, usando como fuente de paladio [Pd(OAc)₂], temperatura (105°C), disolvente (tolueno) y presión de la mezcla de gases CO/H₂ (600 psi, relación 1:1).

Tabla 4.3. Influencia del ligante en la reacción de ciclocarbonilación^[a]

Entrada	Ligante	Conversión% ^[b]	Selectividad% ^[c] 2-3-4-5
ER	dppb	64	90-10-0-0
1	dppp	100	59-41-0-0
2	Xantphos	NR	-
3	dppf	NR	-
4	BINAP	45	100-0-0-0

ER: Entrada de referencia, Tabla 4.1, entrada 4. [a]Condiciones de reacción: 2.0 mol% Pd(OAc)₂ (0.25 mmol); 2.0 mol% de ligante (0.25 mmol); T=105°C; P_{CO/H₂}=600 psi, relación 1:1; 10mL de tolueno, t= 20h.

[b]Conversión determinada por RMN-¹H del crudo de la reacción.

[c]Selectividad determinada por RMN-¹H del crudo de la reacción.

Ante todo, se sabe que la influencia de los átomos donadores del ligante sobre el metal depende estérica y electrónica de los sustituyentes, así como del arreglo y tipo de átomos que conectan a los fragmentos donadores del ligante, también conocido como *esqueleto del ligante*. Además, existe un parámetro cuantitativo que asocia el ángulo formado por el par de átomos donadores hacia el metal al que están coordinados. Dicho ángulo dado por la quelación del ligante al metal se le conoce como *ángulo de mordida* β (Figura 4.2.1).^{36,37}

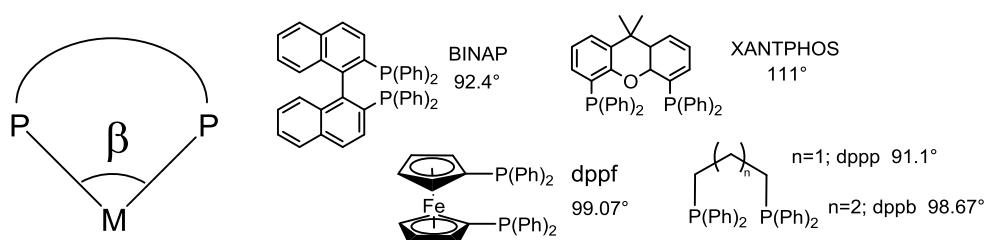


Figura 4.2.1. Ángulos de mordida de BINAP, dppp, dppb, dppf y Xantphos.¹⁶

Recordando que el uso de 1,4-bis(difenilfosfino)butano o dppb (entrada 4 tabla 4.1) logró promover una conversión media del sustrato (64%). Este comportamiento pudo ser debido a la cadena de 4 carbonos alquílicos que presenta una gran flexibilidad en el esqueleto; así también, el ángulo de mordida amplio (98°) genera el impedimento estérico necesario para dirigir la selectividad de la reacción hacia la lactona de mayor tamaño (**2**). Según lo propuesto en otros sistemas de carbonilación, estas propiedades parecen suscitar un comportamiento hemilabil del ligante;^{38,16} por lo que se propone un comportamiento similar en este caso; es decir, esta propiedad decoordinante reversible ayuda a promover la reacción de ciclocarbonilación y a su vez favorece la selectividad.^{16,29}

En el caso del ligante 1,3-Bis(difenilfosfino)propano (dppp) (entrada 1, tabla 4.3), al tener el mismo tipo de esqueleto que el dppb se puede considerar un ligante flexible, aunque los grados de libertad con los que la cadena alquílica puede moverse son menores debido a la longitud de esta (3 carbonos), este hecho provoca una

disminución en el ángulo de mordida ($\beta=91.1^\circ$) y un menor impedimento estérico, en consecuencia frente a la reacción desarrollada se observó una pérdida de selectividad³⁸ generando 59% de la lactona (**2**) y un 41% del isómero a seis miembros (**3**).

A su vez, el 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP) (entrada 4, tabla 4.3) presenta un gran impedimento estérico debido al esqueleto, a los sustituyentes y a su ángulo de mordida cercano a 100° , en consecuencia la reacción logró un 100% de selectividad hacia la obtención del compuesto (**2**), sin embargo, debido a la gran rigidez del esqueleto haciendo al complejo más estable, la reacción se llevó de manera más lenta afectando la conversión de la reacción (45%).

A pesar que se conoce la actividad catalítica del (dppf) 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno y el XANTPHOS (4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno) en distintas variantes de la reacción de carbonilación³⁸; el uso de estos ligantes en este sistema catalítico no logró promover los productos de la carbonilación de la 3-alil-4-hidroxicumarina (entradas 2 y 3; tabla 4.3). Estos ligantes con ángulos de mordida mayores a 98° en metales como el Pd(II) pueden no favorecer la geometría plano-cuadrada. En el caso del dppf, debido a la deformación que puede presentar el esqueleto ferrocenil, la interacción de los átomos Fe-Pd es posible.³⁹ Por otra parte, el átomo de oxígeno presente XANTPHOS también ha demostrado tener interacción con el centro metálico.⁴⁰ Aparentemente los grandes ángulos de mordida aunados a la interacción del metal con átomos del esqueleto del ligante parecen inferir negativamente en la sinergia del sistema, debido a que el potencial del centro catalítico y la esfera de coordinación se ven afectados; en consecuencia, la reactividad de la reacción se vio limitada.

4.3 Influencia del disolvente

Se sabe que el disolvente tiene un efecto notable en la reacción de ciclocarbonilación.^{29,33} Por lo que, al probar esta variable en el sistema, se determinó en qué casos se puede dirigir la formación de los productos **2** y **3** (Tabla 4.4). En este caso se mantuvo constante la fuente de paladio, la temperatura de operación y la presión de la mezcla CO/H₂.

Tabla 4.4. Carbonilación de la 3-alil-4hidroxycumarina^[a]

Entrada	Disolvente	Conversión% ^[b]	Selectividad% ^[c] 2-3-4-5
ER	Tolueno	64	90-10-0-0
1	DCM	53	70-30-0-0
2	DCE	58	58-42-0-0
4	THF	8	Trazas
5	MeCN	4	Trazas

ER: Entrada de referencia, Tabla 4.1, entrada 4. [a]Condiciones de reacción: 2.0 mol% Pd(AcO)₂ (0.25 mmol); 2.0 mol% ligante (0.25 mmol), dppb como ligante; T=105°C, P_{CO/H₂}=600 psi, relación 1:1; 10 mL de disolvente, t= 20h. [b]Conversión determinada por RMN-¹H del crudo de la reacción. [c]Selectividad determinada por RMN-¹H del crudo de la reacción.

En la entrada 4 de la tabla 4.1 se observó que el uso de tolueno (p.e. 110 °C) generó una conversión de 64% y una regioselectividad del 90% hacia la lactona de mayor tamaño (**2**) a una temperatura de reacción de 105 °C. Al cambiar dicho disolvente por diclorometano (p.e. 39. °C) (entrada 1, tabla 4.4) la selectividad varió en una relación 7:3, favoreciendo el anillo lactónico de siete átomos, sin embargo la conversión de la reacción disminuyó a 53%. De manera análoga un experimento fue realizado en dicloroetano (p.e. 83 °C) (entrada 2, tabla 4.4); mostrando un ligero aumento en la conversión (58%) pero una menor regioselectividad.

El uso de THF y acetonitrilo como disolventes (entradas 4 y 5 respectivamente; Tabla 4.4) desactivó la reactividad del sistema, con conversiones inferiores al 10% y trazas de los productos de reacción. Tal comportamiento puede adjudicarse al carácter coordinante que presentan estos disolventes, debido a los pares de electrones libres que pueden donar, lo que provoca una competencia de los diferentes entes por coordinar el centro metálico, provocando una pérdida en la actividad catalítica¹⁶.

4.4 Influencia de la presión y mezcla de gases CO/H₂

Con el fin de observar la incidencia de la relación de los gases y la presión total de los mismos en el comportamiento de la reacción, se decidió trabajar a distintas presiones teniendo en cuenta los parámetros optimizados hasta el momento (tabla 4.5).

Tabla 4.5. Influencia de la presión y relación de los gases^[a]

Entrada	Temperatura C°	Disolvente	Presión (CO:H ₂)-psi	Conversión% ^[b]	Selectividad% ^[c] 2-3-4-5-6
ER	105	Tolueno	1:1-600	64	90-10-0-0-0
1	105	Tolueno	1:1-300	70	100-0-0-0-0
2	105	DCM	1:1-300	100	90-0-0-0-10
3	110	Tolueno	1:1-300	100	80-11-0-9-0
4	105	DCM	1:5 300	99	100-0-0-0-0
5	105	DCM	1:0-300	99	100-0-0-0-0
6	105	Tolueno	1:0-300	NR	-

ER: Entrada de referencia, Tabla 4.1, entrada 4. [a]Condiciones de reacción: 2.0 mol% Pd(AcO)₂ (0.25 mmol); 2.0 mol% ligante (0.25 mmol) dppb; 10 mL de disolvente, t= 20h. [b]Conversión determinada por RMN-¹H del crudo de la reacción. [c]Selectividad determinada por RMN-¹H del crudo de la reacción.

Al reducir la presión global del sistema de 600 psi en proporción 1:1 de CO/H₂ (entrada 1, tabla 4.5) a 300 psi en la misma proporción se observó un pequeño aumento en la conversión y una notable mejora en la selectividad, sin embargo un leve aumento en la temperatura de reacción afectó la selectividad notablemente (entrada 3, tabla 4.5). Al cambiar el disolvente de reacción por diclorometano se logró una conversión del sustrato en su totalidad (100%), marginando un poco la selectividad al 90% (entrada 2, tabla 4.5).

Con el fin de mejorar la selectividad en esta última reacción, se decidió variar la relación de los gases, en una primera aproximación se trabajó con una relación de 1:5 (CO/H₂), generando una conversión del 99% y una excelente selectividad del 100% hacia la lactona (**2**). Contrario a lo esperado, al trabajar solo bajo atmósfera de CO (300 psi) en diclorometano se obtuvo la mejor conversión (99%) y selectividad (100%) (entrada 5). Lo anterior permitió asociar la relación de la presión de los gases y el disolvente con el comportamiento del sistema, ya que al trabajar con tolueno como disolvente la actividad catalítica se pierde totalmente (entrada 6). Así pues, se propone que la disminución de la presión global y la ausencia del hidrógeno en el sistema minimizaron la generación de otros productos de carbonilación y subproductos de reacción (**3**, **5** y **6**).

4.5 Reactividad de la familia de los derivados 3-alil-4-hidroxicumarina

Una vez obtenido el compuesto 4,5-dihidro-6H-oxepin[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona **2a**; se preparó una familia de derivados sustituidos por medio de una síntesis en cuatro pasos partiendo de los fenoles sustituidos⁴¹, haciéndolos reaccionar con ácido de Meldrum para obtener el derivado ácido correspondiente, un tratamiento posterior de dicho producto con el reactivo de Eaton dejó como resultado la cumarina sustituida, posteriormente al hacer reaccionar la cumarina con bromuro de alilo se obtiene la cumarina *o*-alilada, finalmente una transposición de Claisen de la cumarina *o*-alilada deja como resultado la 3-alil-4-hidroxicumarina correspondiente.

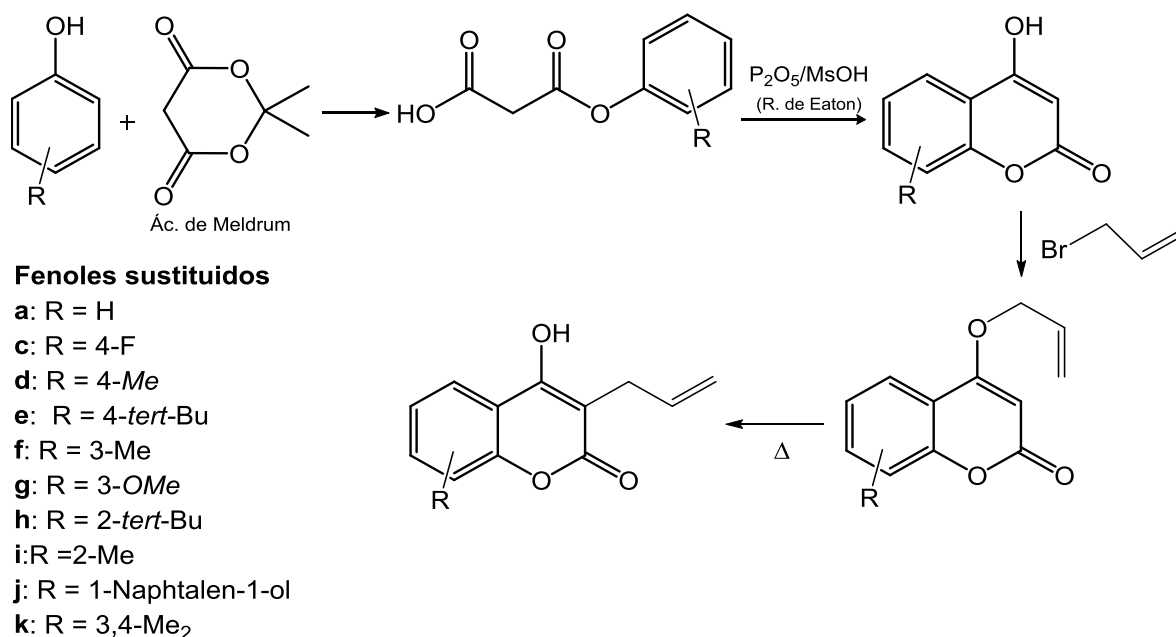


Figura 4.6.1 Síntesis de derivados sustituidos de la 3-alil-4-hidroxicumarina.

Dicha familia de compuestos se uso para probar las condiciones estandarizadas de la reacción, de manera que se pudiera observar la influencia de los sustituyentes en la reacción de carbonilación. Dicha familia demostró ser apta para dicha reacción al obtener una conversión a los siguientes compuestos:

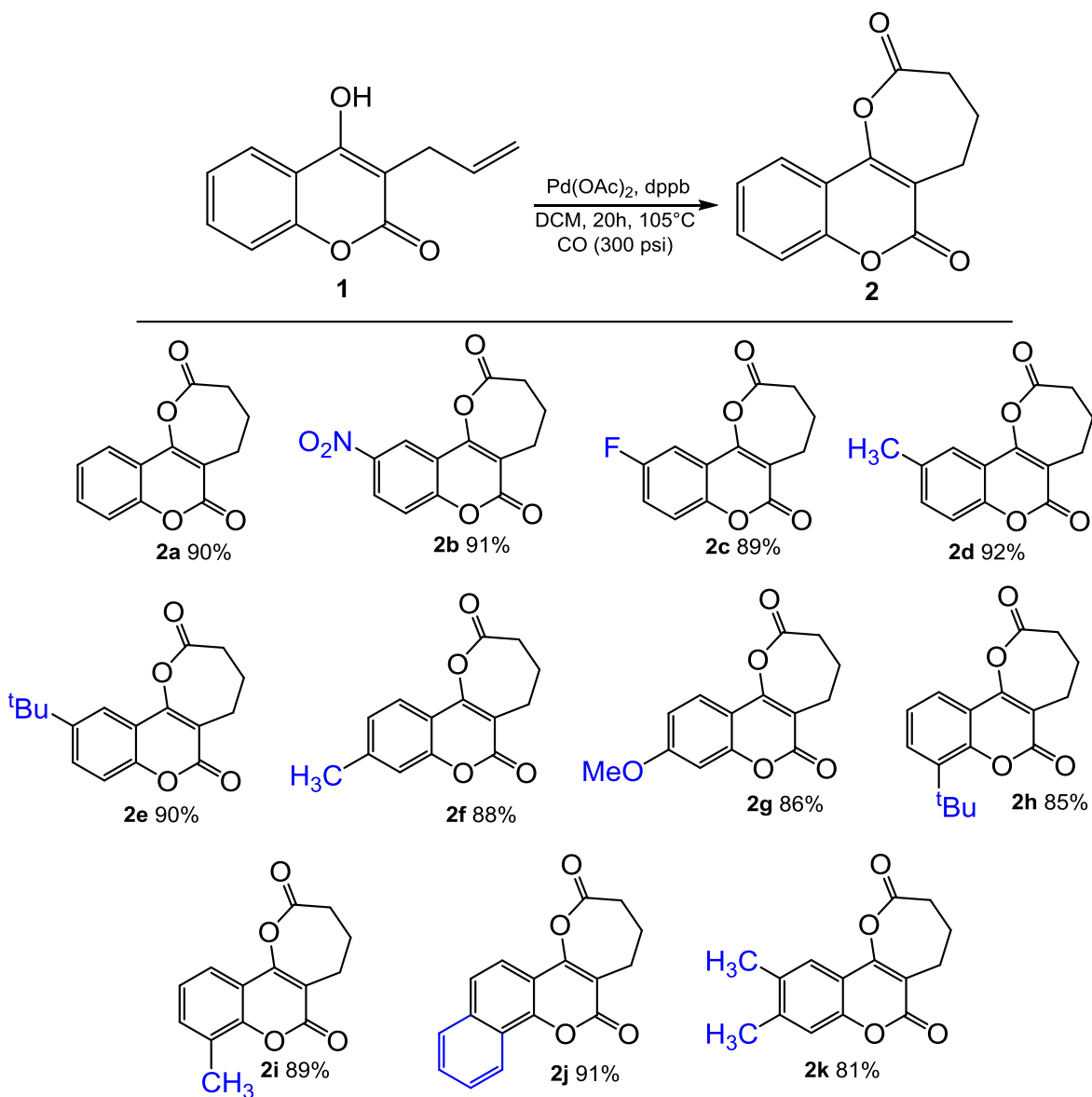


Figura 4.6.2. Familia de derivados sustituidos de la 4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona obtenidos de la ciclocarbonilación de las cumarinas correspondientes.

Se puede observar que los sustratos con sustituyentes electroattractores como nitro y fluor en posición 6, no afectaron en absoluto la regioselectividad del sistema obteniéndose las lactonas **2b** y **2c** con selectividades del 100% (figura 4.6.2). En el caso de sustituyentes electrodonadores como el metilo y el terbutilo en la misma posición, se observó el mismo comportamiento (productos **2d** y **2e**). Un resultado similar se logró al trabajar con el sustituyente en la posición 7 (**2f**, **2g**, **2k**). De igual manera, no se observó cambio en la selectividad al utilizar el sustituyente en

posición 8 del anillo aromático (**2h** y **2i**). El cambio del grupo fenilo por naftilo no altero el comportamiento de la reacción (**2j**). En general la conversión del sustrato fue total; y el rendimiento del compuesto aislado en todos los casos fue superior al ochenta por ciento. Con lo anterior se observa que la influencia de los sustituyentes en el anillo aromático del fragmento de la cumarina es mínima.

Adicionalmente se confirmó la obtención del producto **2d** por difracción de rayos x de monocristal (figura 4.6.3).

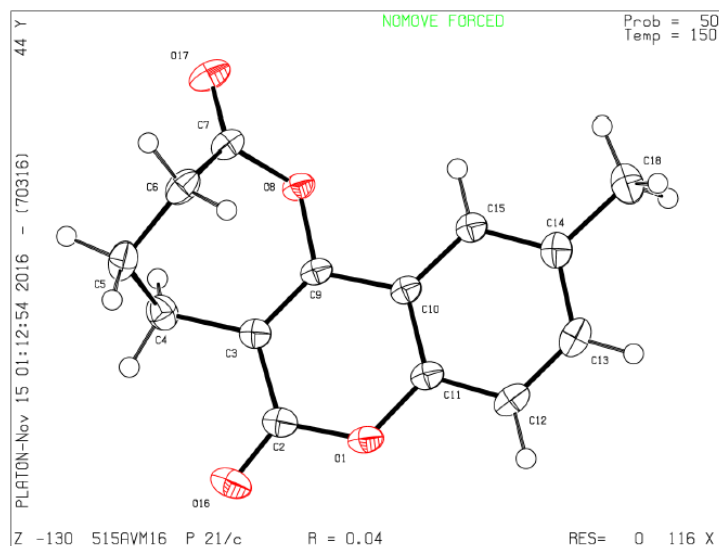


Figura 4.6.3. Representación ORTEP del compuesto **2d**.

4.6 Pruebas de control y propuesta del mecanismo

Para comprender la sinergia del sistema se realizaron los siguientes experimentos:

- a) Bajo condiciones estandarizadas se realizó una reacción en ausencia de paladio para verificar la importancia del metal en el sistema (figura 4.4.1) y descartar la promoción de la reacción por temperatura, ligante, disolvente ó presión de CO/H₂. Se encontró que la reacción no procede, por lo que el metal es indispensable para que se lleve a cabo el proceso catalítico.

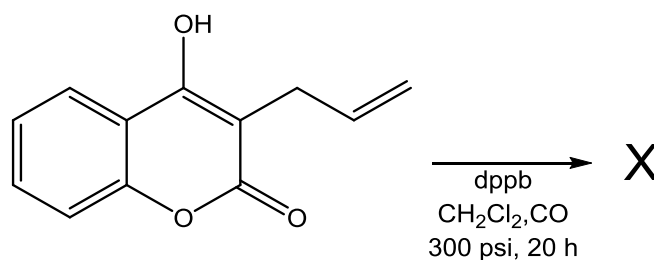


Figura 4.4.1 Reacción de carbonilación en ausencia de metal.

- b) Al sistema con las condiciones optimizadas se le adicionó 5 gotas de mercurio, para confirmar la homogeneidad del sistema. De encontrarse especies libres el paladio o en forma de nanopartículas al estar en contacto con el mercurio se formaría una amalgama Hg/Pd y el sistema quedaría sin metal, lo que impediría que la reacción se lleve a cabo. En sistemas homogéneos la disminución de la reactividad no debe superar el 15% al adicionar mercurio. En este caso se observó una disminución de apenas 6%, por lo que se puede aseverar que la reacción se lleva a cabo en un sistema homogéneo.
- c) Bajo la ausencia de hidrógeno o condiciones ácidas, se propone que la 3-alil-4-hidroxycumarina (pK_a= 4.16)⁴² tiene una influencia determinante en el inicio del ciclo catalítico, ya que el sustrato puede sufrir una deprotonación y favorecer la formación del hidruro de paladio; el cual, podría estar involucrado en la reducción del fragmento alílico. Para comprobarlo, se comparó la reactividad del derivado cumarínico frente a la del 2-alil-fenol (pK_a=10.88)⁴³. Al someter el nuevo sustrato a las condiciones de reacción optimizadas solo

se logró una conversión del 26% hacia la lactona de siete miembros (Figura 4.4.3). Para este sustrato, se conoce la necesidad de la adición de hidrógeno para promover la reacción de ciclocarbonilación²⁹. Este resultado indica que las condiciones de reacción desarrolladas no son idóneas para alcoholes con altos valores de pKa, de manera que la disponibilidad del hidrógeno del grupo hidroxilo presente es muy importante para el proceso aquí desarrollado.

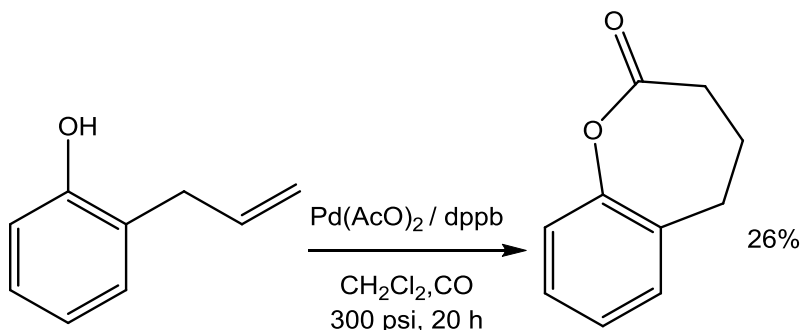


Figura 4.4.3. Reacción de carbonilación de 2-alilfenol en condiciones estandarizadas para la 3-alil-4-hidroxicumarina.

- d) Para corroborar lo descrito en el punto c), se realizó un experimento con un sustrato que presente un heteroátomo con un carácter menos ácido que el fenol o la 3-alil-4-hidroxicumarina. Nuevamente en este caso no se logró el producto de ciclocarbonilación (figura 4.4.4).

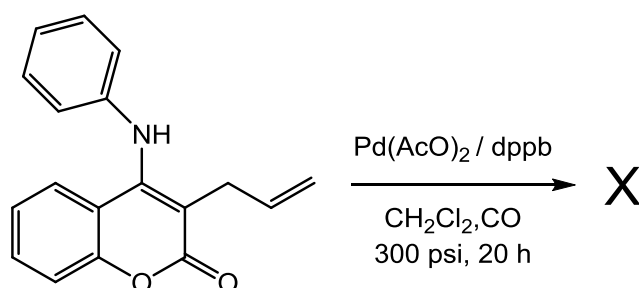


Figura 4.4.4. 3-alil-4-(fenilamino)cumarina.

- e) Para confirmar la necesidad de la disponibilidad del hidrógeno presente en el OH, se realizó una protección de este fragmento (figura 4.4.5). Al someter la nueva cumarina a las condiciones de ciclocarbonilación no se observó la transformación de dicho sustrato, por tanto, es de pensarse que para iniciar

la reacción es necesaria la activación del enlace O-H, que incite la formación de una especie Pd-H.

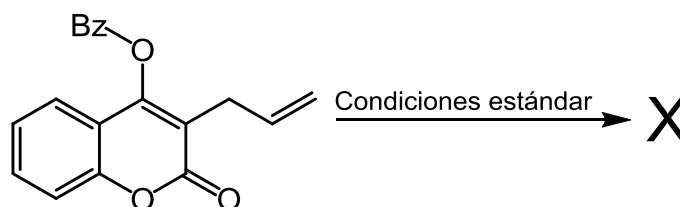


Figura 4.4.5. Reacción de la 3-*alil*-4-(benzoxi)cumarina.

Así mismo se ha observado en condiciones libres de aditivos, ejemplos de aminocarbonilación en las que la formación de la especie Pd-H es resultado de una activación del enlace N-H.⁴⁴

- f) Ya que el ion acetato puede participar como una base en el ciclo catalítico y extraer el protón del grupo OH, se realizó un experimento para elucidar su participación. Se adicionó ácido acético deuterado en una proporción equimolar respecto al sustrato, la nueva mezcla de reacción se sometió a las condiciones estandarizadas de ciclocarbonilación (Figura 4.4.6). Se encontró un porcentaje de deuteración de 7.5% para esta reacción. Debido al bajo nivel de producto deuterado se decidió agregar un exceso de ácido (6 equivalentes), bajo estas condiciones solo se logró obtener un 17% de deuteración. El bajo porcentaje de producto deuterado puede ser debido a un intercambio muy lento de protón-deuterio, así como a la dificultad de activar el enlace O-D por parte del paladio, promoviendo el enriquecimiento del producto no deuterado. Por otra parte, se puede considerar que el ion acetato es un espectador en la reacción, asociado principalmente al bajo porcentaje de deuterado, de tal forma que este ion no participa como fuente de hidrógeno o protones en la generación de especies hidruro de paladio.

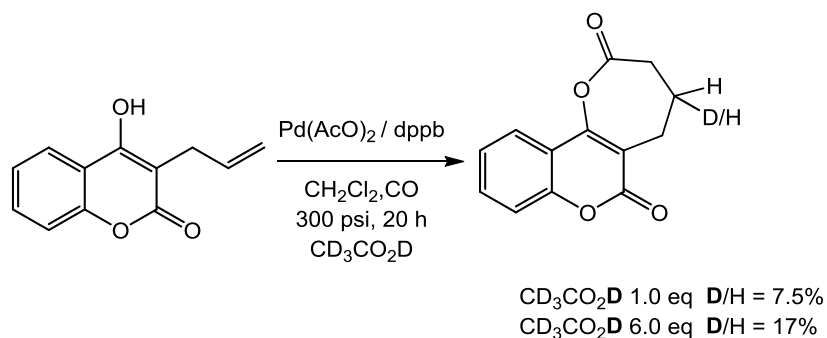


Figura 4.4.6. Reacción de carbonilación de la 3-alil-4-hidroxycumarina con AcOD.

- g) Se realizó un monitoreo por RMN- ^1H de la reacción del sustrato con el acetato de paladio en cantidades estequiométricas en ausencia de ligante, con el fin de observar la posible interacción del metal con el grupo hidroxilo o la olefina presente, este experimento se realizó bajo atmosfera de nitrógeno utilizando un tubo de resonancia Wilmad con tapa rosca.

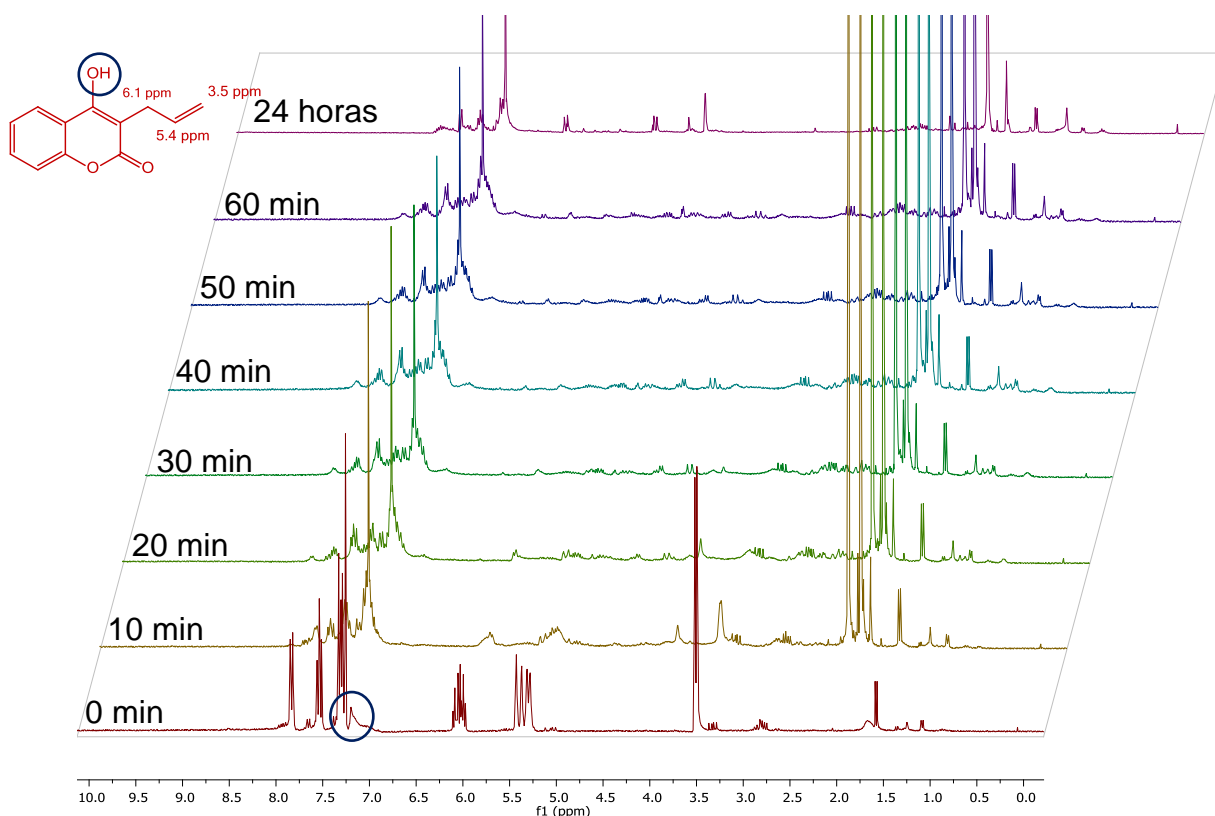


Figura 4.4.7. Monitoreo por RMN- ^1H de la interacción sustrato- $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.

Se observó que la primera señal en desaparecer fue la del hidroxilo alrededor de 7.0 ppm. Adicionalmente se dio una activación del enlace doble presente en el alilo, asociado al corrimiento de las señales entre 6.5-5.0 y 3.5 ppm, la desaparición de las señales iniciales del sustrato, así como la aparición de un nuevo conjunto de señales a campo bajo (6.64, 5.70 y 5.16 ppm) podría estar asociado a la interacción del centro metálico con la doble ligadura formando un complejo π -alil-Pd-sustrato; se han encontrado en la literatura señales en RMN- ^1H a desplazamientos muy similares que se atribuyen a este tipo de compuestos^{45,46}. Adicionalmente se monitoreó la zona de hidruros metálicos en el espectro de RMN- ^1H , sin embargo no se observó una señal que corrobore la existencia de una especie hidruro de paladio.

Un monitoreo de dicha solución por bombardeo de átomos acelerados (FAB⁺) mostró una señal en m/z 307 [M⁺] (figura 4.4.8), correspondiente a la interacción del paladio con el sustrato formando un complejo, dicha especie podría estar asociada a una especie Pd-H, sin embargo, la información que se recabó no es concluyente.

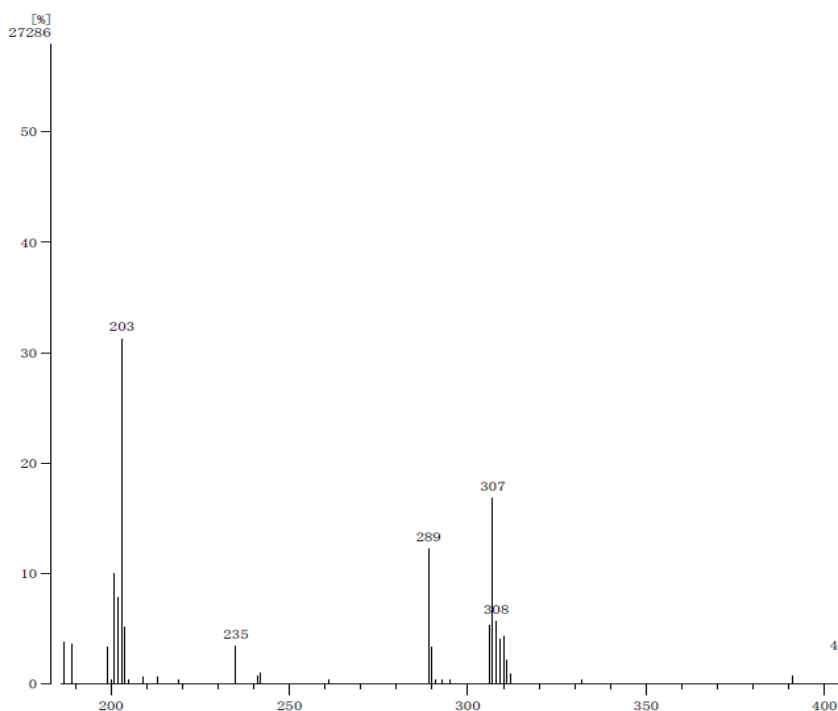


Figura 4.4.8. FAB⁺ de la solución de la interacción sustrato-Pd(OAc)₂.

Con las pruebas realizadas y basándose en los datos de la literatura³⁴, se propone un ciclo catalítico (Esquema 1).

Como primer paso se plantea la activación del enlace O-H por medio de una adición oxidativa por parte de una especie de paladio $[Pd^0]$ ^{29,49} para formar el correspondiente hidruro de paladio Pd-H **A**⁴⁴; en la literatura se ha reportado que la presencia de alcoholes, CO y acetato de paladio provoca una reducción del metal y la formación de especies de paladio en un estado de oxidación cero (0) (figura 4.4.9).^{47,48}

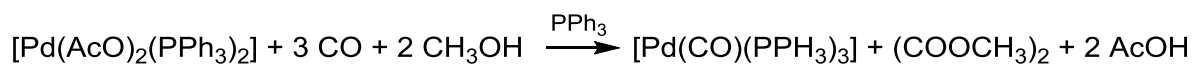
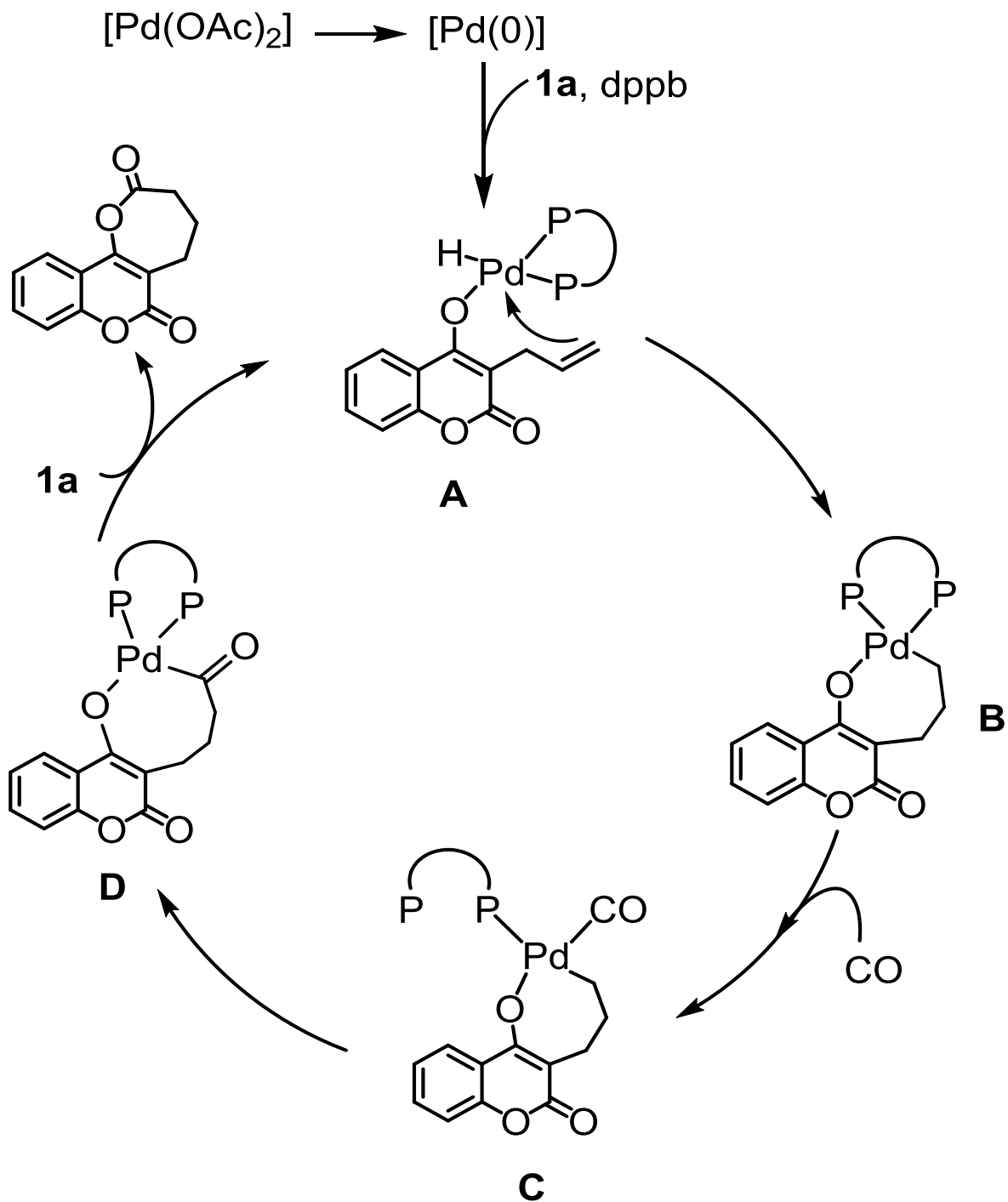


Figura 4.4.9. Reducción de una especie de Pd(II) a Pd(0) en presencia de CO y alcohol.

Seguido se promueve la coordinación del doble enlace al centro metálico para formar la especie **B**,⁴⁵ posteriormente la hidropaladación intramolecular y a su vez la inserción del CO genera el paladaciclo **C**; después de la inserción del CO en la especie alquil-paladio se propone el acil-paladio correspondiente **D**; finalmente se obtiene el producto deseado por medio de una eliminación reductiva para regenerar la especie **A** y comenzar el ciclo catalítico nuevamente.



Esquema 4.1. Ciclo catalítico propuesto para la ciclocarbonilación de la 3-alil-4-hidroxycumarina.

5. Conclusiones

- Se desarrolló una metodología sintética partiendo de distintos sustratos orgánicos como materias primas para la síntesis de una familia de 3-alil-4-hidroxicumarinas con distintos sustituyentes en el anillo aromático, estos compuestos resultaron ser susceptibles a una reacción alcoxycarbonilación intermolecular para obtener lactonas de siete miembros en buenos rendimientos y selectividades.
- Se encontraron las condiciones de reacción óptimas para promover la formación de los productos de ciclocarbonilación de la 3-alil-4-hidroxicumarina al variar la fuente de paladio, el ligante, el disolvente, la presión del sistema y la relación de los gases. Se observó una fuerte influencia por parte de la presión total y el gas presente en la reacción, a tal medida que la reacción de ciclocarbonilación fue factible sólo bajo atmósfera de CO.
- La poca influencia en la selectividad de la reacción de los grupos presentes en el anillo bencénico del sustrato está asociada principalmente a la lejanía de estos con respecto a los grupos que se funcionalizan. Por tal motivo la reacción de ciclocarbonilación no se vio afectada electrónica, ni estéricamente.
- Se evidenció la relación entre el pKa del sustrato y la actividad catalítica, ya que dicha propiedad de la molécula altera significativamente el desempeño de la reacción desarrollada. A pesar de no tener evidencia contundente del hidruro de paladio, se puede concluir que la existencia del grupo OH promueve la formación de las especies de paladio las cuales son las responsables de reducir la doble ligadura. Demostrando de esta manera que en esta reacción el hidrógeno molecular no es necesario.

- El pKa de la 3-alil-4-hidroxicumarina permitió que la reacción de carbonilación pudiera llevarse a cabo en ausencia de H₂ o aditivos; los experimentos realizados a los sustratos 2-alil-fenol y 3-alil-4-(fenilamino)cumarina demuestran una importante correlación entre el pka de los heteroátomos sobre los cuales se realiza la carbonilación y la reactividad del sistema.
- Contrario a lo esperado, se pudo observar la poca influencia del anión de la fuente de paladio sobre la reacción; esto gracias al limitado intercambio D/H en el sistema catalítico.

6. Sección Experimental

Los reactivos y disolventes fueron usados como fueron recibidos de los proveedores; es decir, sin purificación previa a su uso, a menos que se indique lo contrario.

Síntesis de la familia de derivados de la 4-hidroxicumarina⁵⁰

Se hizo reaccionar 6.0 mmol del fenol sustituido correspondiente con 6.0 mmol de ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona) a 90°C por 6 h, al finalizar el tiempo de reacción, se dejó reposar hasta llegar a temperatura ambiente, acto seguido se adiciona agua, en este punto un precipitado fue observado, el cual fue lavado varias veces con agua y posteriormente secado al vacío. El derivado ácido fue puesto en cantidades equimolares con el reactivo de Eaton (pentóxido de fósforo en ácido metasulfónico, 7.0% w/w) a 75°C por 6 horas. La mezcla de reacción fue vertida en hielo, el precipitado fue filtrado y lavado varias veces con agua, hexano y acetato de etilo frío, para obtener el derivado de la 4-hidroxicumarina sustituida (Figura 6.1). Los espectros de RMN ¹H de las cumarinas sintetizadas fueron comparados con lo reportado en la literatura.⁵⁰

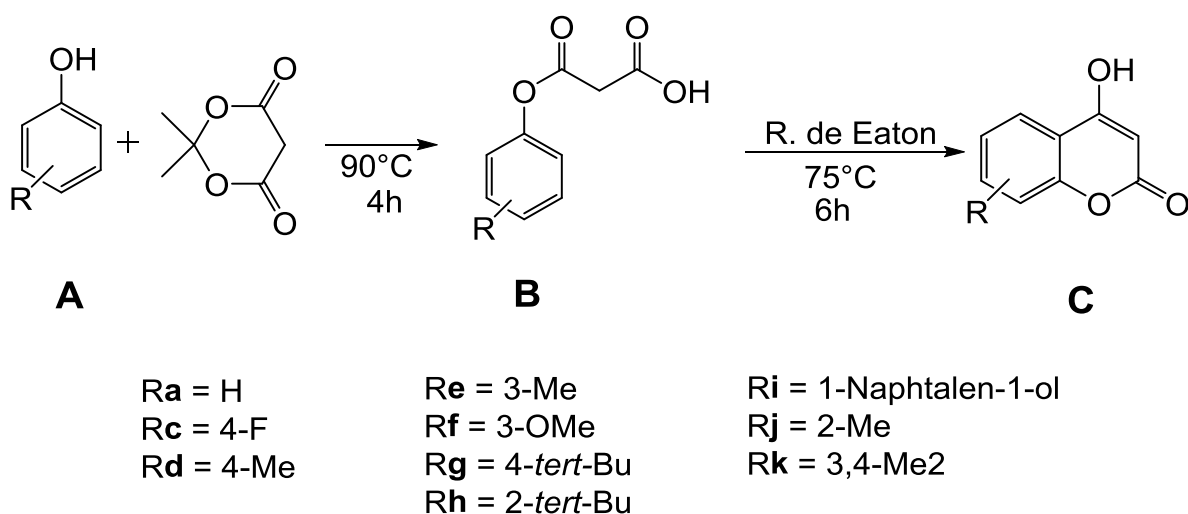


Figura 6.1 Síntesis general de la familia de derivados de la 4-hidroxicumarina.

Síntesis de la 6-nitro-4-hidroxicumarina⁵¹

0.6 mmol de nitrato de potasio y 0.6 mmol de 4-hidroxicumarina se disolvieron en ácido acético glacial a 0°C; posteriormente la mezcla de reacción se dejó por 2 horas en agitación y se vertió en agua, el precipitado fue filtrado al vacío y lavado varias veces con agua (Figura 6.2). El producto fue purificado por columna de silica gel con una mezcla de hexano/acetato de etilo 8:2. Se obtuvo un 60% de rendimiento.

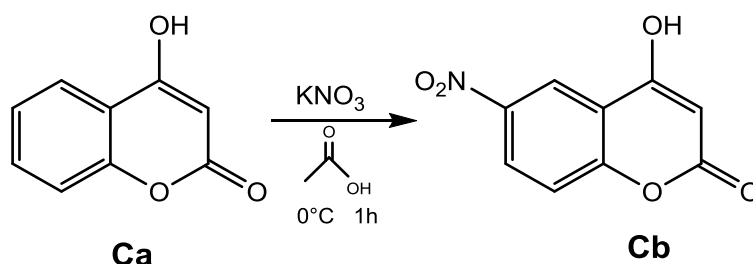


Figura 6.2 Síntesis de la 4-hidroxi-6-nitro-cumarina.

Síntesis de derivados de la 3-alil-4-hidroxicumarina⁵²

Se hizo reaccionar 0.6 mmol de la correspondiente 4-hidroxicumarina sustituida con 0.6mmol de bromuro de alilo en reflujo de acetona durante una noche. La mezcla de reacción fue filtrada y la disolución llevada sequedad. Posteriormente se realizó una extracción por fases (agua/acetato de etilo). La fase orgánica fue llevada a sequedad y el producto fue purificado por cristalización en EtOH/H₂O (0.5:9.5). La 4-(aliloxi)-cumarina fue disuelta en 10 mL de tolueno seco en un tubo sellado y se calentó en un baño de aceite a 110°C por cinco días (Figura 6.3). El producto de la reacción correspondiente fue purificado en columna de sílica gel y usando como eluyente AcOEt-hexano (8:2).

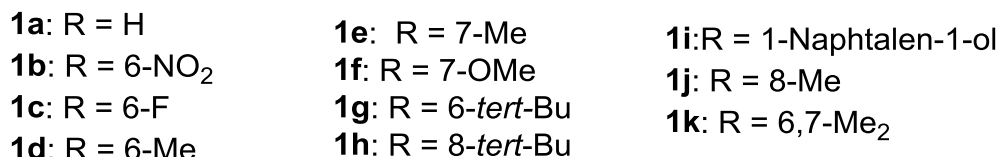
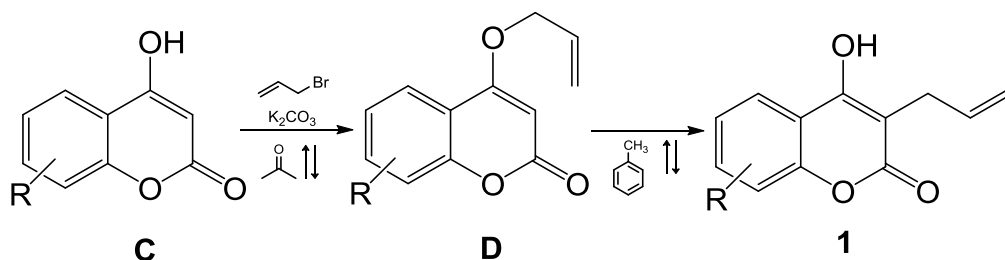


Figura 6.3 Síntesis general de la familia de derivados de la 3-alil-4-hidroxicumarina.

Síntesis de la 3-alil-4-(fenilamino)cumarina⁵³

Una mezcla de anilina y de 4-hidroxicumarina fue puesta bajo reflujo durante 45 minutos, la mezcla de reacción fue disuelta en 100 mL de metanol y tratada con 200 mL de una disolución acuosa de hidróxido de sodio en agitación, el precipitado formado fue filtrado y purificado mediante recristalización en etanol, 80 % de rendimiento. Una vez obtenida la 4-(fenilamino)cumarina se hizo reaccionar con bromuro de alilo; en un sistema de reacción por transferencia de fase usando 30 mL una disolución de hidróxido de sodio 25%, 30 mL de diclorometano y cloruro de benciltrimetilamonio; en agitación por dos horas a temperatura ambiente (Figura 6.4). El producto fue purificado por columna cromatográfica usando hexano y acetato de etilo, rendimiento del 70%.

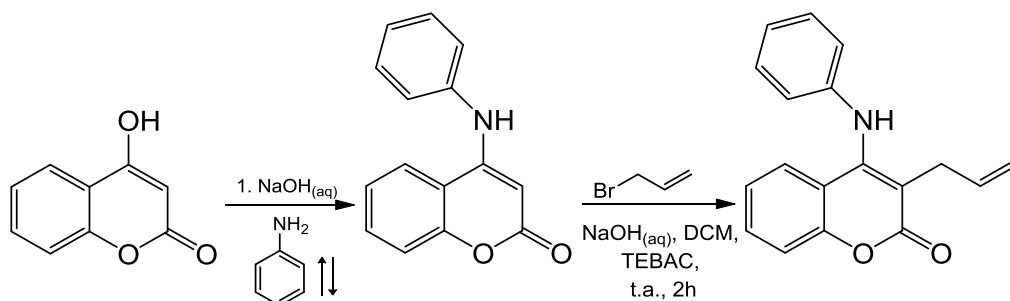


Figura 6.4 Síntesis de la 3-alil-4-(fenilamino)cumarina.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.75–7.39 (m, 1H), 7.47–7.21 (m, 4H), 7.15–6.96 (m, 2H), 6.96–6.77 (m, 2H), 6.30 (br, 1H), 6.08–5.76 (m, 1H), 5.18 (ddd, $J = 13.7, 3.9, 2.1$ Hz, 2H), 3.48 (dt, $J = 6.0, 1.9$ Hz, 2H). **¹³C{¹H}-RMN** (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 162.8, 153.0, 148.8, 142.3, 134.2, 131.0, 129.4, 125.6, 123.3, 123.1, 120.1, 117.2, 116.3, 116.1, 110.1, 30.2. **EM (DART)** m/z 278 [M+1].

Síntesis de la 3-alil-4-(benziloxi)cumarina

Se disolvieron 0.3 mmol de 3-alil-4-hidroxicumarina en 20 mL de DMF, a la que fue agregada 0.6 mmol de K₂CO₃ y 0.3 mmol de bromuro de bencilo. La reacción se dejó en agitación a 66°C por 12 horas, el sólido resultante fue filtrado y la disolución llevada a sequedad (Figura 6.5), el aceite resultante fue purificado por columna cromatográfica usando acetato de etilo/hexano como eluyente.

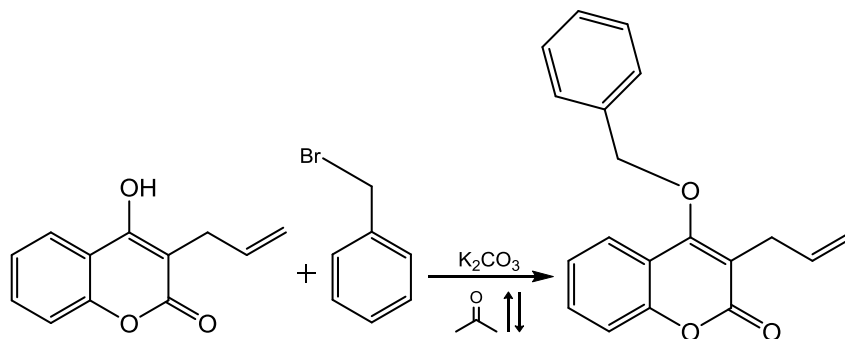


Figura 6.5 Síntesis de la 3-alil-4-(benziloxi)cumarina.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.61 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.53–7.24 (m, 6H), 7.25–7.01 (m, 2H), 5.93 (ddt, $J = 17.2, 10.1, 6.1$ Hz, 1H), 5.33–4.84 (m, 4H), 3.32 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H). **¹³C{¹H}-RMN** (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 163.4, 158.8, 152.7, 144.5, 136.4, 134.5, 131.5, 128.9, 128.8, 128.8, 127.8, 124.0, 123.4, 116.8, 116.3, 76.3, 29.4.

Procedimiento general para la ciclocarbonilación de los derivados de la 3-alil-4-hidroxicumarina

0.15 mmol de la correspondiente 3-alil-4-hidroxicumarina, 2.0 mmol% de Pd(AcO)₂, 2.0 mmol% de dppb, y 10 mL de diclorometano fueron puestos en un reactor parr 4714 de 45 mL con barra de agitación. El reactor fue purgado con CO tres veces y posteriormente llevado a 300 psi de CO. El reactor fue puesto en baño de aceite a 105°C durante 20 h. Al finalizar el tiempo de reacción el exceso de CO fue descargado del reactor a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue tratada con lavados de hexano y acetato de etilo frío para dar el derivado sustituido oxepino[3,2,c]cromeno.

2-metil-2,3-dihidro-4H-furo[3,2-c]cromen-4-ona (5)⁵⁴

Sólido incoloro 25.5 mg, 86% de rendimiento. **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃ δ ppm) δ 7.58 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (td, 8.8, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (m, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 1H) 7.22 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 5.21 (dd, 9.7, 7.3, 6.4, 1H), 3.26 (dd, *J* = 15.0, 9.7 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 15.0, 7.3 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). **RMN-¹³C{¹H}** (126 MHz, CDCl₃) δ 166.44, 160.90, 154.99, 132.26, 123.85, 122.73, 116.96, 112.74, 101.83, 84.11, 33.97, 22.02. **EM (EI)** *m/z* 202 [M⁺].

4,5-dihidro-2H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2a)

Sólido incoloro, 27.1 mg, p.f. 181-182 °C, 90% de rendimiento. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃ δ ppm): 7.76 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 8.8, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.40–7.29 (m, 2H), 2.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H). **RMN-¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 168.4, 162.1, 157.7, 152.4, 132.6, 124.6, 122.9, 116.7, 114.9, 112.1, 32.5, 26.5, 21.5. **IR** (ATR)/cm⁻¹ 1762, 1700, 1640. **EM (EI)** *m/z* 230 [M⁺]. **EM-AR (EI)** calculado para C₁₃H₁₀O₄ 230.0579 encontrado 230.0507.

10-Nitro-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2b)

Sólido incoloro 27.3 mg, p.f. 120-122 °C, 91% de rendimiento. **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃, δ ppm) 8.63 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (q, *J* = 7.4, 7.2 Hz, 2H). **RMN-¹³C{¹H}** (126 MHz, CDCl₃, δ ppm) δ 167.2, 160.6, 156.4, 155.6, 144.3, 127.3, 119.4, 118.0, 115.4, 113.9, 32.6, 26.4, 21.2. **IR** (ATR)/cm⁻¹ 1771, 1720, 1634. **EM (DART)** *m/z* 276 [M+1]. **EM-AR (DART)** calculado para C₁₃H₉O₆ 276.0429 encontrado 276.0431.

10-fluoro-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2c)

Sólido incoloro, 26.7 g, p.f. 190-191 °C 89% de rendimiento. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.44 (dd, *J* = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 7.37–7.25 (m, 2H), 2.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.42–2.29 (m, 2H). **RMN-¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 167.9, 161.7, 160.1 (d, 1*J*_{CF} = 243 Hz), 156.8 (d, 4*J*_{CF} = 3.0 Hz), 148.5 (d, 4*J*_{CF} = 2.0 Hz), 120.3-120.0 (d, 2*J*_{CF} = 25.0 Hz), 118.5-118.4 (d, 3*J*_{CF} = 9.0 Hz), 117.3, 113.0, 108.9-108.6 (d, 2*J*_{CF} = 26.0 Hz), 32.5, 26.4, 21.7. **IR** (ATR)/cm⁻¹ 1782, 1691, 1610. **EM (EI)** *m/z* 248 [M⁺]. **EM-AR (EI)** calculado para C₁₃H₉O₄F 248.0485 encontrado 248.0478.

10-metil-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c] (3H)cromen-2,6-diona (2d)

Sólido incoloro 27.6 mg, p.f. 187-189 °C, 92% de rendimiento. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.52 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35–2.28 (m, 2H). **RMN-¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 168.6, 162.3, 157.6, 150.6, 134.5, 133.6, 122.5, 116.4, 114.5, 112.0, 32.4, 26.5, 21.5, 20.8. **IR** (ATR)/cm⁻¹ 1775, 1705, 1632. **EM (EI)** *m/z* 244 [M⁺]. **EM-AR (EI)** calculado para C₁₄H₁₂O₄ 244.0736 encontrado 244.09731.

9-metil-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2e)

Sólido incoloro 26.4 g, p.f. 187-189 °C, 88% de rendimiento. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24–7.11 (m, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.37 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H). **RMN-¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 168.6, 162.4, 157.9, 152.6, 144.1, 125.8, 122.6, 116.8, 112.4, 110.9, 32.5, 26.6, 21.8, 21.4. **IR** (ATR)/cm⁻¹ 1765, 1708, 1619. **EM (DART)** *m/z* 245 [M+1]. **EM-AR (DART)** calculado para C₁₄H₁₂O₄ 245.0736 encontrado 245.0735.

9-metoxi-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2f)

Sólido incoloro 25.8 mg, p.f. 138-139 °C, 86% de rendimiento **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃, δ ppm) 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.72 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.36 (p, *J* = 7.3, Hz, 2H). **RMN-¹³C{¹H}** (126 MHz, CDCl₃, δ ppm) 168.7, 163.5, 158.1, 154.3, 124.0, 112.8, 108.8, 108.1, 100.7, 55.8, 32.5, 26.6, 21.3. **IR** (ATR)/cm⁻¹ 1762, 1704, 1614. **EM (DART)** *m/z* 261 [M+1]. **EM-AR (DART)** calculado para C₁₄H₁₃O₅ 261.07630 encontrado 261.07672.

10-(*ter*-butil)-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2g)

Sólido incoloro 27.1 mg, p.f. 177-179 °C, 90 % de rendimiento. **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃, δ ppm) 7.69 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 2.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.39 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H). **RMN-¹³C{¹H}** (126 MHz, CDCl₃, δ ppm) δ 168.7, 161.6, 158.2, 151.1, 138.0, 130.2, 124.1, 121.0, 115.3, 111.4, 35.0, 32.5, 29.8, 26.6, 21.3. **IR** (ATR)/cm⁻¹ 1770, 1710, 1636. **EM (DART)** *m/z* 287 [M⁺]. **EM-AR (DART)** calculado para C₁₇H₁₈O₄ 287.1283 encontrado 287.1280.

8-(*ter*-butil)-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2h)

Sólido incoloro 25.5 mg, p.f. 127-129 °C, 85% de rendimiento **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃/DMSO-*d*₆, δ ppm) 7.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.24 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.24 (s, 9H). **RMN-¹³C{¹H}** (126 MHz, CDCl₃/DMSO-*d*₆, δ ppm) 168.6, 162.1, 157.8, 150.3, 147.8, 130.2, 118.7, 116.1, 114.0, 111.6, 34.6, 32.4, 31.2, 26.5, 21.4. **IR** (ATR)/cm⁻¹ 1783, 1698, 1635. **EM (DART)** *m/z* 287 [M+1]. **EM-AR (DART)** calculado para C₁₇H₁₈O₄ 287.1283 encontrado 287.1281.

8,9-dihidro-6H-benzo[h]oxepino[3,2-c](7H)cromen-6,10-diona (2i)

Sólido incoloro 27.3 mg, p.f. 198-200 °C, 91% de rendimiento **RMN-¹H** 500 MHz, CDCl₃, δ ppm) 8.60 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H). **RMN-¹³C{¹H}** (126 MHz, CDCl₃, δ ppm) 168.59, 162.28, 158.73, 150.07, 135.23, 129.13, 128.00, 127.51, 124.72, 122.75, 122.46, 118.22, 111.48, 110.31, 32.60, 30.94, 26.63, 21.61. **IR** (ATR)/cm⁻¹ 1780, 1699, 1609. **EM (DART)** *m/z* 281 [M+1]. **EM-AR (DART)** calculado para C₁₇H₁₂O₄ 281.0813 encontrado 281.0813

8-metil-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2j)

Sólido incoloro 26.7 mg, p.f. 187-189 °C, 89% de rendimiento. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.55 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.40–7.31 (m, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 2H). **RMN-¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 168.6, 162.1, 158.0, 150.8, 133.9, 126.2, 124.1, 120.5, 114.6, 111.8, 32.5, 26.6, 21.5, 15.5. **IR** (ATR)/cm⁻¹ 1750, 1691, 1625. **EM (DART)** *m/z* 245 [M+1]. **EM-AR (DART)** calculado para C₁₄H₁₂O₄ 245.0736 encontrado 245.08110.

9,10-dimetil-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-*c*](3H)cromen-2,6-diona (2k)

Sólido incoloro, 24.3 mg, p.f. 197-198 °C, 81% de rendimiento. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.48 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 2.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.39–2.24 (m, 8H). **RMN-¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 168.8, 162.5, 157.9, 150.9, 142.9, 133.6, 122.7, 117.2, 112.4, 110.9, 32.5, 26.6, 21.4, 20.3, 19.2. **IR** (ATR)/cm⁻¹ 1769, 1708, 1608. **EM (EI)** *m/z* 258 [M+1]. **EM-AR (EI)** calculado para C₁₅H₁₄O₄ 258.0892 encontrado 259.09758.

7. Bibliografía

1. Bone K, Mills S, eds. Principles of herbal pharmacology. 2nd ed. Churchill Livingstone: Elsevier Ltd; **2013**.
2. Detsi A., Kontogiorgis C., Hadjipavlou-Litina D. Coumarin derivatives: an updated patent review (2015-2016). *Expert. Opin. Ther. Pat.* **2017**;27:1201–1226.
3. Lin Y., Shen X., Yuan Q., Yan Y. Microbial biosynthesis of the anticoagulant precursor 4-hydroxycoumarin. *Nat. Commun.* **2013**;4:1–8.
4. Abdou M.M., El-Saeed R.A., Bondock S. Recent advances in 4-hydroxycoumarin chemistry. Part 1: Synthesis and reactions. *Arab. J. Chem.* **2014**;12:88–121.
5. Abdou M.M., El-Saeed R.A., Bondock S. Recent advances in 4-hydroxycoumarin chemistry. Part 2: Scaffolds for heterocycle molecular diversity. King Saud University; **2015**.
6. Jain P.K., Joshi H. Coumarin: Chemical and pharmacological profile. *J. Appl. Pharm. Sci.* **2012**;2:236–240.
7. Verhoef TI, Redekop WK, Daly AK, Van Schie RMF, De Boer A, Maitland-Van Der Zee AH. Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: Algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Br. J. Clin Pharmacol.* **2014**;77:626–641.
8. Medina FG, Marrero JG, Macías-Alonso M, et al. Coumarin heterocyclic derivatives: Chemical synthesis and biological activity. *Nat. Prod. Rep.* **2015**;32:1472–1507.
9. Huang C.N., Kuo P.Y., Lin C.H., Yang D.Y. Synthesis and characterization of 2H-pyrano[3,2-c]coumarin derivatives and their photochromic and redox properties. *Tetrahedron.* **2007**;63:10025–10033.
10. Avetisyan, A. A., Aleksanyan, I. L., Alvandzhyan, A. G. Synthesis and certain conversions of 3-(3,3-dichloroallyl)-4-hydroxycoumarin. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**;33:48–51.

11. Ishmuratov G.Y., Vydrina V.A., Galkina Y.A., Yakovleva M.P., Ishmuratova N.M., Tolstikov A.G. Natural seven-membered terpene lactones: synthesis and biological activity. *Chem. Nat. Compd.* **2015**;51:1011–1034.
12. Rugutt J.K., Rugutt K.J., Berner D.K. Limonoids from nigerian harrisonia abyssinica and their stimulatory activity against striga hermonthica seeds. *J. Nat. Prod.* **2001**;64:1434–1438.
13. Green J.R., Tjeng A.A. The synthesis of velloziolide via nicholas reaction based γ -carbonyl cations. *J. Org. Chem.* **2009**:7411–7416.
14. Kim H.Y., Lee D.G., Lee K.H., Lee S. Protective effects of 3,4-seco-lupane type triterpenes from acanthopanax senticosus against advanced glycation endproducts. *Hort. Environ. Biotechnol.* **2012**;53:242–246.
15. Homsí F, Rousseau G. Preparation of medium-ring lactones and lactams by electrophilic cyclizations. *J. Org. Chem.* **2002**;63:5255–5258.
16. Leeuwen PWNM van. *Homogeneous catalysis: Understanding art.*; 1st Edition; Dordrecht; Kluwer Academic Publications; **2011**.
17. Beller M, ed. *Catalytic carbonylation reactions*. Vol 18. 1st ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; **2006**.
18. Omae I. Characteristic reactions of group 9 transition metal compounds in organic synthesis. *Appl. Organomet. Chem.* **2009**; 23: 91–107.
19. Periera M.M., Calvete Ma.J.F., eds. *Sustainable Synthesis of Pharmaceuticals: Using Transition Metal Complexes as Catalysts*. 1st ed. UK: The Royal Society of Chemistry; **2018**.
20. Hartwig J.F. *Organotransition metal chemistry: From bonding to catalysis*. 1st Edition. Sausalito, California: University Science Books; **2010**.
21. King B.R., ed. *Encyclopedia of inorganic chemistry*. 2nd ed. Hoboken, NJ.: John Wiley & Sons Inc; **2006**.
22. Beller M., Wu X-F. *Transition metal catalyzed carbonylation reactions.*; 1st Edition; Heidelberg; Springer; **2013**.
23. Reppe, W., Vetter H. Carbonylierung VI. synthesen mit metallcarbonylwasserstoffen. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**; 528; 133-163.

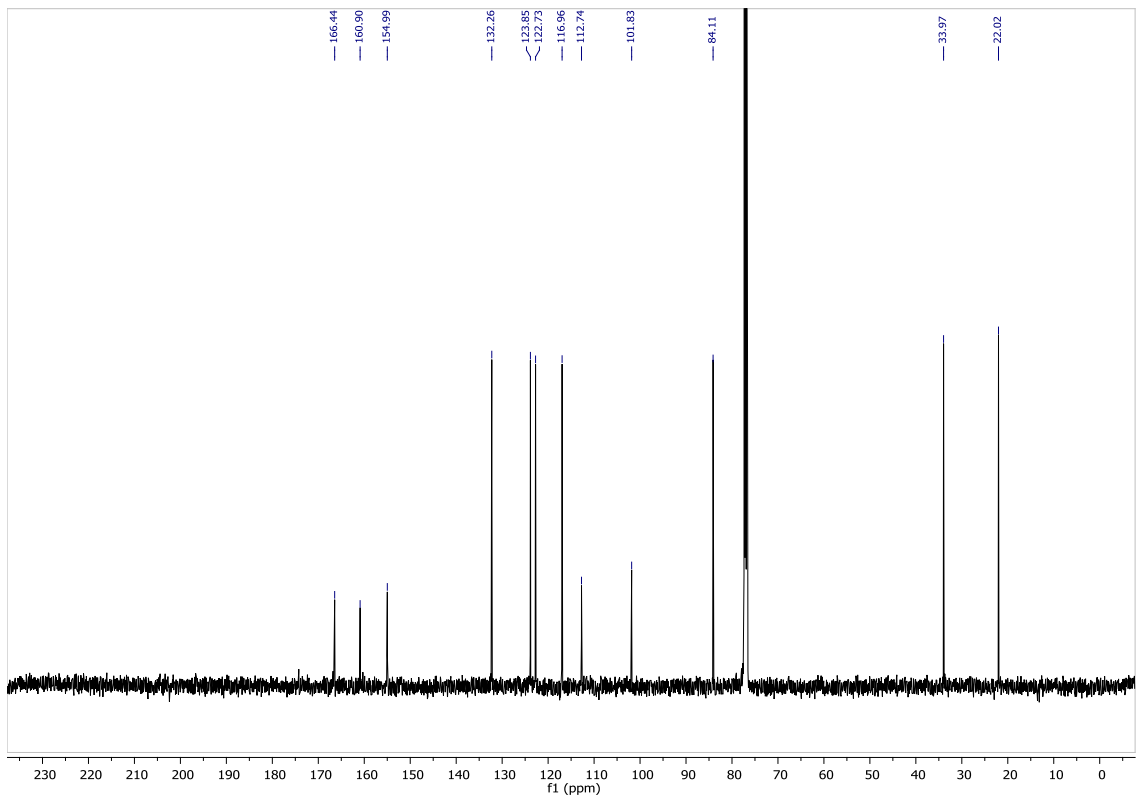
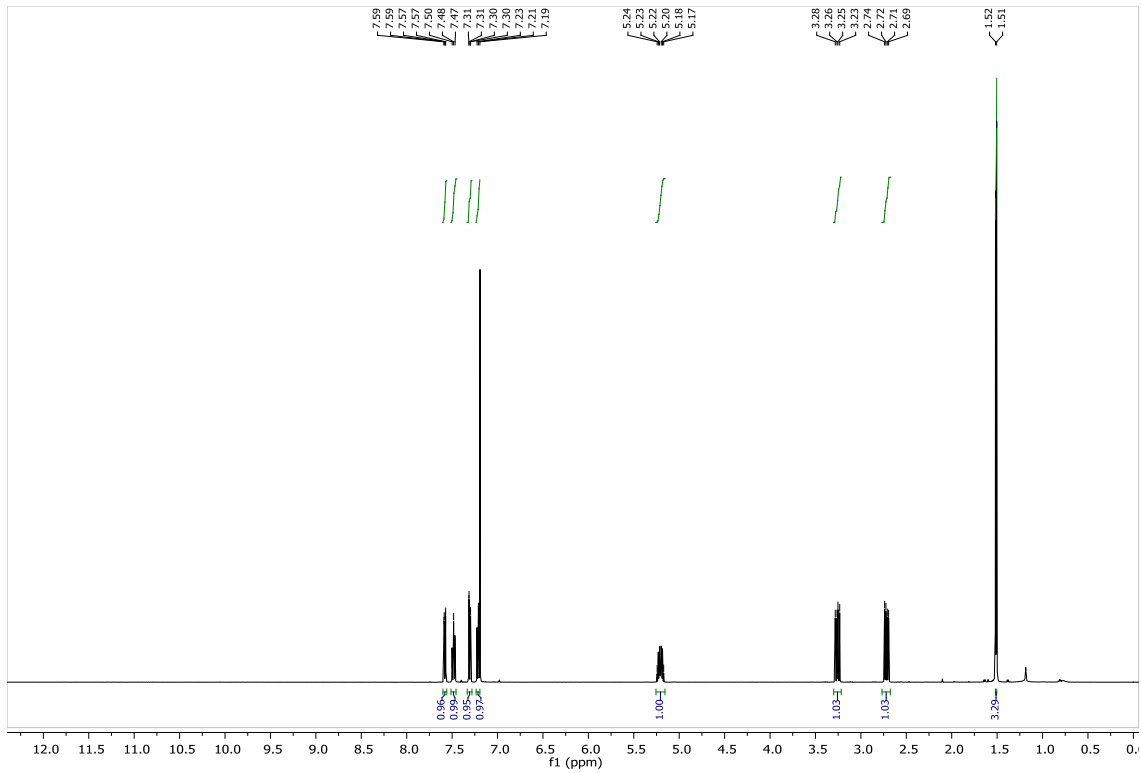
24. Del Río I, Claver C, Van Leeuwen PWNM. On the mechanism of the hydroxycarbonylation of styrene with palladium systems. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**:2719–2738.
25. Cavinato G., Toniolo L. On the mechanism of the hydrocarbalkoxylation of olefins catalyzed by palladium complexes. *J. Organomet. Chem.* **1990**;398:187–195..
26. Hu Y., Huang H. Highly selective construction of medium-sized lactams by palladium-catalyzed intramolecular hydroaminocarbonylation of aminoalkynes. *Org. Lett.* **2017**;19:5070–5073.
27. Lu S.M., Alper H. Sequence of intramolecular carbonylation and asymmetric hydrogenation reactions: Highly regio- and enantioselective synthesis of medium ring tricyclic lactams. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**;130:6451–6455.
28. Kadnikov D. V., Larock R.C. Applications of the palladium-catalyzed carbonylative annulation of internal alkynes to the synthesis of medium-sized rings. *Mendeleev Commun.* **2007**;17:74–76.
29. 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**;118:4264–4270.
30. Ye F., Alper H. Recyclable Selective Palladium-Catalyzed Synthesis of Five-, Six- or Seven-Membered Ring Lactones and Lactams by Cyclocarbonylation in Ionic Liquids. *Adv. Synth. Catal.* **2006**;3:1–7.
31. Chanthateyanonth R., Alper H. Recyclable Tridentate Stable Palladium (II) PCP-Type Catalysts Supported on Silica for the Selective Synthesis of Lactones. *Adv. Synth. Catal.* **2004**;346:1375–1384.
32. Touzani R., Alper H. PAMAM dendrimer-palladium complex catalyzed synthesis of five-, six- or seven membered ring lactones and lactams by cyclocarbonylation methodology. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2005**;227:197–207.
33. Amézquita-Valencia M., Alper H. PdI₂-catalyzed regioselective cyclocarbonylation of 2-allyl phenols to dihydrocoumarins. *Org. Lett.* **2014**;16:5827–5829

34. Chang W., Li J., Ren W., Shi Y. Pd-Catalyzed regioselective hydroesterification of 2-allylphenols to seven-membered lactones without external CO gas. *Org. Biomol. Chem.* **2016**;14:3047–3052.
35. Amorati R., Attanasi O.A., El Ali B., Synthesis of new cardanol and cardol derivatives by allylation and regioselective cyclocarbonylation reactions. *Synthesis (Stuttg).* **2002**;18:2749–2755.
36. van Leeuwen P.W.N.M., Kamer P.C.J, Reek J.N.H. The bite angle makes the catalyst. *Pure Appl. Chem.* **1999**;71:1443–1452.
37. Chadwick J.C.. W.N.M. van L. *Homogeneous Catalysts*. 1st Editio. (Rob Duchateau, Zoraida Freixa P.W.N.M. van L, ed.). Wiley-VCH; **2011**.
38. Birkholz M.N., Freixa Z., Van Leeuwen P.W.N.M. Bite angle effects of diphosphines in C-C and C-X bond forming cross coupling reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2009**;38:1099–1118.
39. Togni A, Hayashi T, eds. *Ferrocenes: homogeneous catalysis, organic synthesis, materials science*. Weinheim: VCH; **1995**.
40. Adams GM, Weller AS. POP-type ligands: Variable coordination and hemilabile behaviour. *Coord. Chem. Rev.* **2018**;355:150–172.
41. Gao W.T., Hou W.D., Zheng M.R., Tang L.J. Clean and convenient one-pot synthesis of 4-hydroxycoumarin and 4-hydroxy-2-quinolinone derivatives. *Synth. Commun.* **2010**;40:732–738.
42. Nowak P.M., Woźniakiewicz M., Piwowarska M., Kościelniak P. Determination of acid dissociation constant of 20 coumarin derivatives by capillary electrophoresis using the amine capillary and two different methodologies. *J Chromatogr. A.* **2016**;1446:149–157.
43. Habibi-Yangjeh A., Danandeh-Jenagharad M., Nooshyar M. Prediction acidity constant of various benzoic acids and phenols in water using linear and nonlinear QSPR models. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**;26:2007–2016.
44. Hu Y., Shen Z., Huang H. Palladium-catalyzed intramolecular hydroaminocarbonylation to lactams: additive-free protocol initiated by palladium hydride. *ACS Catal.* **2016**;6:6785–6789.

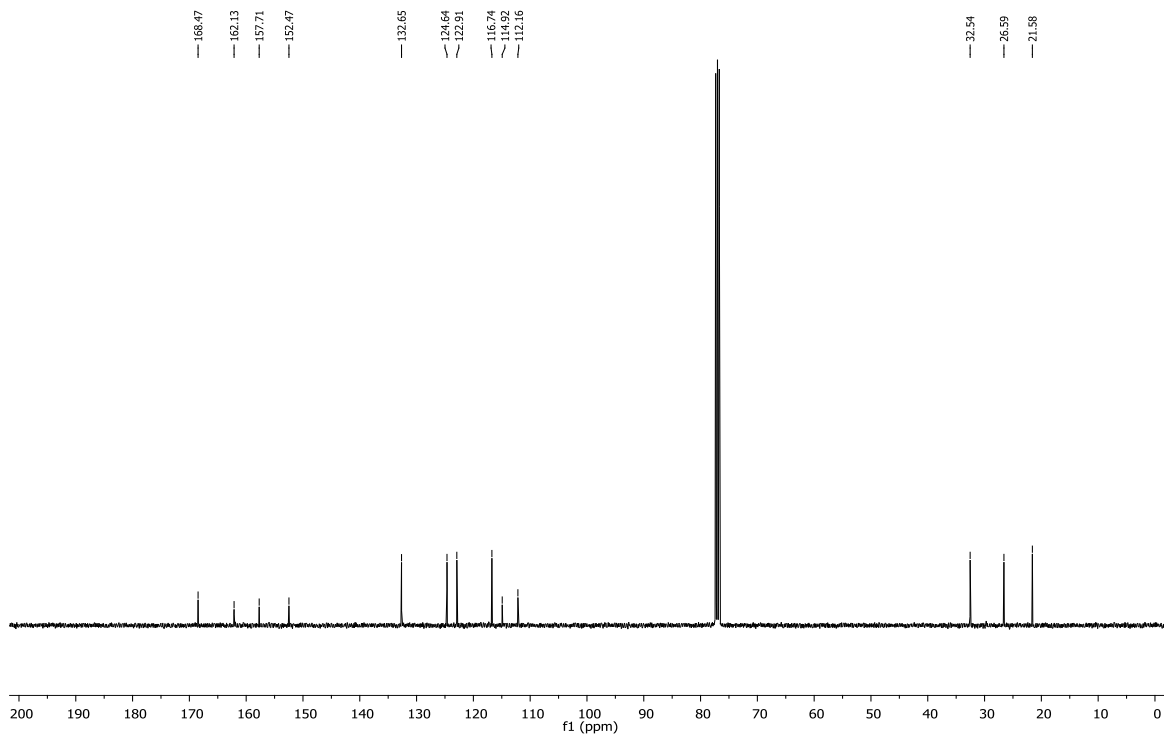
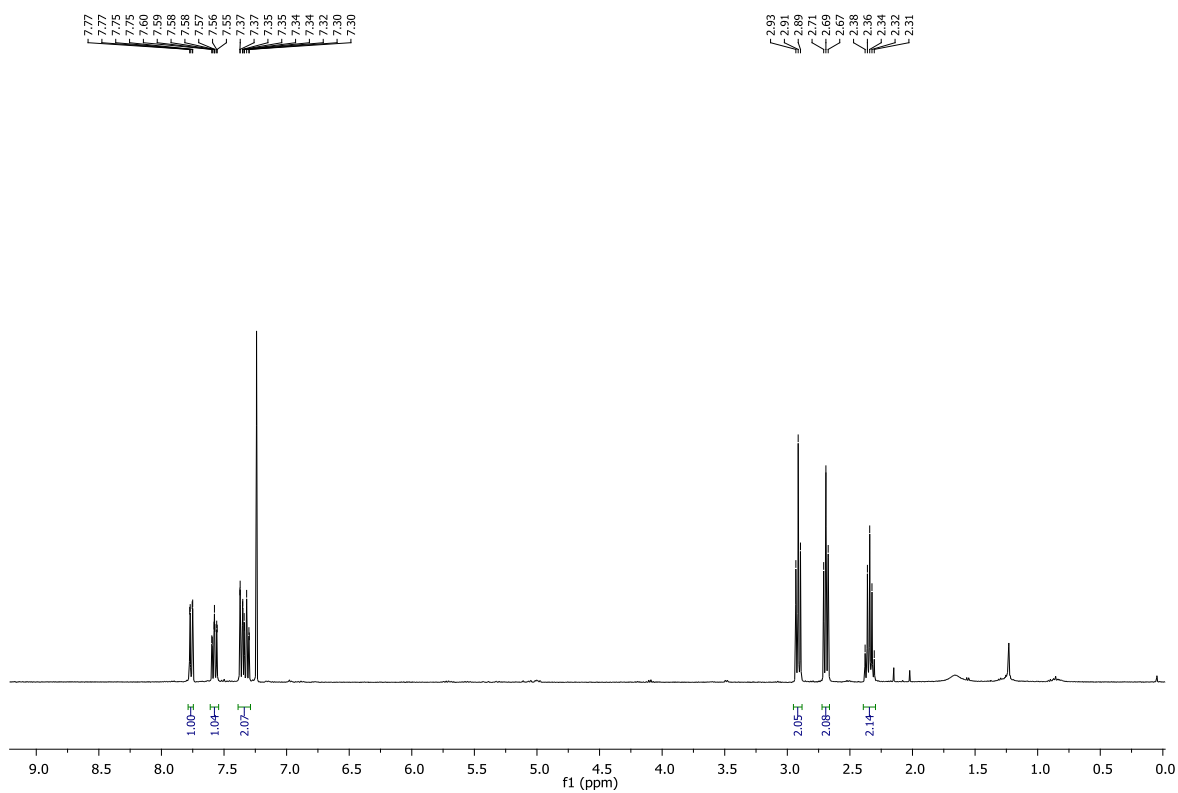
45. Kuntz E., Amgoune A., Lucas C., Godard G. Palladium TPPTS catalyst in water: C-allylation of phenol and guaiacol with allyl alcohol and novel isomerisation of allyl ethers of phenol and guaiacol. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2006**;244:124–138.
46. Mahé C., Patin H., Van Hulle M.T., Barton D.H.R. Structure and chemistry of π -allyl palladium complexes from steroids. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* **1981**;75:2504–2508.
47. Rivetti F., Romano U. Alkoxy carbonyl complexes of palladium and their role in alcohol carbonylation. *J. Organomet. Chem.* **1978**;154:323–326.
48. Rivetti F., Romano U. Alcohol carbonylation with palladium(II) complexes, effects of ligands, carbon monoxide, pressure and added bases. *J. Organomet. Chem.* **1979**,174:221–226.
49. Camacho, D. H., Nakamura, I., Saito, S., Yamamoto, Y. Palladium-catalyzed addition of alcohol pronucleophiles to alkylidenecyclopropanes. *J. of Org. Chem.* **2001**, 66: 270-275.
50. J.-S. Li, D.-M. Fu, Y. Xue, Z.-W. Li, D.-L. Li, Y.-D. Da, F. Yang, L. Zhang, C.-H. Lu, G. Li. One-step synthesis of furocoumarins via oxidative annulation of 4-hydroxycoumarins with DDQ. *Tetrahedron*, **2015**, 71, 2748-2752.
51. E. Uliassi, G. Fiorani, R. L. Krauth-Siegel, C. Bergamini, R. Fato, G. Bianchini, J. C. Menéndez, M. T. Molina, E. López-Montero, F. Falchi, A. Cavalli, S. Gul, M. Kuzikov, B. Ellinger, G. Witt, C. B. Moraes, L. H. Freitas-Junior, C. Borsari, M. P. Costi, M. L. Bolognesi,. Crassiflorone derivatives that inhibit *Trypanosoma brucei* glyceraldehyde-3-phosphatedehydrogenase (TbGAPDH) and *Trypanosoma cruzi* trypanothione reductase (TcTR) and display trypanocidal activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 138-148.
52. Majumdar, K. C., Nandi, Raj Kumar, Ganai, Sintu. Synthesis of phosphorus containing medium ring heterocycles by sequential claisen rearrangement and ring closing metathesis. *Tetrahedron Letters.* **2014**, 55. 1247-1250.
53. K. Tabaković, I. Tabaković, N. Ajdini, O. Leci, A Novel Transformation of 4-arylamino coumarins to 6 H-1-benzopyrano[4,3-b]quinolin-6-ones under vilsmeier-haack conditions. *Synthesis*, **1987**; 3, 308-310.

54. Mohammad R., Rajabi F., Microwave and BF_3 promoted rearrangement of allyloxy-coumarins to allyl-coumarins and dihydrofurocoumarins, *Chemistry of heterocyclic compounds*, **1996**, 32: 862 - 862.

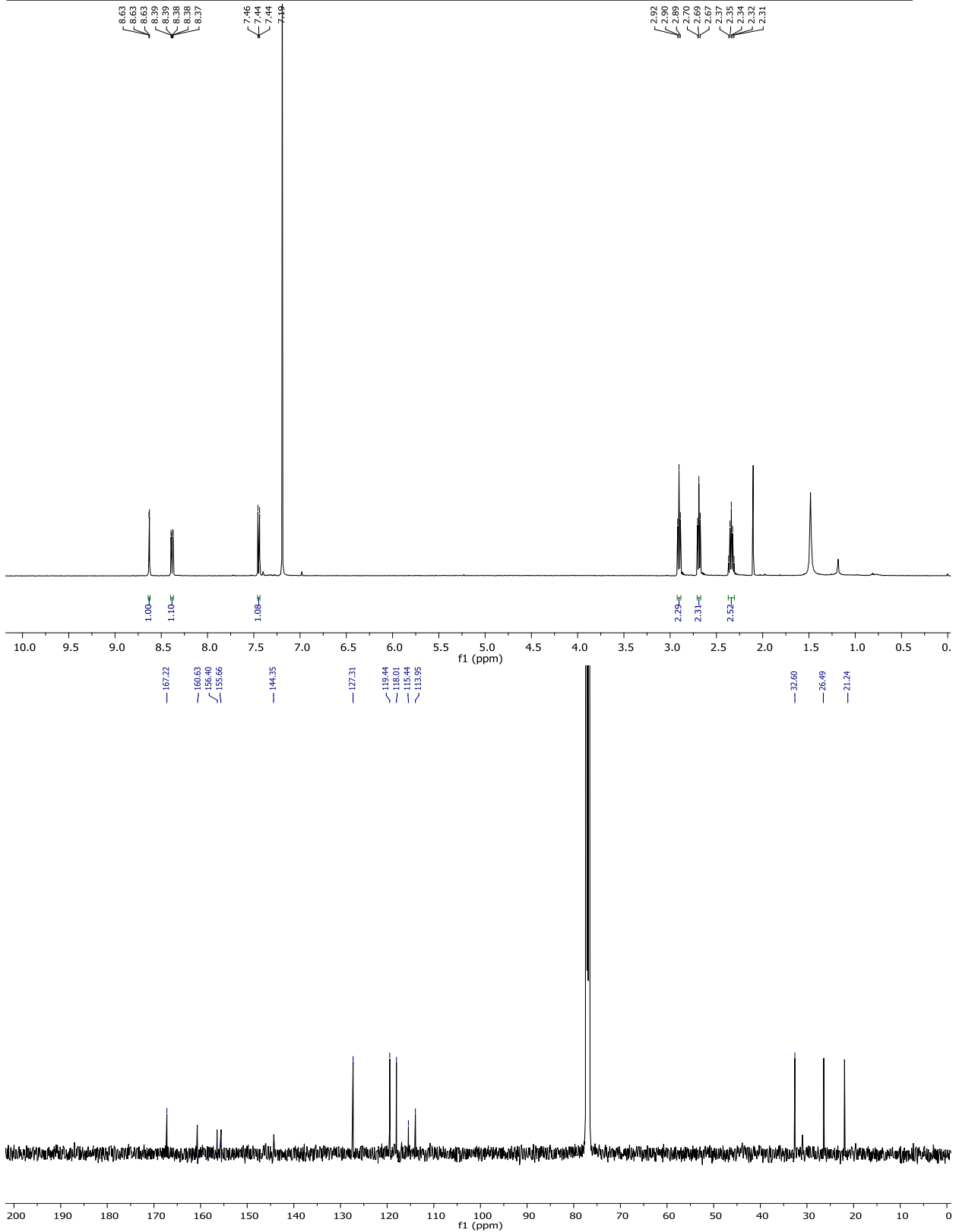
8. Anexos



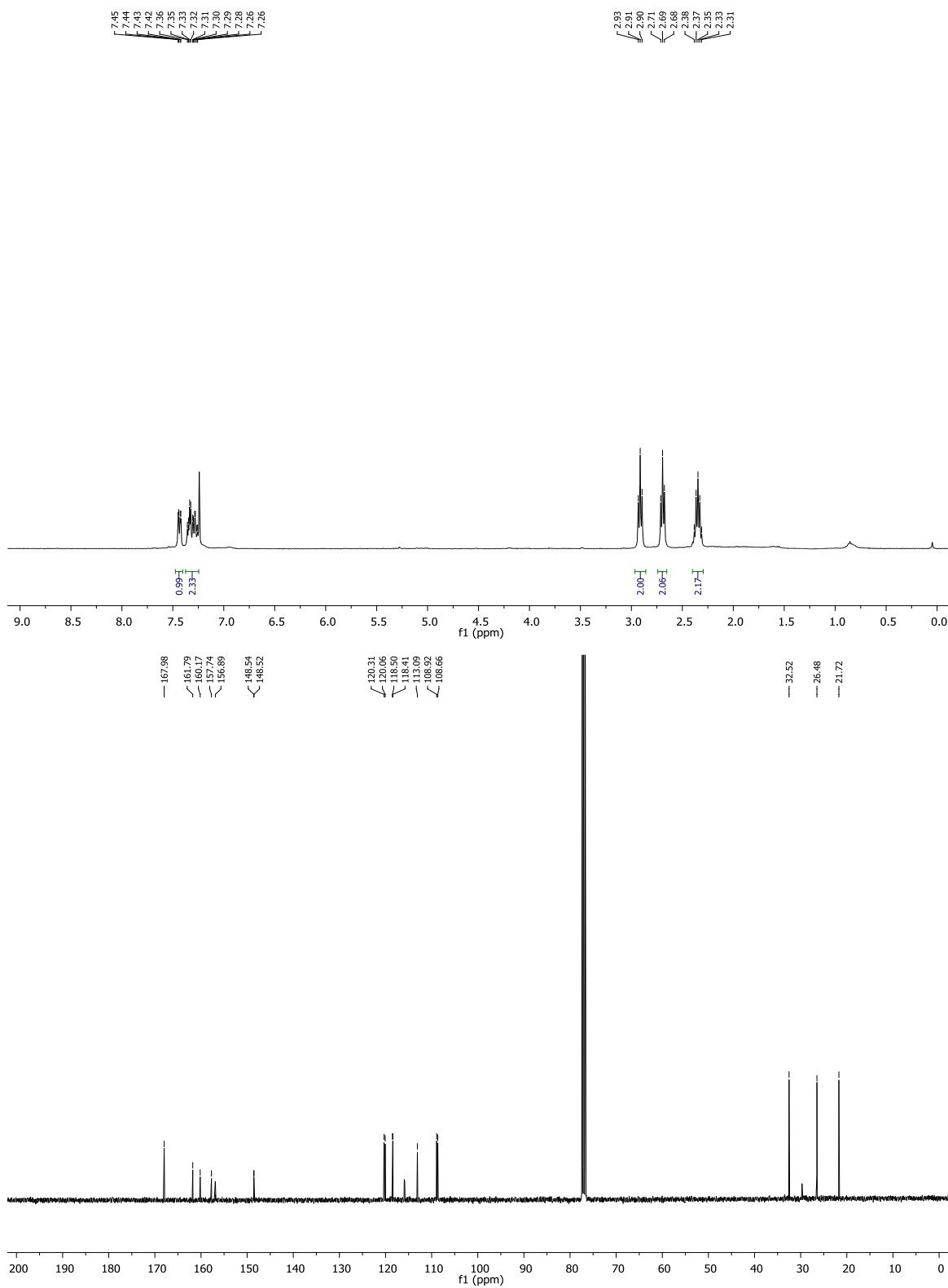
2-metil-2,3-dihidro-4H-furo[3,2-c]cromen-4-ona (5)



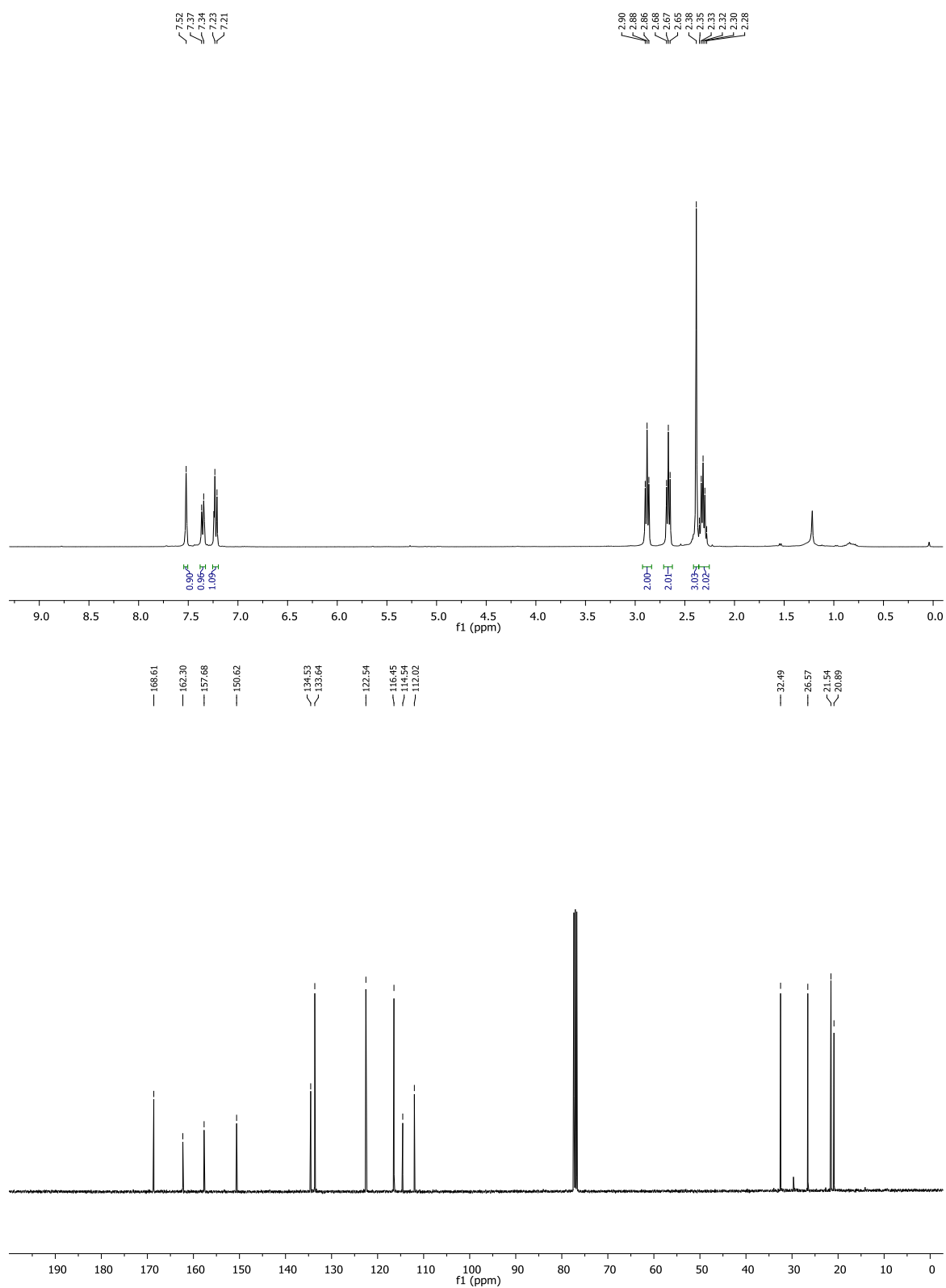
4,5-dihidro-2H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2a)



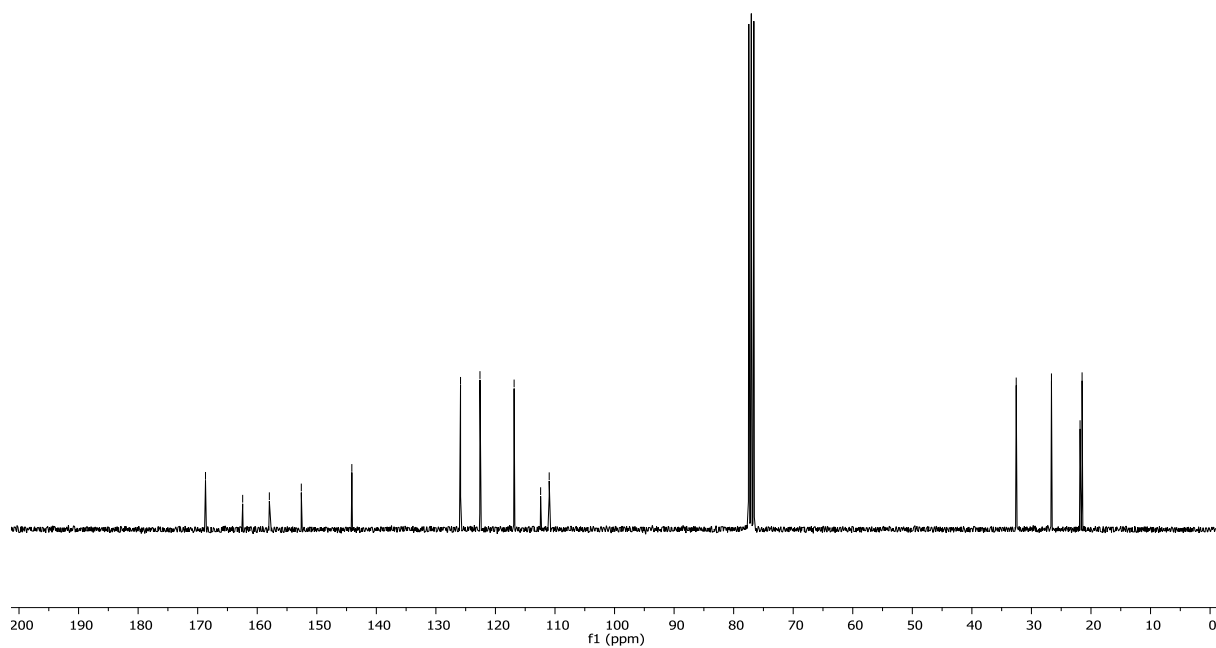
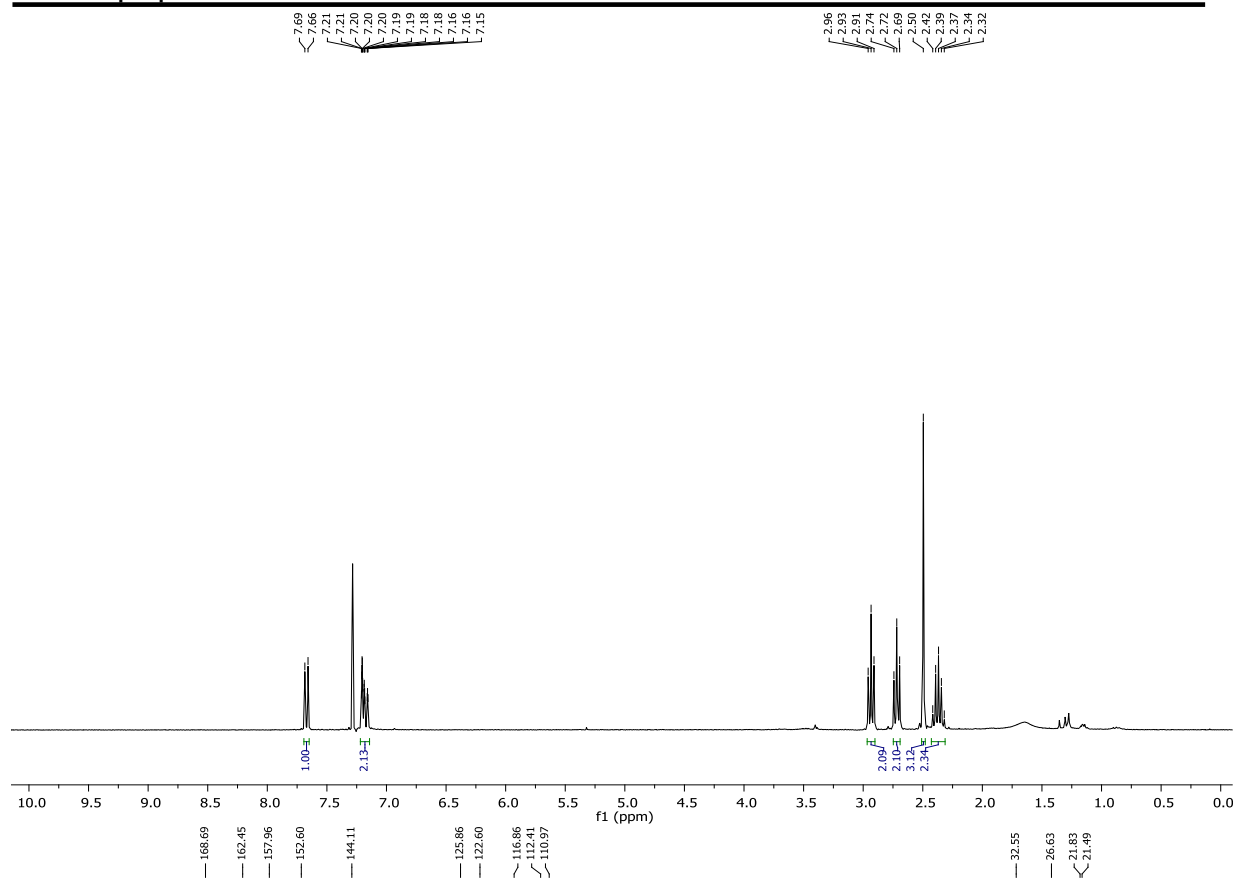
10-Nitro-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2b)



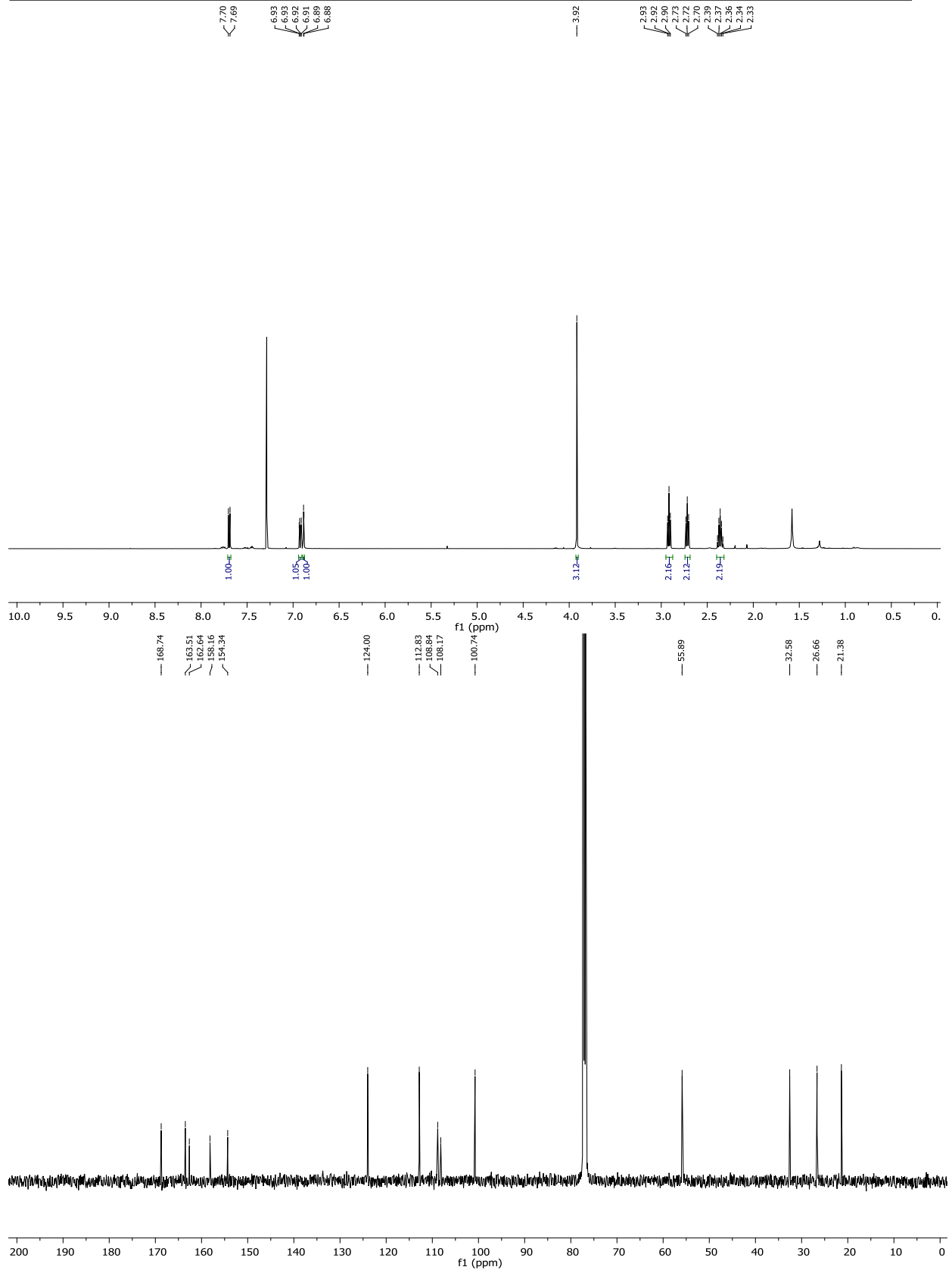
10-fluoro-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2c)



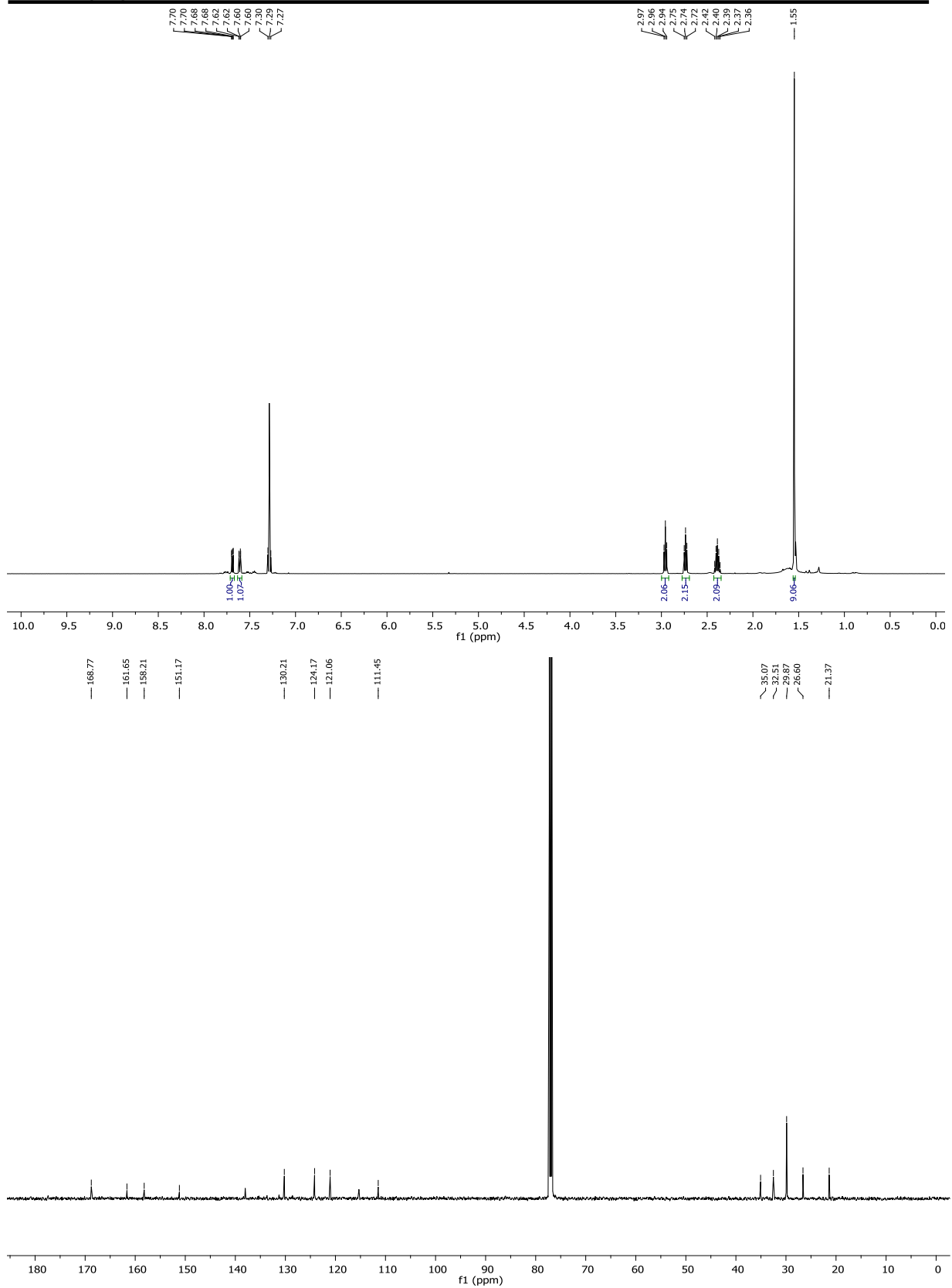
10-metil-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c] (3H)cromen-2,6-diona (2d)



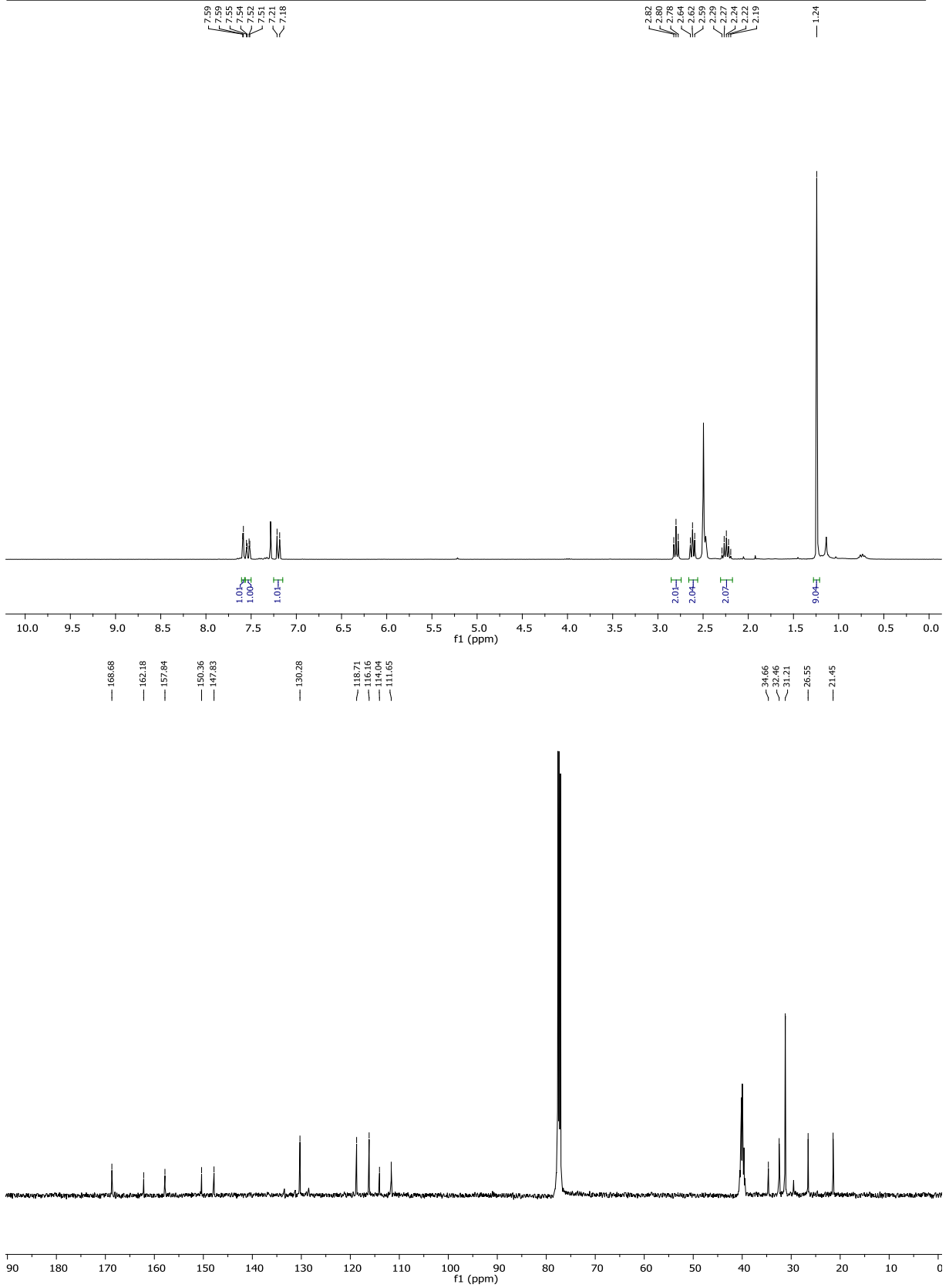
9-metil-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2e)



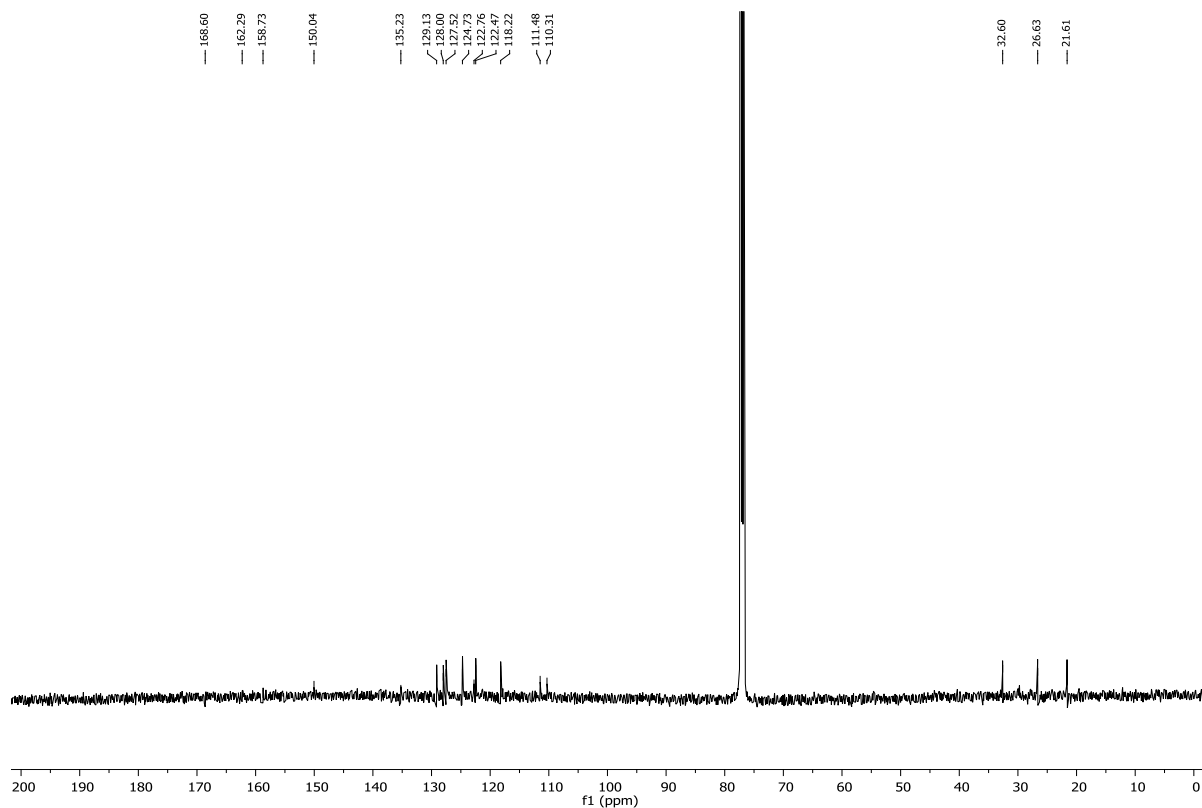
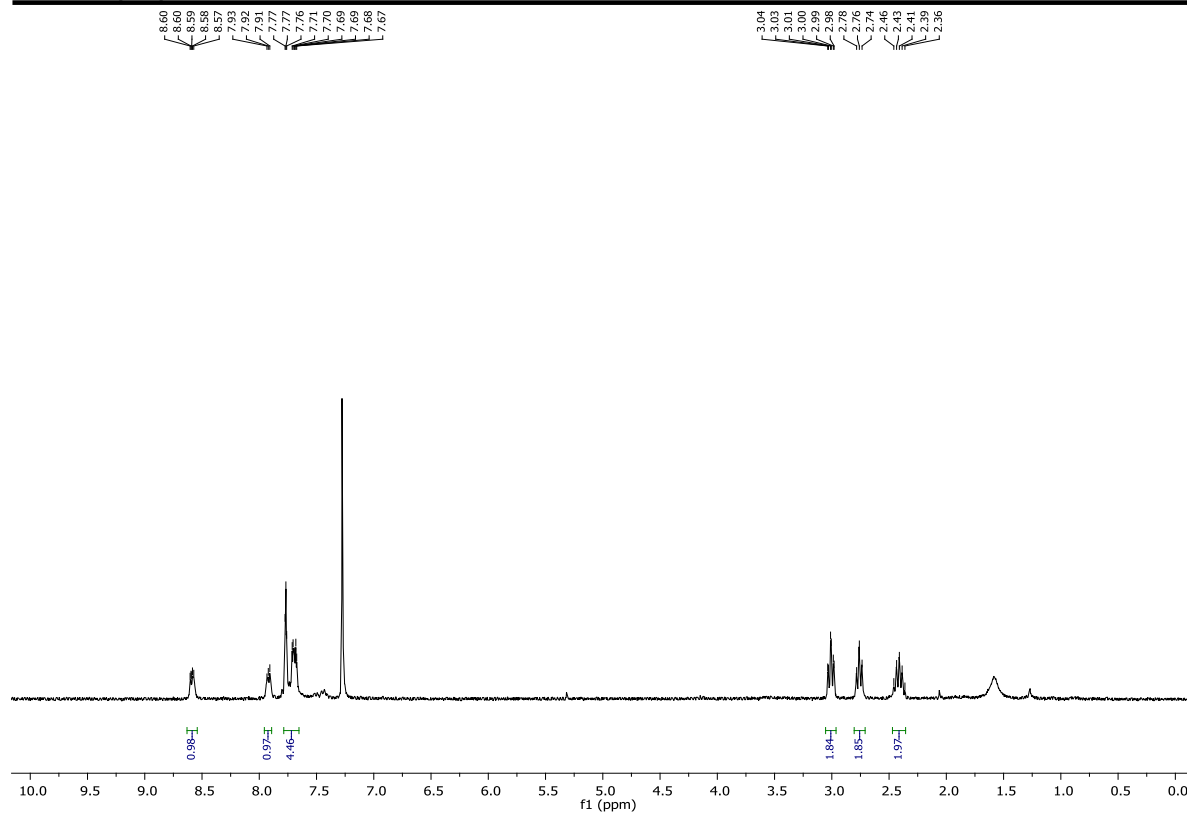
9-metoxi-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2f)



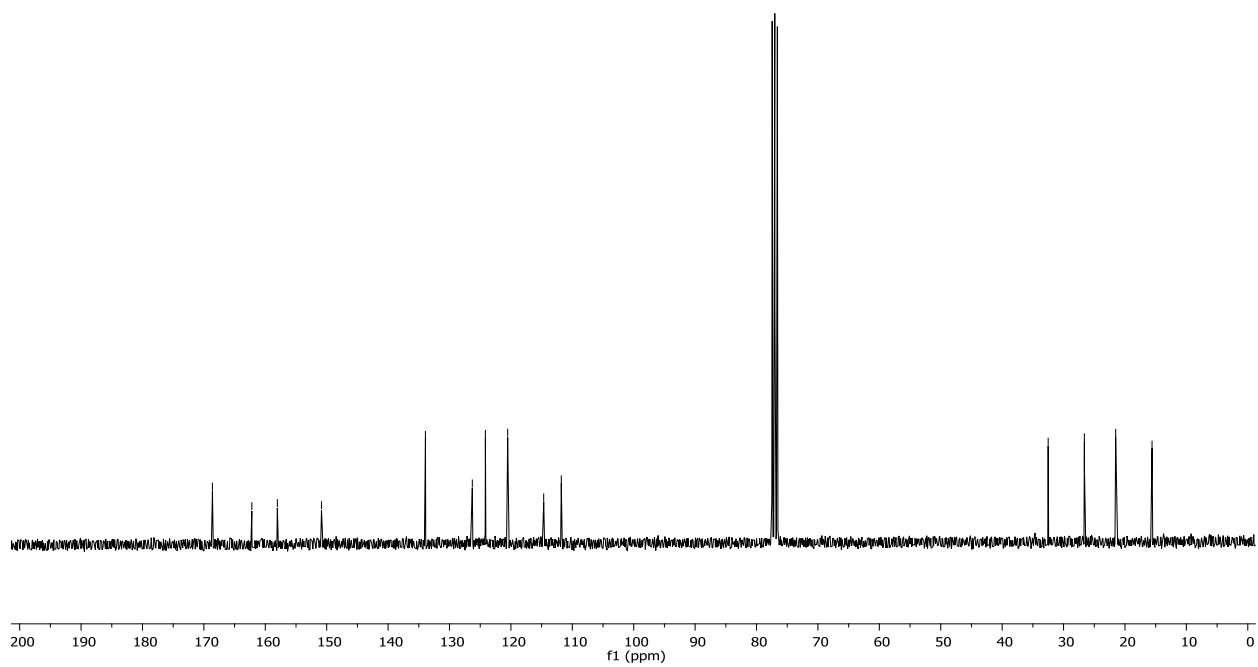
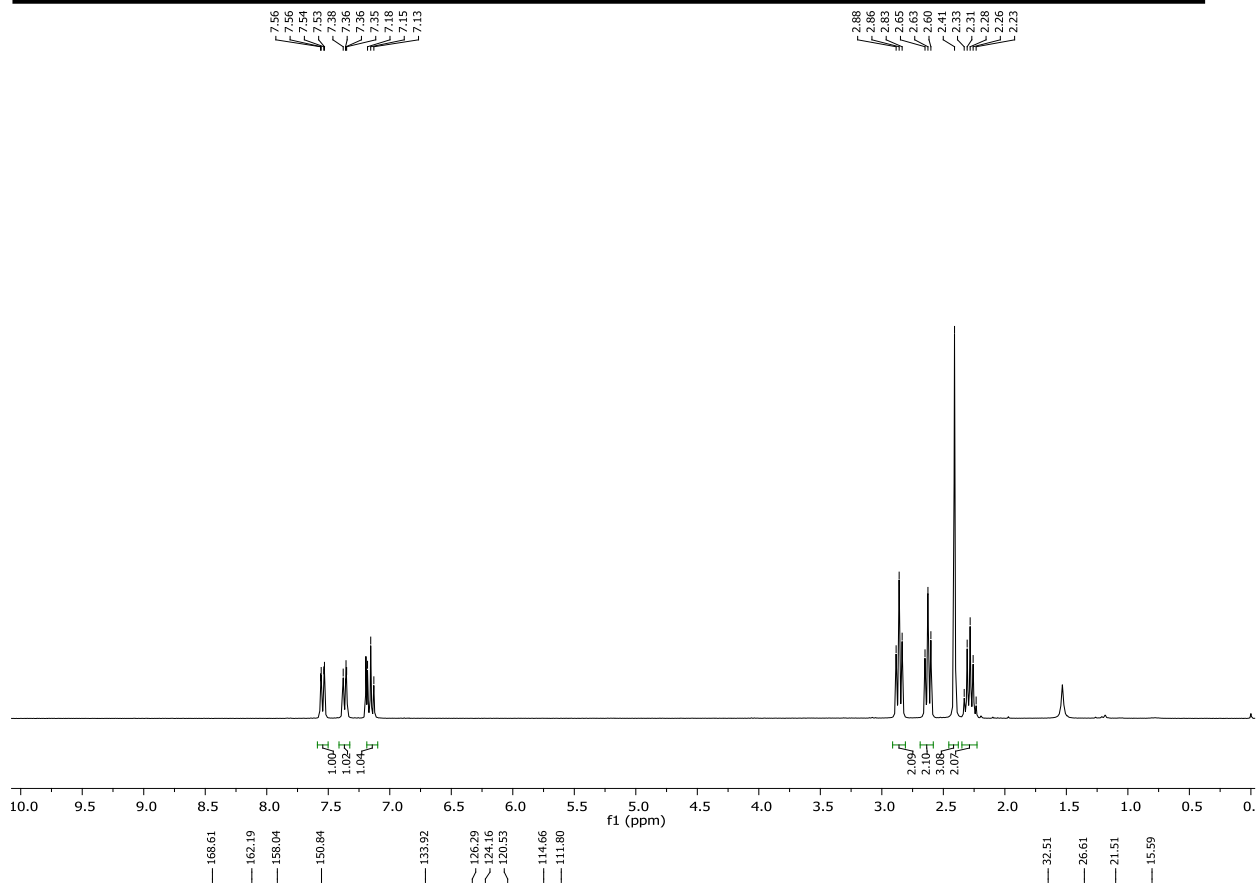
10-(*ter*-butil)-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2g)



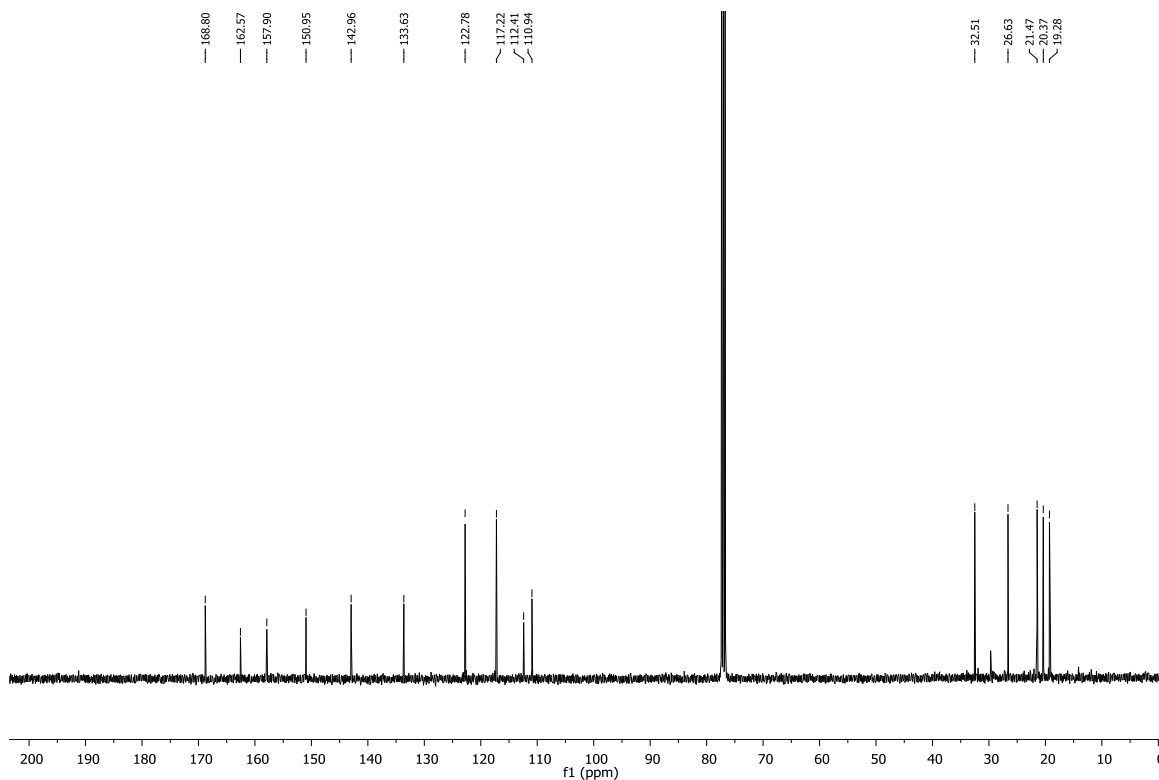
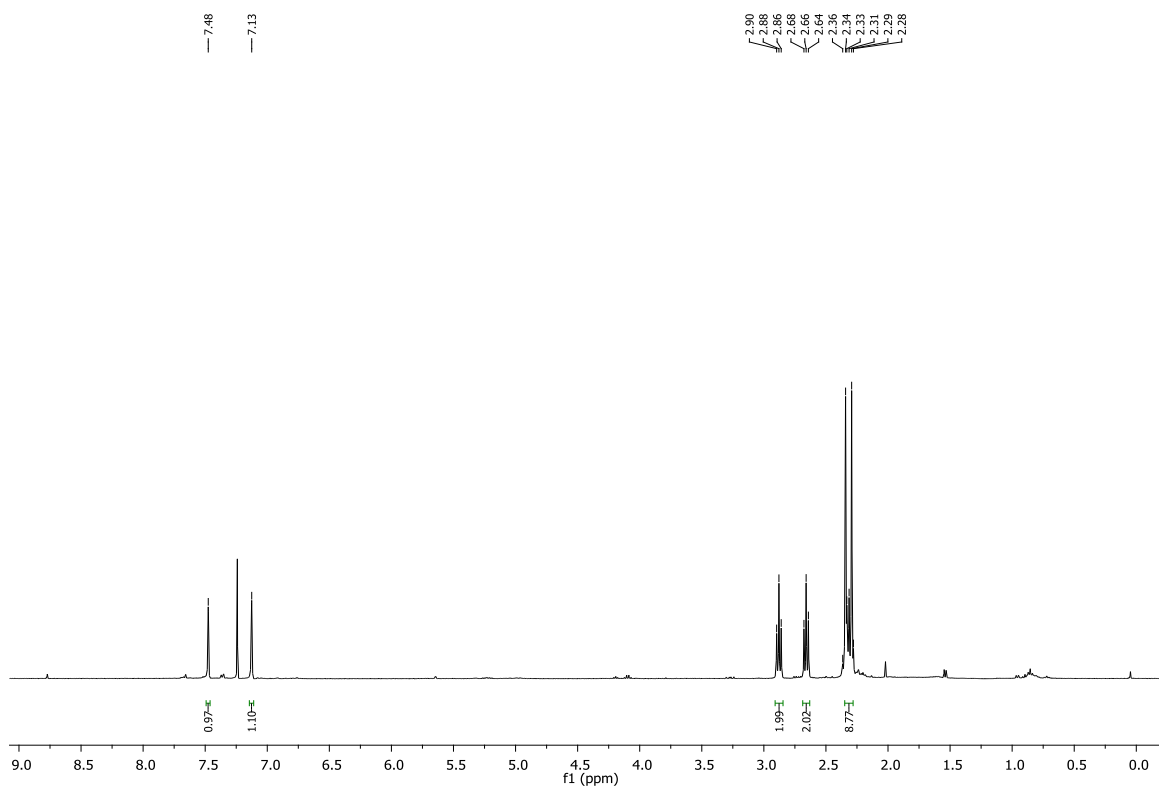
8-(*ter*-butil)-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-*c*](3H)cromen-2,6-diona (2h)



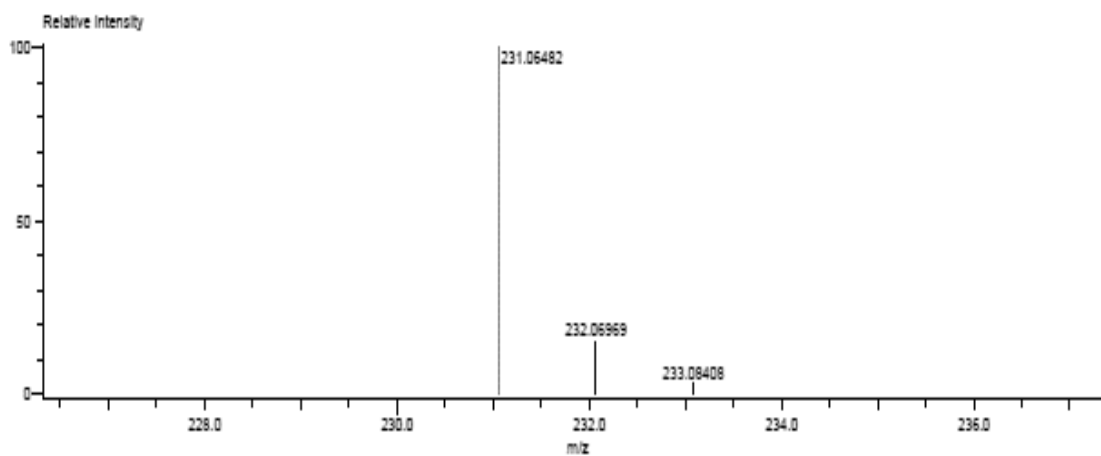
8,9-dihidro-6H-benzo[h]oxepino[3,2-c](7H)cromen-6,10-diona (2i)



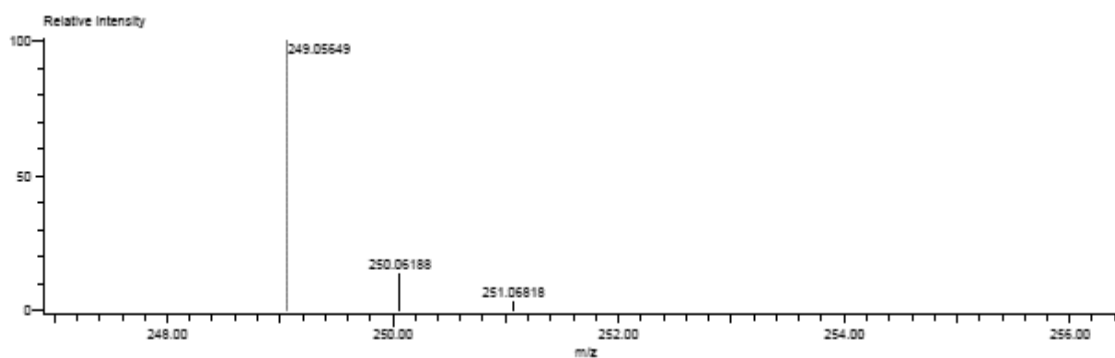
8-metil-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2j)



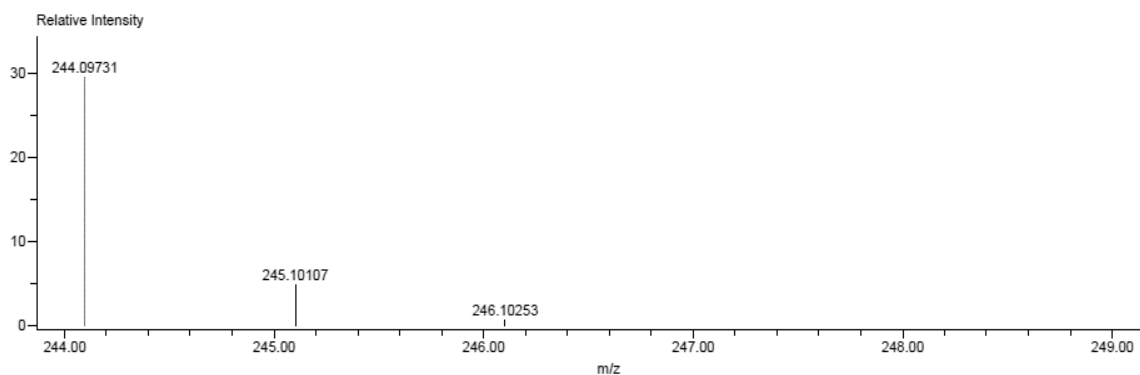
9,10-dimetil-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2k)



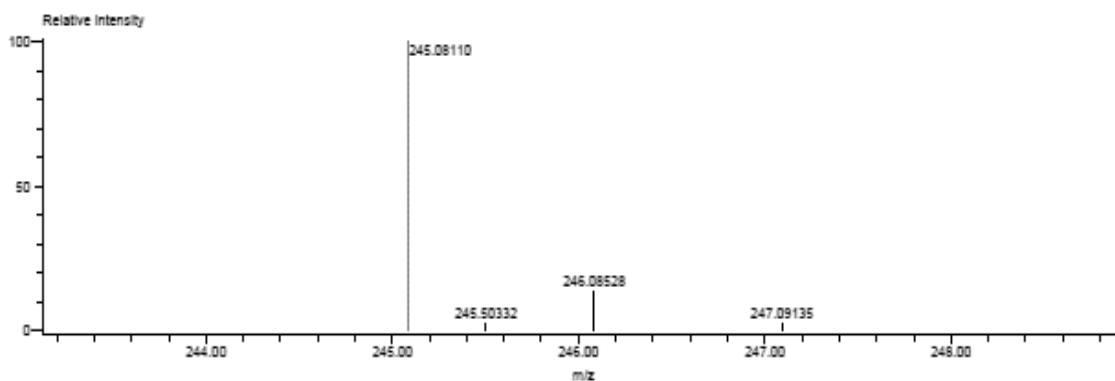
4,5-dihidro-2H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2a)



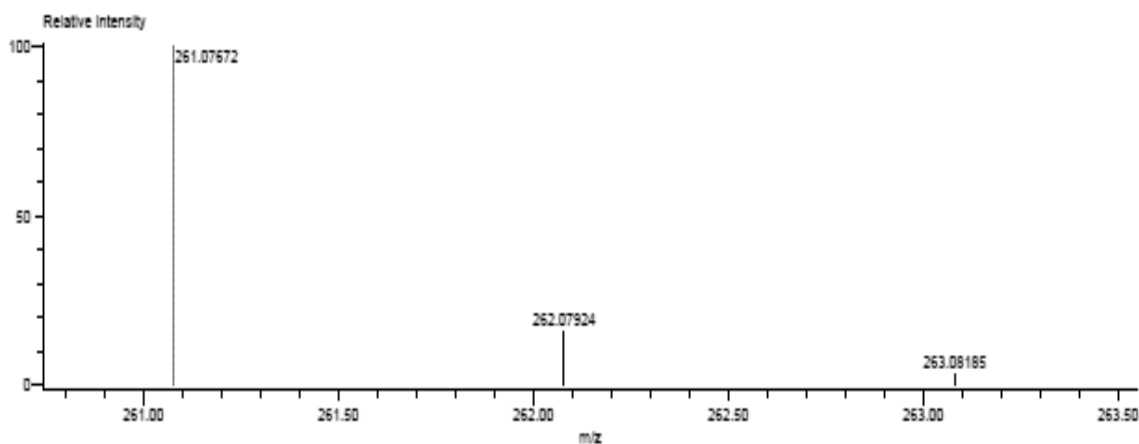
10-fluoro-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2c)



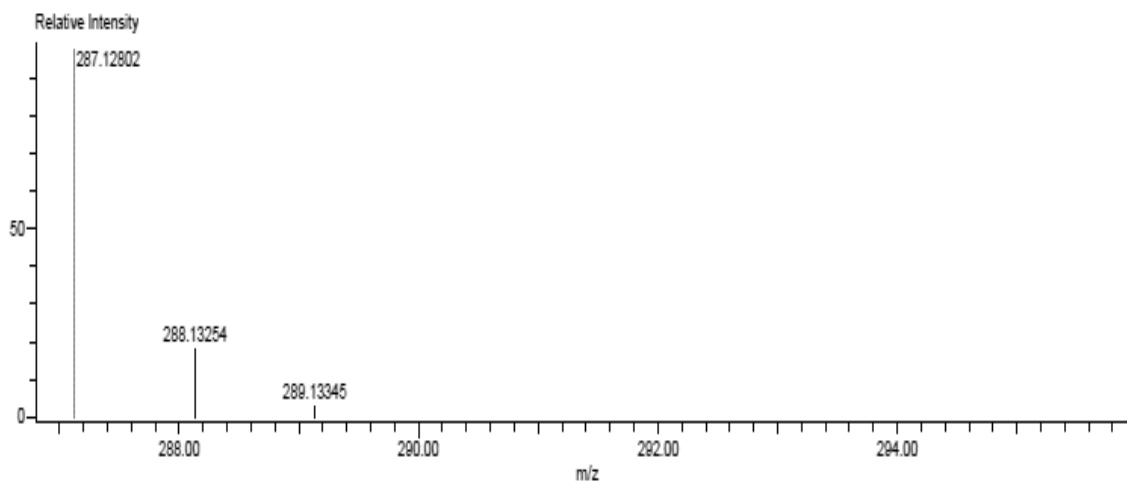
10-metil-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2d)



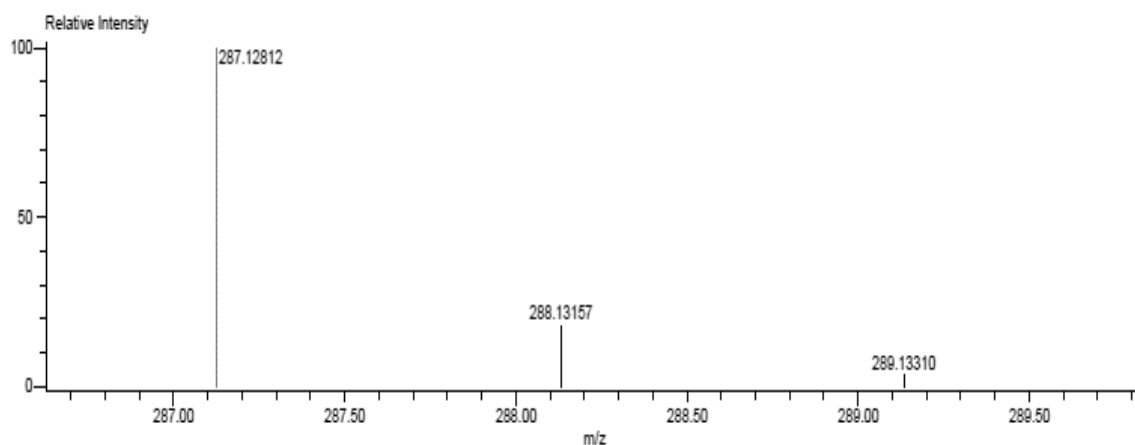
9-metil-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2e)



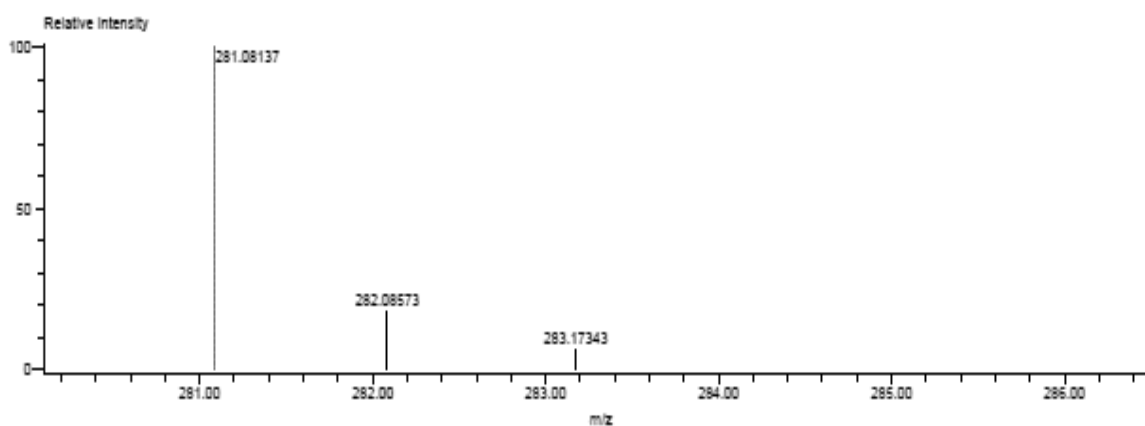
9-metoxi-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2f)



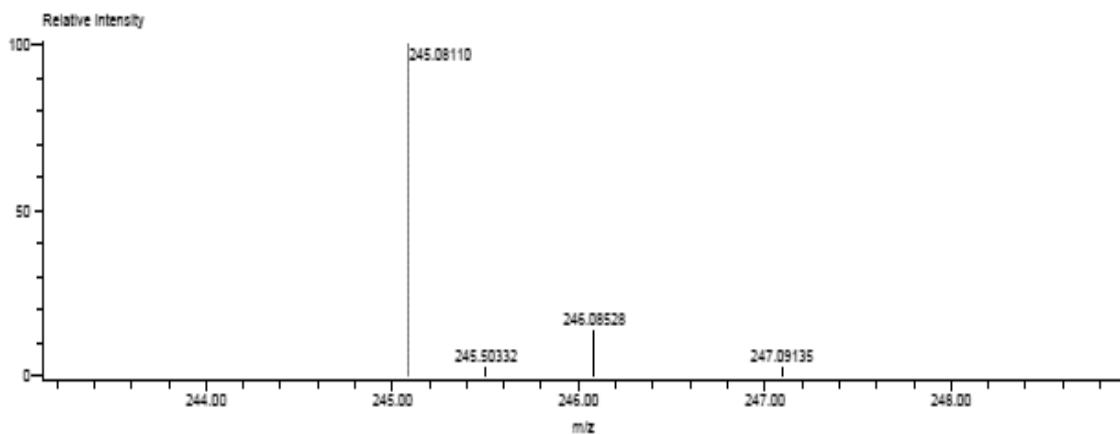
10-(*ter*-butil)-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2g)



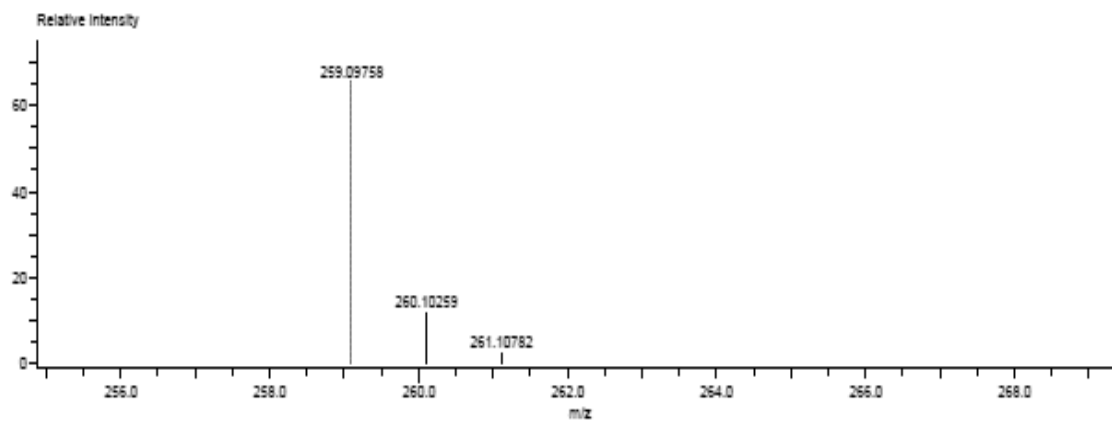
8-(*ter*-butil)-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2h)



8,9-dihidro-6H-benzo[h]oxepino[3,2-c](7H)cromen-6,10-diona (2i)



8-metil-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2j)



9,10-dimetil-4,5-dihidro-6H-oxepino[3,2-c](3H)cromen-2,6-diona (2k)

Tabla 6.1. Información cristalográfica para el compuesto **2d**.

Identification code	515AVM16	
Project Title	515AVM16	
Empirical formula	C ₁₄ H ₁₂ O ₄	
Formula weight	244.24	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /c	
Unit cell dimensions	a = 10.327(3) Å	α = 90°
	b = 5.6358(18) Å	β = 96.857(6)°
	c = 19.232(6) Å	γ = 90°
Volume	1111.4(6) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.460 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.107 mm ⁻¹	
F(000)	512	
Crystal size / colour / shape	0.307 x 0.306 x 0.136 mm / colourless / platy-prism	
Theta range for data collection	1.986 to 29.741°	
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 14, -7 ≤ k ≤ 7, -23 ≤ l ≤ 26	
Reflections collected	12200	
Independent reflections	3160 [R(int) = 0.0303]	
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %	
Measurement device	Bruker Smart Apex CCD diffractometer 01-670-01	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9858 and 0.9628	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3160 / 0 / 164	
Goodness-of-fit on F ²	1.042	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0394, wR2 = 0.0995	
R indices (all data)	R1 = 0.0479, wR2 = 0.1064	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.345 and -0.209 e.Å ⁻³	