



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**CICLOCARBONILACIÓN REGIOSELECTIVA
CATALIZADA POR PALADIO DE COMPUESTOS
DERIVADOS DE QUINOLONA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA

PRESENTA

KARLA VIANEY ALMARAZ MACUIL



□ CD MÉXICO

2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Ana Adela Sánchez Mendoza

VOCAL: Profesor: Noé Zúñiga Villarreal

SECRETARIO: Profesor: Manuel José Amézquita Valencia

1er. SUPLENTE: Profesor: Itzel Guerrero Ríos

2do. SUPLENTE: Profesor: Lucero González Sebastián

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 2-12, departamento de química inorgánica, Instituto de química
UNAM

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Manuel José Amézquita Valencia

SUSTENTANTE:

Karla Vianey Almaraz Macuil

Agradecimientos

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Química y al Instituto de Química por las instalaciones y todos los recursos brindados que permitieron mi formación profesional.

Al Dr. Manuel Amézquita por permitirme ser parte de su grupo de trabajo, su tiempo, sus consejos y enseñanzas.

Al Instituto de Química por la beca otorgada. A los técnicos, académicos y personal especialmente a la Q. María de los Ángeles Peña Ortiz y a la Dra. Elizabeth Huerta por la capacitación para el uso del equipo de resonancia; a la Dra. María del Carmen García González y al Dr. Francisco Javier Pérez Flores por la capacitación para el uso del espectrómetro de masas y la adquisición de espectros de masas; a la Dra. Beatriz Quiroz García del LURMN por la adquisición de espectros de RMN; al M. en C. Héctor Ríos Olivares por su apoyo en el uso del equipo de RMN; a la Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya por la adquisición de espectros de IR y al Dr. Rubén Toscano por la adquisición de los datos de DRX. A la M. en C. Mayra León por su ayuda en la técnica CG-EM (LANCIC).

Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM <<IA201818>>. Agradezco a la DGAPA-UNAM la beca recibida.

A los miembros del jurado, por su tiempo y las aportaciones al trabajo escrito.

A mis padres, por su amor y su apoyo

Parte de los resultados obtenidos en este trabajo fueron publicados en:

Sosa, D. O., Almaraz, K. & Amézquita-Valencia, M.
Regioselective Synthesis of 4,5-Dihydro-6 H -oxepino[3,2- c
]chromene-2,6(3 H)-diones through Palladium-Catalyzed
Intramolecular Alkoxy carbonylation of 3-Allyl-4-
hydroxycoumarins . *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4682–4687 (2019).

Índice

1. Hipótesis	1
2. Resumen.....	2
3. Antecedentes	3
3.1. Generalidades de Quinolina y Quinolonas	3
3.2. Actividad biológica del núcleo quinolina y quinolona.....	4
3.3. Síntesis de quinolinas	6
3.4. Carbonilación catalizada por metales de transición	10
3.5. Ejemplos más importantes	11
4. Objetivos	17
4.1. Objetivo General	17
4.2. Objetivos específicos	17
5. Metodología	18
5.1. Materiales y métodos	18
5.2. Síntesis del sustrato modelo	21
5.3. Pruebas catalíticas en la reacción de ciclocarbonilación.....	22
5.4. Síntesis de piranoquinolonas	23
5.5. Síntesis de quinolonas	26
5.6. Obtención de pirano y oxepinoquinolonas	29
6. Discusión de resultados	32
6.1. Síntesis del sustrato modelo	32
6.2. Pruebas catalíticas	33
6.3. Síntesis de piranoquinolonas	40
6.4. Síntesis de quinolonas	45
6.5. Obtención de oxepinoquinolonas (Ciclocarbonilación).....	48
7. Conclusiones.....	54
8. Referencias	55

Lista de figuras

Figura 2.1.1 Estructuras de Benceno, Quinolona, Piridina y Naftaleno.....	3
Figura 2.1.2 Algunas formas canónicas de la quinolina.	4
Figura 2.1.3 Formas tautoméricas de 2 y 4- hidroxiquinolinas.	4
Figura 2.2.1 Quinolinas con actividad biológica.	5
Figura 2.2.2 Quinolonas con actividad biológica.	6
Figura 2.3.1 Síntesis de Skraup.	6
Figura 2.3.2 Síntesis de Conrad-Limpach-Knorr.	7
Figura 2.3.3 Diferentes rutas sintéticas para obtener 4-Hidroxi-2-quinolona.....	8
Figura 2.4.1 Química de Reppe.	10
Figura 2.5.1 Hidroformilación de alquenos.....	11
Figura 2.5.2 Síntesis de ácido acético.....	11
Figura 2.5.3 Reacción de Pauson-Khan.....	12
Figura 2.5.4 Aminocarbonilación intermolecular.....	12
Figura 2.5.5 Reacción de alcoxicarbonilación e hidroxycarbonilación.....	13
Figura 2.5.6 Alcoxicarbonilación por formación de especies tipo Pd-COOR....	13
Figura 2.5.7 Alcoxicarbonilación por formación de especies tipo Pd-H.....	14
Figura 2.5.8 Ciclocarbonilación.	15
Figura 2.5.9 Ciclocarbonilación de 2-Alilfenol.....	15
Figura 2.5.10 Lactonas de 7 átomos.	16
Figura 2.5.11 Ciclocarbonilación de derivados de 2-Alilfenol en ausencia de H ₂	16
Figura 5.1.1 Espectro de RMN ¹ H del compuesto 6a	19
Figura 5.1.2 Espectro de RMN ¹ H simulado del compuesto 7a	19
Figura 5.1.3 Espectro de RMN ¹ H simulado del compuesto 8a	20
Figura 5.1.4 RMN ¹ H Reacción KAM-42. Evaluación de la selectividad.	20
Figura 5.2.1 Esquema general de la síntesis del sustrato modelo.	21
Figura 5.3.1 Reacción general de ciclocarbonilación.	22
Figura 5.4.1 Síntesis general de piranoquinolonas.	23
Figura 5.4.2 Reacción de O-alilación y transposición sobre piranoquinolonas. 25	
Figura 5.5.1 Síntesis de quinolonas, paso 1.	26
Figura 5.5.2 Síntesis de quinolonas, paso 2.	27

Figura 6.1.1 Reacción de Williamson sobre 4-Hidroxi-1-metilquinolin-2(1H)-ona (1a).....	32
Figura 6.1.2 Transposición de Claisen.....	33
Figura 6.2.1 Ciclocarbonilación de 3-Alil-4-hidroxicumarina.....	34
Figura 6.2.2 Ligantes fosfínicos utilizados.....	37
Figura 6.3.1 Quinolonas objetivo.....	40
Figura 6.3.2 Síntesis de quinolonas utilizando ácido de Meldrum y reactivo de Eaton.....	41
Figura 6.3.3 Síntesis de 1-Etil-4-hidroximetilquinolona (1b) en oxicluro de fósforo.....	42
Figura 6.3.4 Síntesis de 4-Hidroxi-1-fenilquinolona (1c) en benceno.....	43
Figura 6.3.5 Síntesis de 1-Etil-4-hidroxiquinolona (1b) en PPA.....	43
Figura 6.3.6 Síntesis de quinolonas utilizando malonato de dietilo en éter difenílico.....	44
Figura 6.3.7 Comparación de la piranoquinolona con la 4-hidroxicumarina.....	44
Figura 6.3.8 Reacción de Williamson en los compuestos 11a-c	45
Figura 6.3.9 Transposición de Claisen en los compuestos 13a-c	45
Figura 6.4.1 4-Hidroxiquinolonas sintetizadas.....	46
Figura 6.4.2. O-alilación del compuesto 1e	47
Figura 6.4.3 3-Alil-4-hidroxi-2(1H)-quinolonas sintetizadas.....	48
Figura 6.5.1 Hidrólisis ácida del producto 7a'	48
Figura 6.5.2 Estructura cristalográfica del producto 7a'	48
Figura 6.5.3 Condiciones optimizadas de la reacción de ciclocarbonilación.....	49

Lista de tablas.

Tabla 5.1.1 Evaluación de la selectividad.....	20
Tabla 6.1.1 Optimización de la reacción de Williamson.....	32
Tabla 6.2.1 Evaluación de la temperatura de reacción.....	34
Tabla 6.2.2 Evaluación de la presión de reacción.....	35
Tabla 6.2.3 Evaluación del precursor de paladio.....	36
Tabla 6.2.4 Evaluación del ligante fosfínico, ligantes monodentados.....	36
Tabla 6.2.5 Evaluación del ligante fosfínico bidentados.....	38
Tabla 6.2.6 Evaluación del disolvente.....	39

Tabla 6.2.7 Comparación de precursores de Paladio bajo condiciones optimizadas.	39
Tabla 6.3.1 modificaciones en las condiciones de reacción del método 3	42
Tabla 6.4.1 Resultados de la reacción de Williamson en los productos 11a-e.	47
Tabla 6.5.1 Datos cristalográficos del compuesto 7a'	48
Tabla 6.5.2 Resultados obtenidos en la reacción de ciclocarbonilación con Pd ₃ (OAc) ₆	50
Tabla 6.5.3 Resultados obtenidos en la reacción de ciclocarbonilación con Pd(PPh ₃) ₄	51
Tabla 6.5.4 Modificaciones en las condiciones de reacción en quinolonas.....	52
Tabla 6.5.5 Resultados de ciclocarbonilación.	53

Abreviaturas

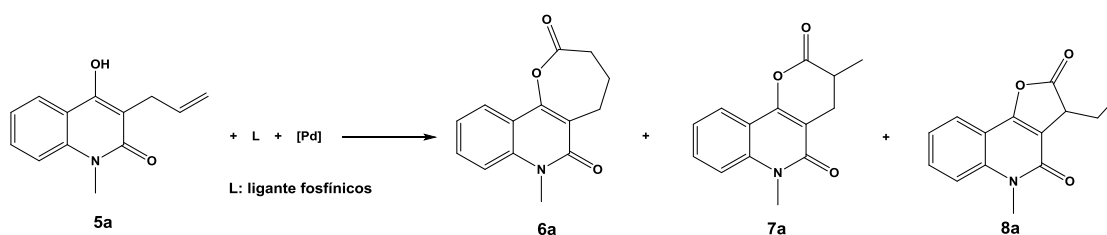
°C	Grados centígrados
ACN	Acetonitrilo
AcOEt	Acetato de etilo
rac-BINAP	(±)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
BzP	Bis(1,2-difenilfosfino)benceno
c	Señal cuádruple
CCF	Cromatografía en capa fina
δ	Desplazamiento químico
d	Señal doble
DCE	Dicloro etano
DCM	Dicloro metano
DMF	Dimetilformamida
dba	Dibencilidenacetona
dd	Señal doble de dobles
ddd	Señal doble doble de dobles
ddt	Señal doble doble de triples
dt	Señal doble de triples
dppb	2,4-Bis(difenilfosfino)butano
dppe	2,4-Bis(difenilfosfino)etano
dppf	2,4-Bis(difenilfosfino)ferroceno
dppp	2,4-Bis(difenilfosfino)propano
eq	Equivalentes
EM	Espectrometría de masas
g	Gramo
h	Hora
¹ H	Hidrógeno
MHz	Mega Hertz
IR	Espectroscopía de infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
ml	Mililitros
m/z	Relación masa/carga
N ₂	Nitrógeno molecular
p. f.	Punto de fusión
PPA	Ácido polifosfórico
psi	Libra por pulgada cuadrada
q	Señal quintuple
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Señal simple
THF	Tetrahidrofurano
t	Señal triple
v	Vibración

1. Hipótesis

La regioselectividad en la reacción de ciclocarbonilación intramolecular se puede modular utilizando ligantes fosfínicos, los ligantes bidentados generan ciclos de mayor tamaño mientras que los monodentados dirigen la reacción a la obtención de anillos de cinco o seis miembros. Por lo tanto, el uso de ligantes bidentados en la reacción de ciclocarbonilación de los derivados de las 3-Alil-4-hidroxiquinolonas generaría anillos de siete miembros con una alta regioselectividad, lográndose así la fusión entre las quinolonas y anillos lactónicos de siete átomos.

2. Resumen

En este trabajo se presenta la optimización de una serie de reacciones de ciclocarbonilación catalizada por paladio en presencia de ligantes fosfinicos sobre una familia de sustratos derivados del núcleo quinolónico. Para lograr el desarrollo de la investigación se optimizaron las condiciones de la reacción de alcoxicarbonilación intramolecular con el sustrato modelo 3-Alil-4-hidroxi-1-metil-2(1H)quinolona (**5a**), con el fin de obtener una reacción altamente regioselectiva hacia un único producto.



Una vez encontradas las condiciones de reacción se logró obtener regioselectivamente la lactona de siete miembros (**6a**) fusionada al núcleo quinolónico.

Posteriormente se realizó la síntesis de una familia de sustratos derivados de quinolona, para hacer una generalización de las condiciones encontradas para la reacción de carbonilación.

3. Antecedentes

3.1. Generalidades de Quinolona y Quinolonas

La quinolina es un compuesto orgánico heterocíclico aromático con fórmula C_9H_7N y una masa molecular de 126.16 g/mol. Es un líquido incoloro, higroscópico con un olor característico. Se define por tener una estructura bicíclica, con un anillo de piridina fusionado a un anillo bencénico (Figura 3.1.1.).

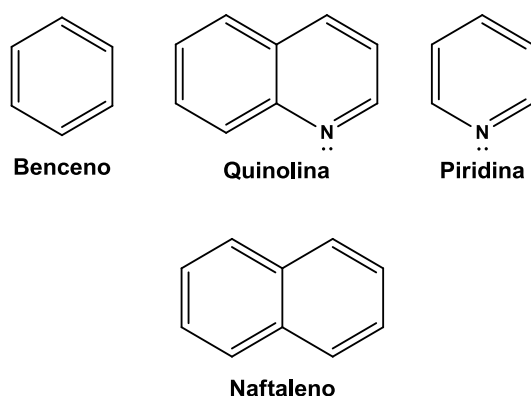


Figura 3.1.1 Estructuras de Benceno, Quinolona, Piridina y Naftaleno.

La quinolina es isoelectrónica al naftaleno, ambos con 10 electrones π , cumpliendo la regla de Hückel de aromaticidad para $4n+2$ con $n=2$. El reemplazo de un grupo metino ($-CH=$) por un grupo imino ($-N=$) no elimina su naturaleza aromática, pero sí cambia su reactividad general. El átomo de nitrógeno posee un par de electrones libres responsable del carácter básico de la quinolina.

Otra diferencia importante es la presencia de un momento dipolar permanente debido a la mayor electronegatividad del átomo de nitrógeno. Analizando las formas canónicas de interés (Figura 3.1.2), se observa que aquellas con separación de cargas son estabilizadas al tener al átomo de nitrógeno cargado negativamente. Esto también quiere decir que existe una carga parcial positiva en los átomos de carbono del anillo, especialmente en las posiciones 2 y 4.¹

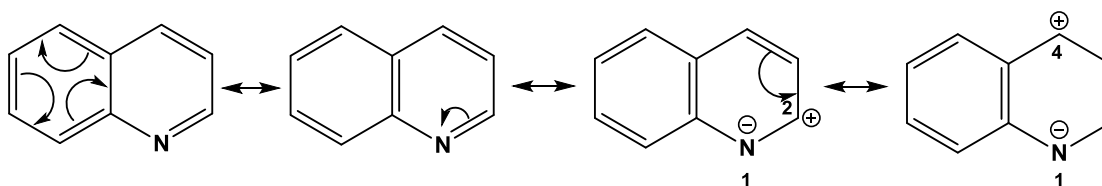


Figura 3.1.2 Algunas formas canónicas de la quinolina.

Las quinolinas con sustituyentes hidroxilo en las posiciones 2 y 4 presentan tautomería ceto—enol, existiendo principalmente en su forma ceto y se les conoce como quinolonas (Figura 3.1.3).¹

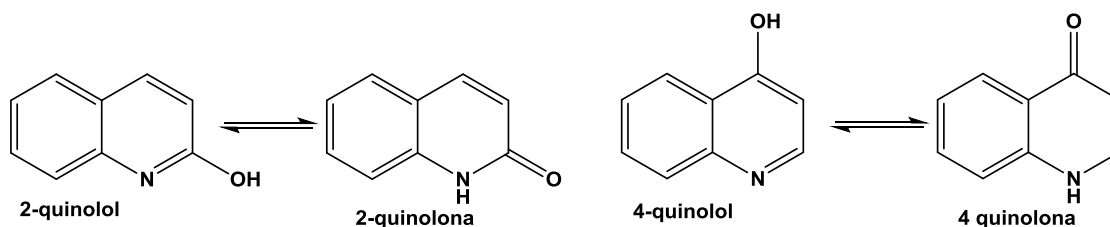


Figura 3.1.3 Formas tautoméricas de 2 y 4- hidroxiquinolinas.

3.2. Actividad biológica del núcleo quinolina y quinolona

De la familia de compuestos heterocíclicos, el núcleo quinolínico es una estructura privilegiada para la construcción de sustancias bioactivas; existe en varios productos naturales y se ha encontrado que compuestos derivados de quinolina tienen una amplia actividad farmacológica. Éstos se han usado como agentes antibacterianos, antifúngicos, antipalúdicos, antihelmínticos, anticonvulsivos, cardiotónicos, desinflamatorios y analgésicos.²

Por ejemplo, la quinina (Figura 3.2.1) es un producto natural que por cerca de tres siglos fue el único tratamiento para la malaria (también conocida como paludismo).³ Tan sólo en 2017 se calcula que hubo 219 millones de casos en 90 países y las muertes por paludismo se estiman en 435 000 para el mismo año de acuerdo a la OMS.⁴

La cloroquina (Figura 3.2.1) también tiene propiedades antimaláricas y desinflamatorias y sigue siendo un tema de investigación, por sus efectos antitumorales,^{5,6} en el tratamiento de lesiones cerebrales⁷ y como antiviral,⁸⁻¹⁰ por nombrar algunos de los campos de estudio.

Se presentan otros ejemplos de fármacos con un núcleo de quinolina aprobados por la FDA (Figura 3.2.1): Singulair, es un fármaco utilizado en el tratamiento de asma y rinitis alérgica.¹¹ La cincocaina es un anestésico local de gran interés al ser 15 veces más potente que la procaína.¹² Nitroxolina es un fármaco utilizado en el tratamiento de infecciones agudas del tracto urinario¹³ y

se ha buscado preparar derivados utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.¹⁴ Saquinavir fue el primer inhibidor de la proteasa de VIH disponible con buena eficacia y tolerancia.¹⁵

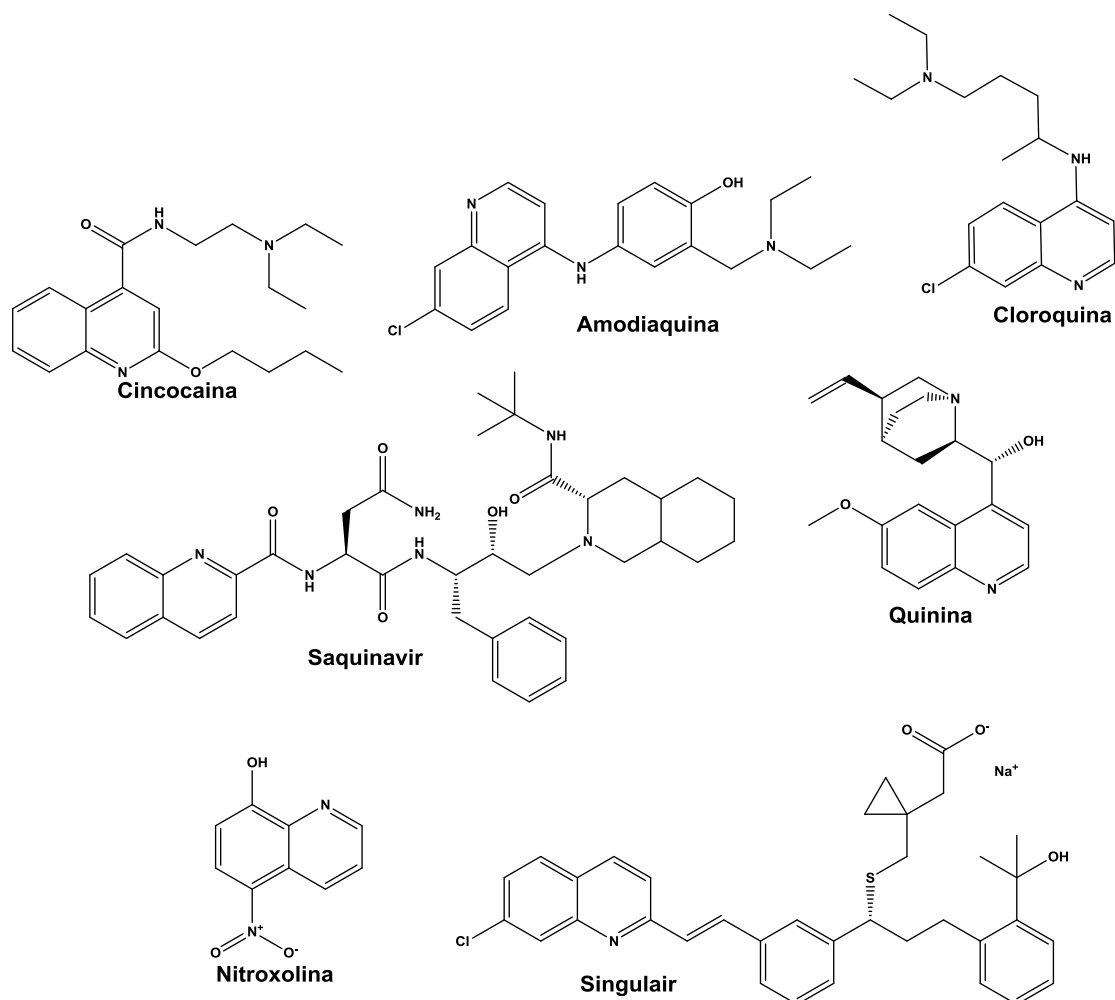


Figura 3.2.1 Quinolinas con actividad biológica.

El núcleo quinolónico está presente en un gran número de compuestos con actividad biológica. Uno de los usos más conocidos de los compuestos quinolónicos es como agente antibiótico. Con este fin, se usan 4-quinolonas como el ciprofloxacino y derivados como el ácido oxilínico. Estas quinolonas son agentes antibacteriales de amplio espectro que inhiben la síntesis de la pared bacteriana.¹⁶

Se ha encontrado que también son biológicamente activos compuestos que contienen 4-hidroxi-2-quinolonas (Figura 3.2.2): el repirinast,¹⁷ que es un medicamento utilizado en el tratamiento de alergias y el asma; la orixiarina,¹⁸ un alcaloide utilizado en el tratamiento de viruela y que también es insecticida;

huajiasimulina y zantosimulina,¹⁹ alcaloides anticancerígenos; y también ravenolina que es antibacterial, antioxidante y trombolítico.

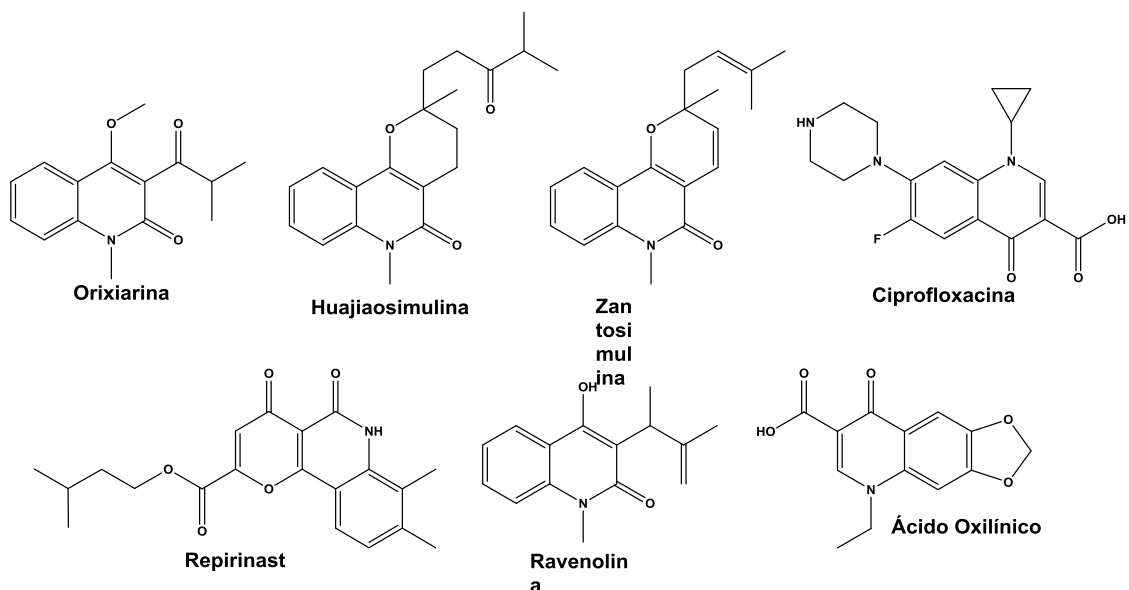


Figura 3.2.2 Quinolonas con actividad biológica.

3.3. Síntesis de quinolinas

Distintos derivados de quinolina han mostrado ser de gran interés en diferentes áreas, y es por ello por lo que se han desarrollado diferentes métodos para sintetizar estos compuestos.

Síntesis de Skraup

El proceso involucra calentar una anilina, con una posición *orto*- no sustituida, con glicerol, ácido sulfúrico concentrado y un agente oxidante, como nitrobenceno.

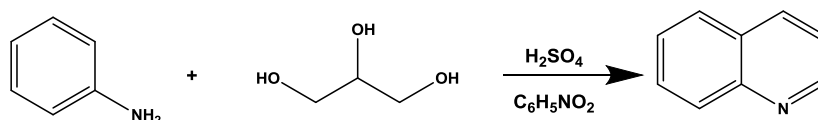


Figura 3.3.1 Síntesis de Skraup.

La reacción empieza con la deshidratación del glicerol catalizada por el ácido, para formar un aldehído α,β -insaturado. La anilina se adiciona al doble enlace C=C de la acroleína formando un aducto que se cicla en medio ácido y posteriormente se oxida dando como producto la quinolina.

Síntesis de Conrad-Limpach-Knorr

Una anilina reacciona con un β -cetoéster en medio ácido y se obtiene la 2-quinolona o la 4-quinolona dependiendo de la temperatura de reacción. A altas temperaturas se obtiene la 2-quinolona mientras que a temperatura ambiente se dirige la reacción a la formación de la 4-quinolona.

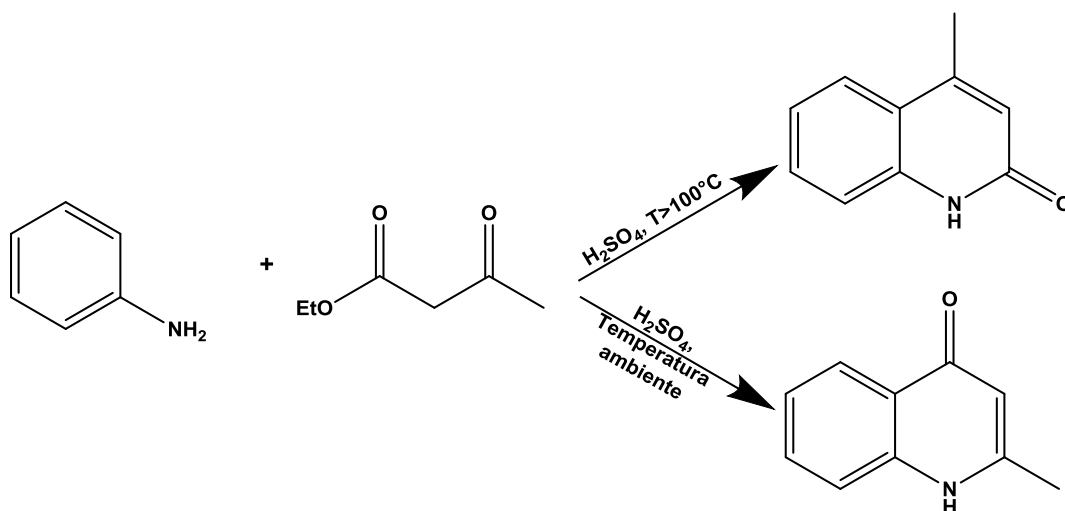


Figura 3.3.2 Síntesis de Conrad-Limpach-Knorr.

Por el potencial que presentan los derivados de la 4-hidroxi-2-quinolona se han desarrollado distintos métodos de preparación, entre los que reportan mejores resultados se encuentran los mostrados en la Figura 3.3.3

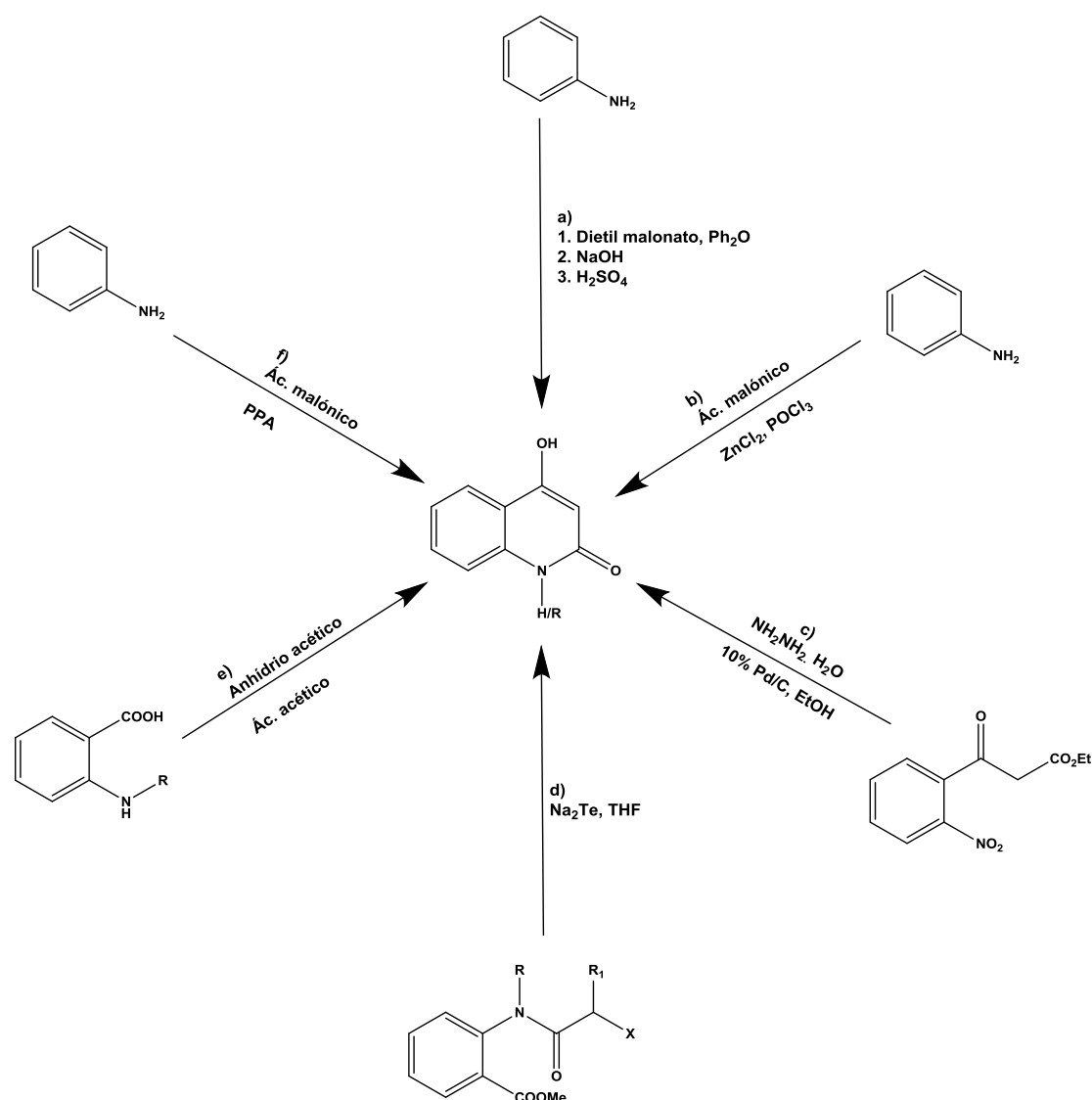


Figura 3.3.3 Diferentes rutas sintéticas para obtener 4-Hidroxi-2-quinolona.

a)

Roschger y Stadlbauer²⁰ comienzan con anilina y malonato de dietilo en éter difenílico y se obtiene una pirona con rendimientos de 55-66%, ésta es degradada a 3-acetilquinolona en una mezcla de 1,2-etanodiol/hidróxido de sodio acuoso y finalmente la descarboxilación en medio ácido para obtener la 4-hidroxi-2-quinolona con rendimientos del 66%.²¹ A partir de los mismos sustratos, Razzaq y Kappe²² desarrollaron una metodología asistida por microondas en donde obtienen rendimientos de alrededor del 80%.

b)

A partir de la condensación de anilina con ácido malónico en oxiclورو de fósforo y utilizando cloruro de zinc como agente desecante.²³

c)

Richard Bunce y su grupo,²⁴ encontraron que al tratar 3-(2-nitrofenil)-3-oxopropanoato de etilo con hidrato de hidrazina en presencia de Pd/C en etanol ocurre una reacción tipo tándem que involucra la reducción del grupo nitro y la posterior ciclación que llevan a la 4-hidroxi-2-quinolona con un rendimiento del 86%.

d)

Donald Dittmer y su grupo²⁵ encontraron las condiciones de reacción para sintetizar cumarinas, y éstas se extienden a la síntesis de quinolonas empezando N-(α -haloacil)antranilato de metilo en presencia de telururo de sodio y obtienen rendimientos del 77%.

e)

George Bratulescu²⁶ reporta que para obtener la 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona, utiliza 1.0 equivalente de ácido N-metilantranílico, 5.0 equivalentes de anhídrido acético y 7.0 equivalentes de ácido acético, se lleva la mezcla de reacción a reflujo de ácido acético y obtienen rendimientos del 25% que no mejoran al aumentar el tiempo de reacción. Por otro lado, realiza la síntesis con irradiación de microondas sin disolvente y se obtiene el producto con un rendimiento del 47%.

f)

Kapil Arya y su grupo de investigación²⁷ reportaron una síntesis asistida por microondas a partir de anilinas y ácido malónico obteniendo rendimientos por arriba de 80%. Por otra parte, equipos como el de Mohammed Elbastawesy²⁸ obtienen las quinolonas a partir de los mismos sustratos, en reflujo de ácido polifosfórico (PPA).

3.4. Carbonilación catalizada por metales de transición

Las reacciones de carbonilación están basadas en la incorporación de un grupo carbonilo en sustratos tales como alquenos, alcoholes, alquinos, haluros de alquilo, aminas y nitrocompuestos.

La carbonilación catalítica de compuestos insaturados ha sido conocida desde el trabajo de Walter Reppe y su grupo en BASF durante los años 30s y 40s. Ellos desarrollaron reacciones catalizadas o promovidas por complejos metálicos para la producción de compuestos vinílicos (1), etinilación de aldehídos (2) carbonilación (3) y oligomerización cíclica de acetileno (4) (Figura 3.4.1).²⁹

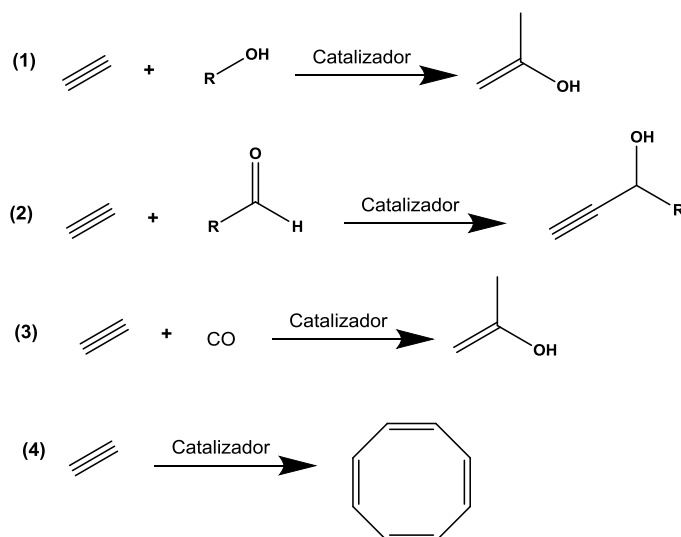


Figura 3.4.1 Química de Reppe.

Los descubrimientos de Reppe fueron aplicados en la producción a gran escala de acrílicos y ésteres. La extensión de sus descubrimientos con el uso de diferentes metales de transición sobre alquenos y alquinos llevó a la producción de monómeros y bloques sintéticos importantes. El gran interés sobre las reacciones de carbonilación, se debe en parte a la disponibilidad de CO e H₂. Muchas de las reacciones en un principio fueron catalizadas por metales de la primera serie de transición como el cobalto. Hoy en día los procesos de carbonilación más importantes son catalizados por metales como platino, rodio, iridio y paladio.

3.5. Ejemplos más importantes

3.5.1. Hidroformilación³⁰

La hidroformilación se define como una reacción de un sistema insaturado con CO/H₂ para producir aldehídos. Esta reacción fue descubierta en los años 30s por Otto Roelen, él descubrió que un alqueno C_n puede ser convertido en un aldehído C_{n+1} por la adición de CO e H₂, catalizado por Co₂(CO)₈, además dependiendo de las condiciones de reacción puede ocurrir la reducción al alcohol.

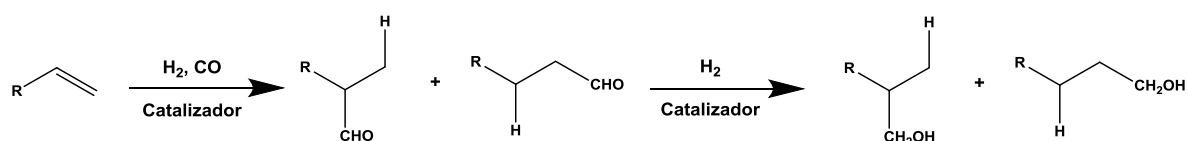


Figura 3.5.1 Hidroformilación de alquenos.

La hidroformilación de olefinas constituye la más importante transformación catalítica y actualmente tiene una diversa aplicación industrial.

3.5.2. Proceso Monsanto³⁰

La carbonilación de metanol es uno de los procesos catalíticos más estudiados, se ha encontrado que todos los metales de los grupos 9 y 10, en combinación con yodo, son catalíticamente activos para esta reacción. En 1970, Monsanto comercializó un proceso altamente selectivo catalizado por rodio y yodo que necesita una temperatura de 180°C y una presión de 30-40 atm.

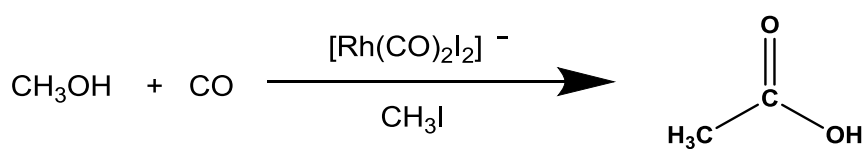


Figura 3.5.2 Síntesis de ácido acético.

3.5.3. Reacción de Pauson-Khan³¹

Es una ciclación carbonilativa [2+2+1] de un alquino y un alqueno para dar una ciclopentenona.

El catalizador más utilizado es Co₂(CO)₈. La importancia de esta reacción es la fusión de un alqueno, un alquino y el CO que al final forman parte de la misma molécula, haciendo de ésta una reacción de cierre de anillo.

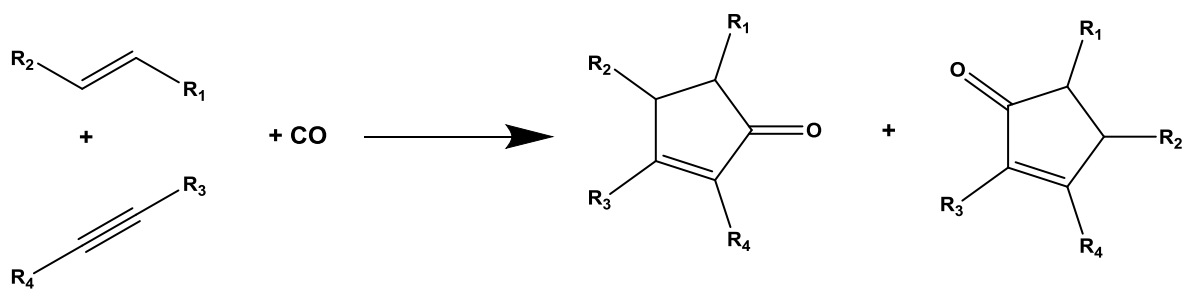


Figura 3.5.3 Reacción de Pauson-Khan.

3.5.4. Aminocarbonilación intermolecular³²

Es una reacción análoga a la alcoxicarbonilación, ya que las aminas pueden usarse como nucleófilos para producir amidas. Las aminas constituyen una familia de compuestos importante debido a que muchas veces presentan actividad biológica o pueden utilizarse como bloques de construcción en la producción de polímeros.

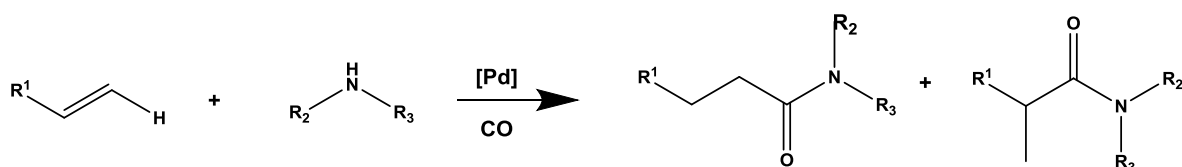


Figura 3.5.4 Aminocarbonilación intermolecular.

3.5.5. Alcoxicarbonilación e hidroxycarbonilación intermolecular^{32,33}

La carbonilación de alquenos catalizada por un metal de transición en presencia de monóxido de carbono y agua es conocida como hidroxycarbonilación, mientras que cuando se utilizan alcoholes en lugar de agua es una alcoxicarbonilación o también conocida como hidroesterificación. Estas reacciones dan como productos ácidos y ésteres, cuando se utilizan alquenos terminales se obtiene una mezcla de los productos lineales y ramificados, la selectividad se ve modulada por los catalizadores, las condiciones de reacción y el sustrato.

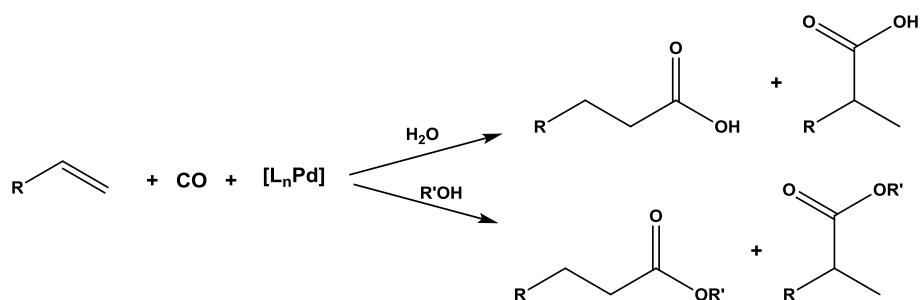


Figura 3.5.5 Reacción de alcoxycarbonylación e hidroxycarbonylación.

La alcoxycarbonylación puede ocurrir por dos mecanismos distintos, el primero involucra la formación de especies de Pd-COOR' y el segundo especies Pd-H.

Mecanismos propuestos

Mecanismo de especies Pd-COOR'

- i) Se promueve a partir de la formación de un complejo (alcoxycarbonyl)paladio generado por la inserción de CO en el enlace Pd-OR'.
- ii) La inserción del alqueno al carboxilato coordinado al centro metálico.
- iii) La protonación del intermediario resultante genera el correspondiente producto de reacción.

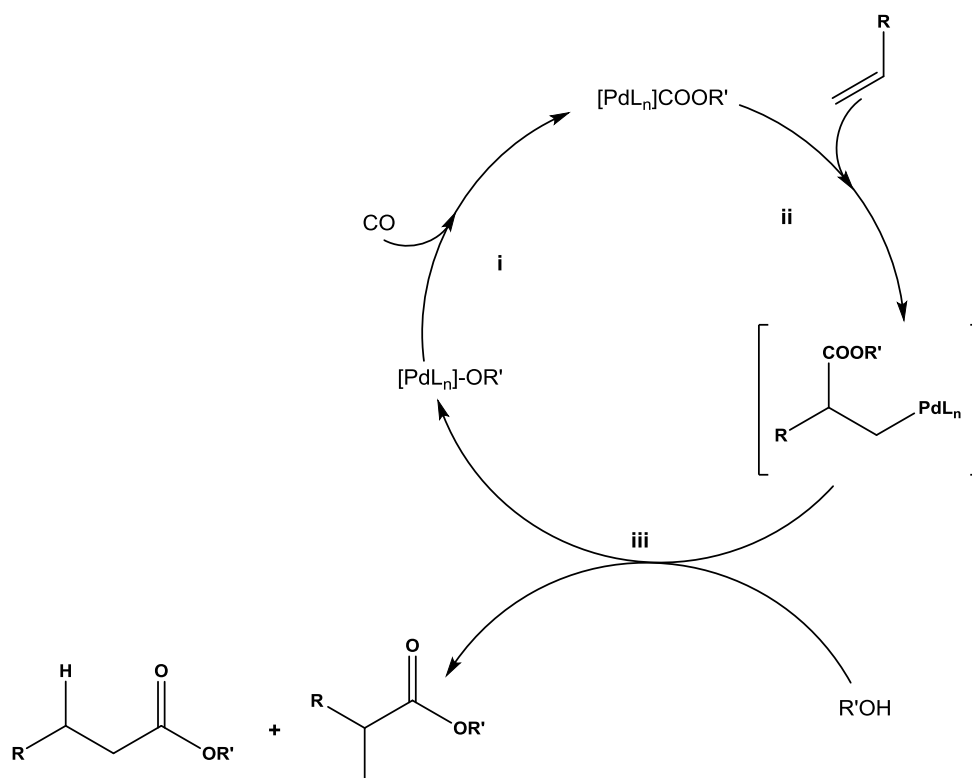


Figura 3.5.6 Alcoxycarbonylación por formación de especies tipo Pd-COOR'.

Mecanismo de especies Pd-H

- i) La inserción del alqueno en el enlace Pd-H.
- ii) La inserción del CO en el enlace Pd-C.
- iii) La eliminación del producto y la restitución de la especie Pd-H.

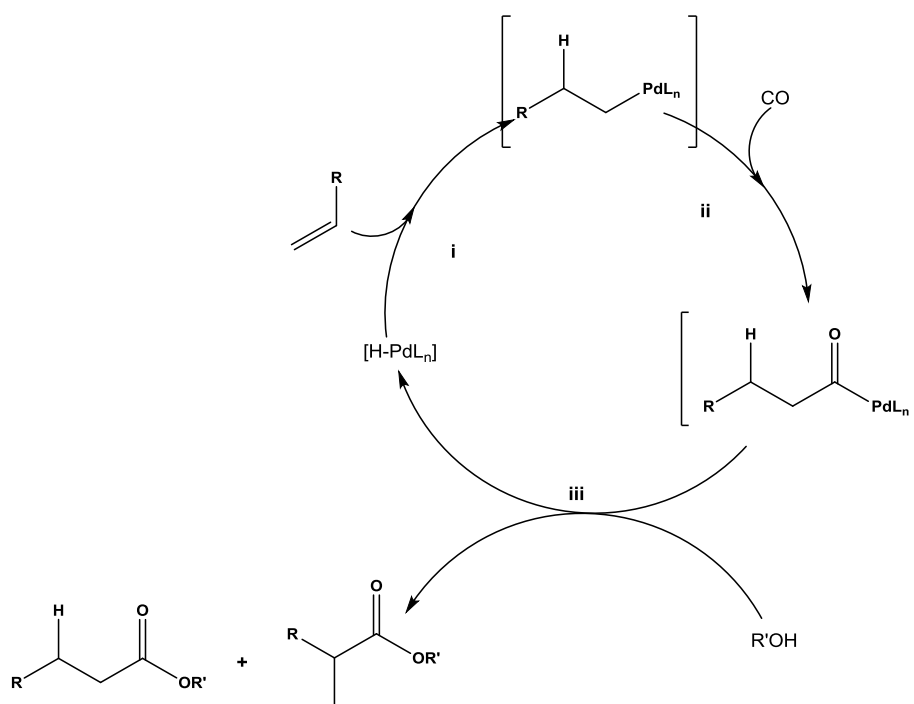


Figura 3.5.7 Alcoxycarbonilación por formación de especies tipo Pd-H.

El mecanismo más aceptado es el que involucra la formación de especies tipo Pd-H.

Los catalizadores más activos para la hidroesterificación de olefinas están basados en paladio, ligantes fosfínicos y ácidos o co-catalizadores, además de ser activos es necesario que los sistemas catalíticos sean regioselectivos. Se ha encontrado que los sistemas más selectivos son aquellos en los que se usan ligantes quelatantes. En general, cuando ocurre una reacción de carbonilación la selectividad depende del catalizador, del ligante, de la presión relativa de los gases, la temperatura y del disolvente y ha sido de interés la búsqueda de las mejores condiciones de reacción para obtener isómeros específicos con buenos rendimientos y altas selectividades.

3.5.6. Ciclocarbonilación intramolecular³⁴

Para llevar a cabo este tipo de reacciones generalmente los sustratos deben contener un grupo funcional susceptible a sufrir una carbonilación y un nucleófilo en su estructura, pueden sufrir una reacción de carbonilación

intramolecular o ciclocarbonilación. Esta reacción puede ocurrir en condiciones oxidativas o no oxidativas y ofrece una amplia gama de rutas para obtener productos heterocíclicos.

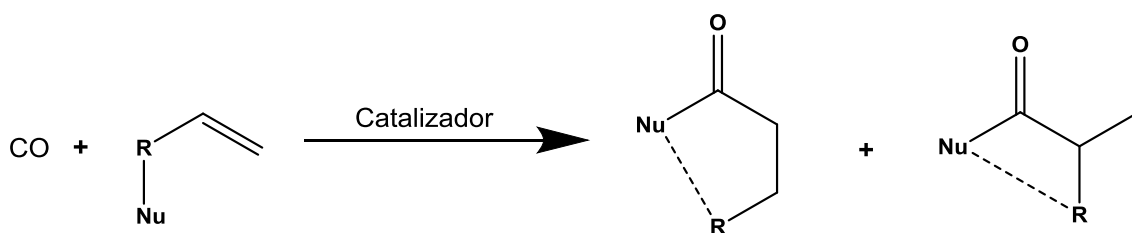


Figura 3.5.8 Ciclocarbonilación.

La hidroesterificación de olefinas ofrece una ruta para la síntesis de lactonas. Aunque esta reacción no ha sido muy explorada las investigaciones realizadas muestran el alcance y el potencial de la reacción.

Partiendo de 2-alilfenol, bajo condiciones de carbonilación es posible obtener 3 productos carbonilados (**2-4**) (Figura 3.5.9).

Alper y colaboradores³⁵ encontraron que utilizando el complejo de paladio $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2(\text{H})(\text{H}_2\text{O})\text{BF}_4$ como precursor catalítico y dppb como ligante en tolueno como disolvente, puede obtenerse el producto (**4**) con una selectividad del 92%, resultados similares se obtuvieron al cambiar el precursor por acetato de paladio.

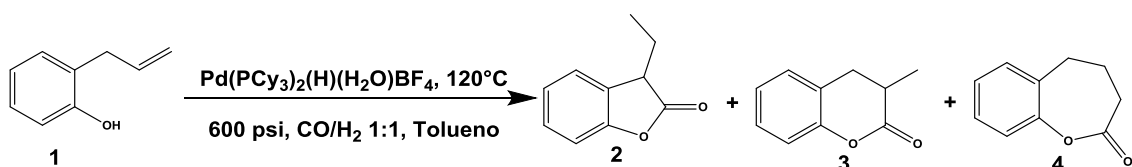


Figura 3.5.9 Ciclocarbonilación de 2-Alilfenol.

Posteriormente pudieron obtenerse, bajo las mismas condiciones de reacción, con alta selectividad los productos mostrados en Figura 3.5.10

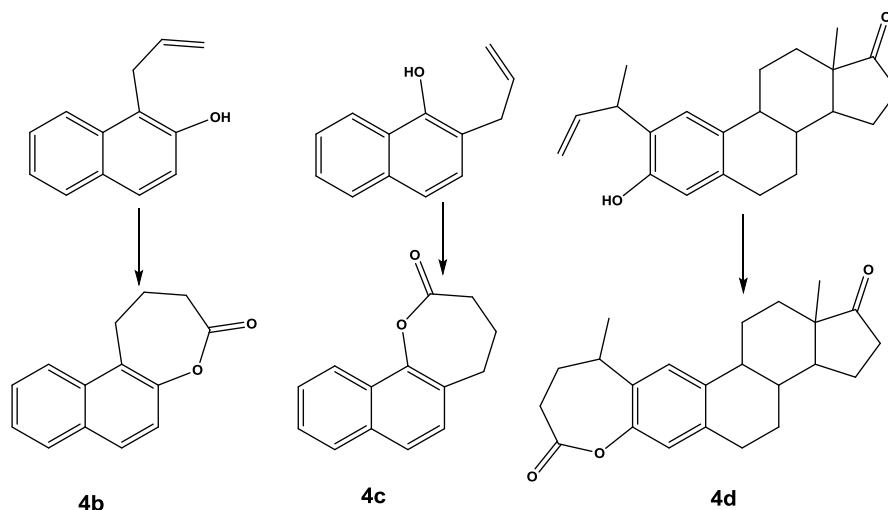


Figura 3.5.10 Lactonas de 7 átomos.

Investigaciones posteriores buscaron la forma de reciclar el catalizador, primero utilizando dendrimeros³⁶ para soportar el catalizador y posteriormente líquidos iónicos como disolventes.³⁷

Más recientemente, en el grupo de investigación de Anas Abu Sení, obtuvieron altas selectividades para la lactona de 7 átomos en presencia de ácido clorhídrico y sin usar hidrógeno molecular con selectividad del 86%.³⁸

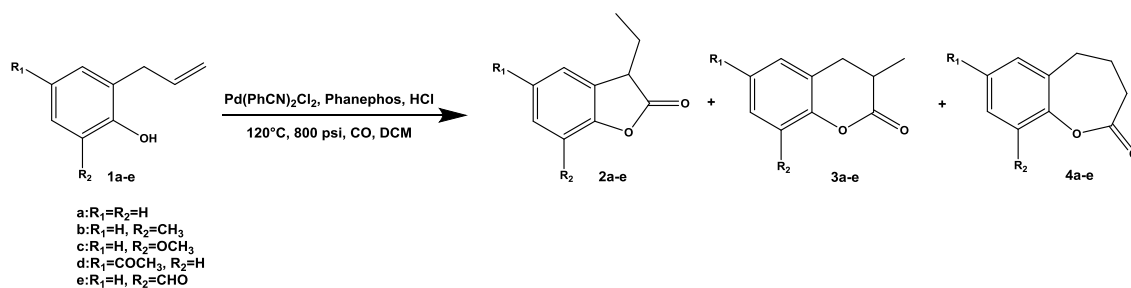


Figura 3.5.11 Ciclocarbonilación de derivados de 2-Alilfenol en ausencia de H₂.

4. Objetivos

4.1. Objetivo General

Realizar la síntesis de oxepinoquinolonas a partir de los derivados de las 3-Alil-4-hidroxi-1-metil-2(1H)-quinolonas por medio de una reacción de ciclocarbonilación regioselectiva catalizada por complejos de paladio en presencia de ligantes fosfínicos bidentados y monodentados.

4.2. Objetivos específicos

- Realizar la síntesis del sustrato modelo 3-Alil-4-hidroxi-1-metil-2(1H)-quinolona (**5a**) para optimizar la reacción de ciclocarbonilación.
- Evaluar los precursores de paladio en presencia de ligantes fosfínicos bidentados, en la búsqueda de una alta regioselectividad en la reacción de ciclocarbonilación hacia la obtención de lactonas de siete miembros.
- Sintetizar una familia de quinolonas para hacer una generalización de la reacción.
- Caracterizar los diferentes productos obtenidos por medio de punto de fusión, resonancia magnética nuclear, espectroscopía en el infrarrojo y espectrometría de masas.

5. Metodología

5.1. Materiales y métodos

Los reactivos utilizados están disponibles comercialmente y fueron empleados sin purificación adicional. El tolueno y el benceno se secaron con sodio metálico bajo atmósfera de nitrógeno y posteriormente fueron destilados, también se utilizaron acetona y DMF secadas con malla molecular y a continuación destiladas.

5.1.1. Reacción catalítica

Se utilizó un recipiente de presión Parr serie 4700 de 45 ml para 1700 psi y temperatura máxima de 300 °C provisto con un manómetro cuyo rango de presión es 100-3000 psi.

5.1.2. Cromatografía

Para las purificaciones realizadas por cromatografía en columna se utilizó como fase estacionaria sílice gel con malla 230-400, y tamaño de poro promedio de 60 Å. Como fase móvil mezclas de acetato de etilo y hexano (previamente tratado con NaOH y destilado).

Las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina (CCF).

5.1.3. Caracterización de los compuestos sintetizados

Los productos obtenidos fueron caracterizados mediante las siguientes técnicas espectroscópicas y físicas:

- Resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C en un espectrómetro de RMN Bruker 500 Ascend y Bruker Fourier de 300 MHz cuando fue posible.
- Espectrometría de masas en un espectrómetro Jeol The AccuTOF JMS-T100LC con la técnica DART.
- Espectroscopía de infrarrojo en un Espectrómetro FT-IR Bruker Tensor 27.
- Punto de fusión con un tubo capilar abierto en un fusiómetro U MEL-TEMP equipado con un termómetro digital Fluke 51 II Thermometer.

5.1.4. Evaluación de la selectividad

La evaluación de la selectividad en la reacción de ciclocarbonilación catalizada por paladio se obtuvo utilizando RMN ^1H de forma cuantitativa, esto es, comparando la integración, normalizada a 1, de las señales características de cada producto de la reacción. Por ejemplo:

En las figuras 5.1.1-5.1.3 se presentan los espectros de RMN ^1H de los productos esperados de la reacción de ciclocarbonilación. Al obtener un espectro de RMN ^1H del crudo de reacción puede verse una superposición de las señales correspondientes a los productos esperados, Figura 5.1.4., por ello se seleccionó una señal característica de cada producto, se obtuvo la integración y se normalizó a 1 como se muestra en la Tabla 5.1.1.

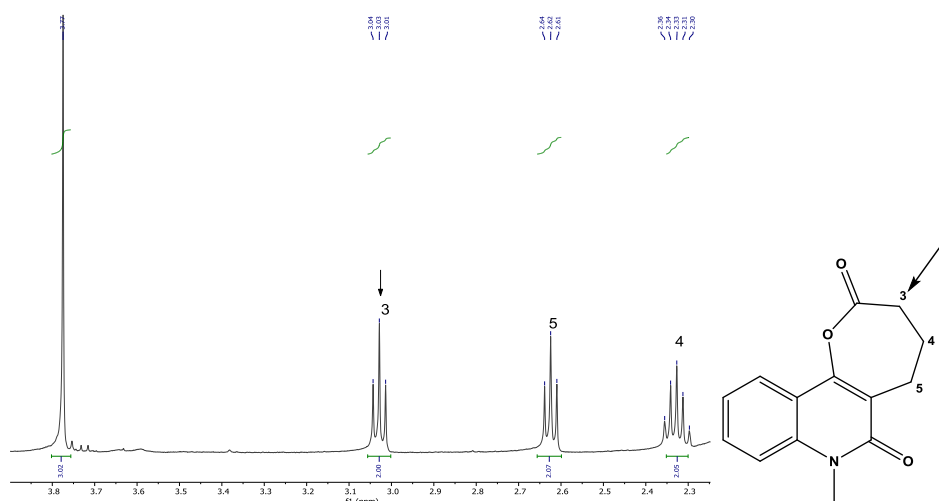


Figura 5.1.1 Espectro de RMN ^1H del compuesto **6a**.

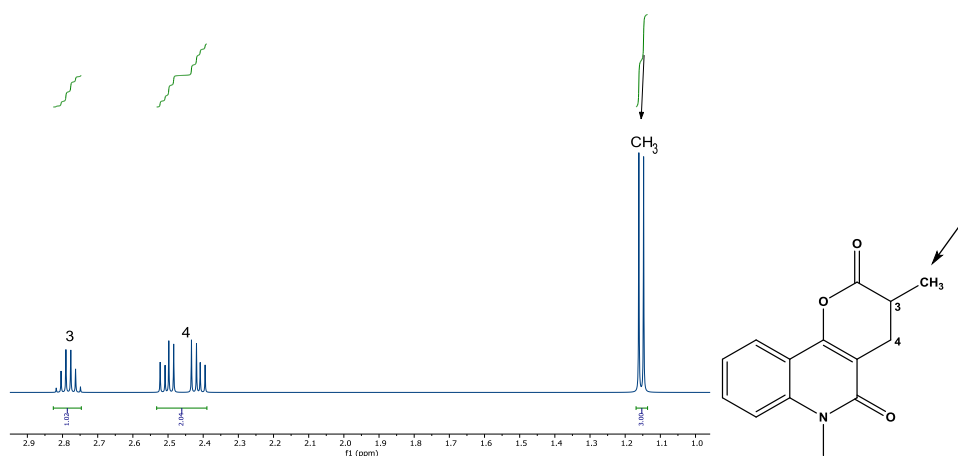


Figura 5.1.2 Espectro de RMN ^1H simulado del compuesto **7a**.

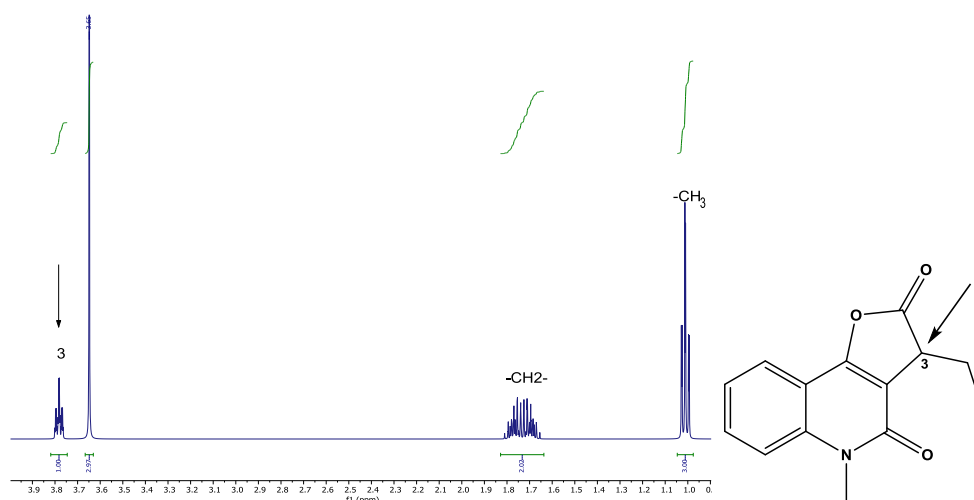


Figura 5.1.3 Espectro de RMN ^1H simulado del compuesto **8a**.

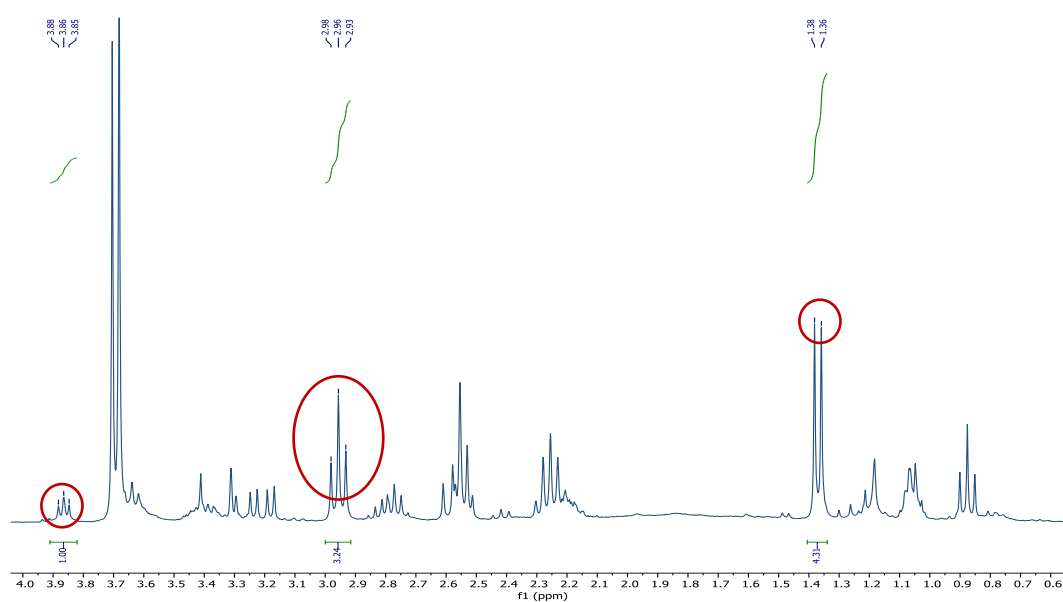


Figura 5.1.4 RMN ^1H Reacción KAM-42. Evaluación de la selectividad.

Tabla 5.1.1 Evaluación de la selectividad

Compuesto	Tipo de señal	Desplazamiento ppm	Número de H	Integración	Normalización	Distribución %
8a	Triple	3.88-3.85	1	1	1	25
7a	Doble	1.38-1.36	3	4.31	1.44	35
6a	Triple	2.98-2.93	2	3.24	1.62	40
m. p.	Múltiple	6.12-5.98	1	0	0	0

5.2. Síntesis del sustrato modelo

5.2.1. Reacción de o-alilación

En un matraz bola de 100 ml se adicionó 1.0 g de 4-hidroxi-1-metilquinolin-2(1H)-ona (**1a**) (5.7 mmol), 1.15 g de K_2CO_3 (5.7 mmol), 0.69 g de bromuro de alilo y 30 ml de acetona seca, la mezcla de reacción se llevó a reflujo con agitación constante por 16 horas. Al finalizar el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente, se añadieron 30 ml de agua destilada y se realizaron extracciones con 10 ml de acetato de etilo por triplicado. El producto obtenido (**2**) fue purificado por cromatografía en columna.

5.2.2. Transposición de Claisen

El producto (**2**) fue depositado en un tubo sellado, se adicionó tolueno seco, posteriormente se purgó el sistema y se llenó con una atmosfera de N_2 . La mezcla de reacción se llevó a reflujo del disolvente por 5 días con agitación. Una vez terminada la reacción, se dejó enfriar. Se observó la formación de un precipitado que se filtró al vacío y se lavó con 3 ml de tolueno frío por triplicado, obteniéndose el producto (**5a**).

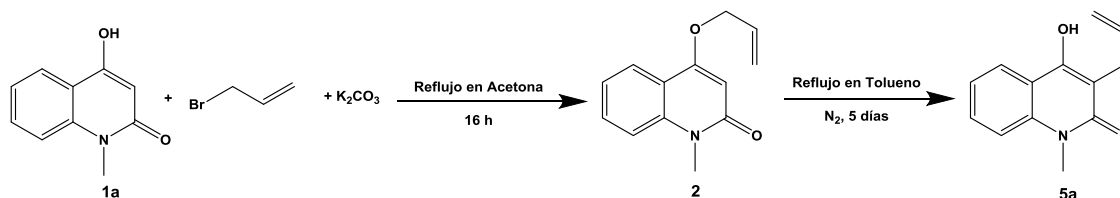
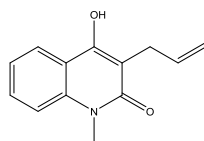


Figura 5.2.1 Esquema general de la síntesis del sustrato modelo.

3-Alil-4-hidroxi-1-metilquinolin-2(1H)-ona (5a)



Sólido amarillo pálido. Higroscópico. Rendimiento: 43%, p. f. 121-124 °C.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.04 (ddt, $J = 17.3, 10.0, 6.3$ Hz, 1H), 5.32 (dd, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 10.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.63 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (77 MHz, $CDCl_3$) δ 163.4, 157.6, 138.7, 135.7, 130.7, 123.3, 121.7, 116.8, 116.1, 113.9, 107.9, 29.8, 28.7.

EM (Dart) m/z para $C_{13}H_{14}NO_2$ $[M+1]^+$: 216.

IR: 3083 (v O-H), 1564 (v C=O), 1321 (v N-C).

5.3. Pruebas catalíticas en la reacción de ciclocarbonilación

En la celda de vidrio de un recipiente de presión de Parr se agregaron 25 mg (0.116 mmol) del sustrato modelo (**5a**), 0.02 equivalentes de un precursor de paladio, 0.02 equivalentes de un ligante fosfínico bidentado y 5 ml de disolvente. El recipiente se cerró, se acondicionó con un manómetro para medir la presión interna y se cerró el sistema. Se presurizó con una mezcla de monóxido de carbono e hidrógeno y se calentó con agitación durante 20 h.

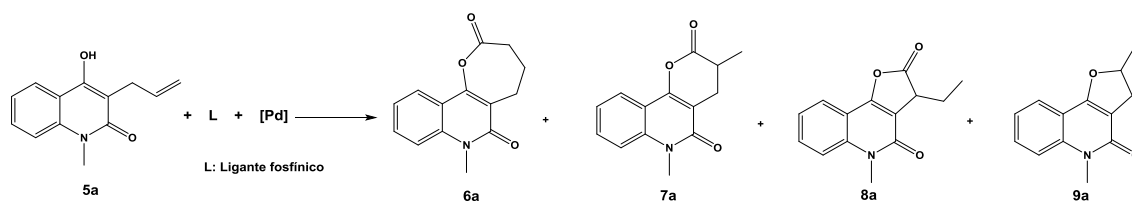


Figura 5.3.1 Reacción general de ciclocarbonilación.

5.3.1. Evaluación de la temperatura

Se pesaron 25 mg (0.116 mmol) del sustrato modelo, 0.02 equivalentes del trímero de acetato de paladio $[Pd_3(OAc)_6]$, 0.06 equivalentes de 2,4-bisdifenilfosfinbutano (dppb) y 5 ml de diclorometano (DCM). Se presurizó a 300 psi con CO. Se calentó con agitación durante 20 h a 105, 110 y 120 °C. Se evaluó la selectividad de la reacción.

5.3.2. Evaluación de la presión

Se pesaron 25 mg (0.116 mmol) del sustrato modelo, 0.02 equivalentes de $Pd_3(OAc)_6$, 0.06 equivalentes de dppb y 5 ml de DCM. Se calentó con agitación durante 20 h a 110 °C. Se presurizó a 600 psi modificando la proporción de CO e H_2 . Se evaluó la selectividad de la reacción.

5.3.3. Evaluación del precursor de paladio

Se pesaron 25 mg (0.116 mmol) del sustrato modelo, 0.02 equivalentes de un precursor de paladio, los equivalentes correspondientes del ligante dppb y 5 ml de DCM o tolueno. Se presurizó con 300 psi de CO y 300 psi de H_2 . Se calentó con agitación durante 20 h a 110 °C. Se evaluó la selectividad de la reacción.

5.3.4. Evaluación del ligante fosfínico.

Se colocaron 25 mg (0.116 mmol) del sustrato modelo, 0.02 equivalentes de tetraquis(trifenilfosfino) paladio (0) $[Pd(PPh_3)_4]$, un ligante fosfínico a elegir y 5

ml de DCM. Se presurizó con 300 psi de CO y 300 psi de H₂. Se calentó con agitación durante 20 h a 110 °C. Se evaluó la selectividad de la reacción.

5.3.5. Evaluación del disolvente

Se colocaron 25 mg (0.116 mmol) del sustrato modelo, 0.02 equivalentes de Pd(PPh₃)₄, 0.02 equivalentes de dppb y 5 ml del disolvente evaluado. Se presurizó con 300 psi de CO y 300 psi de H₂. Se calentó con agitación durante 20 h a 110 °C. Se evaluó la selectividad de la reacción.

5.4. Síntesis de piranoquinolonas

Se pesaron 9.3 mmol de la anilina correspondiente, 2.99 g (18.6 mmol) de malonato de dietilo y 15 ml de difenil éter en un matraz bola de 100 ml. En una mantilla de calentamiento y con agitación constante se llevó a reflujo, utilizando un sistema de destilación, durante 2h. Pasado el tiempo, se dejó enfriar hasta aproximadamente 100 °C y se agregaron 15 ml de dioxano, la mezcla se dejó reposar por 12 h. Se formó un precipitado que se filtró al vacío y se lavó con 10 ml de dioxano y 5 ml de éter dietílico.

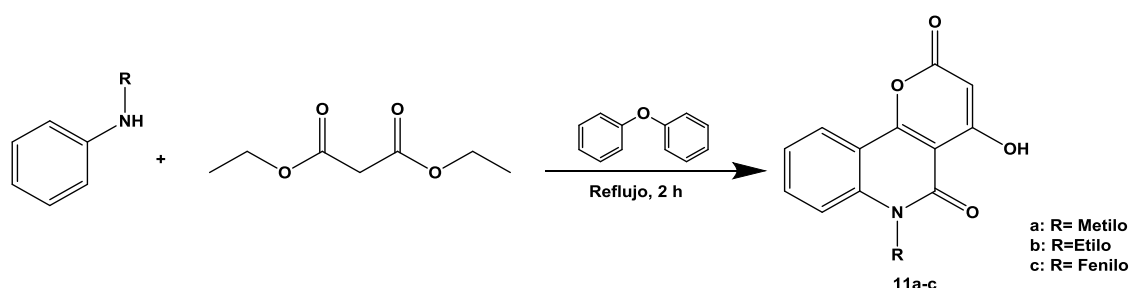
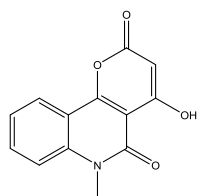


Figura 5.4.1 Síntesis general de piranoquinolonas.

4-Hidroxi-6-metil-2H-pirano[3,2-c]quinol-2,5(6H)-diona (11a)



Sólido amarillo. Rendimiento: 68 %, p. f. 187-192 °C.

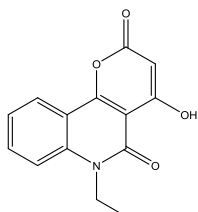
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 13.18 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 18.2, 8.5 Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 3.83 (s, 3H).

¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 168.9, 161.6, 161.4, 138.8, 134.2, 130.9, 124.6, 124.2, 115.1, 113.8, 98.6, 90.6, 29.3.

EM(Dart) m/z C₁₃H₁₀NO₄ [M+1]⁺: 244.

IR (Pastilla, cm^{-1}): 1738 (ν O-C=O), 1666 (ν N-C=O), 1293-1112 (ν O-C), 1324 (ν N-C).

4-hidroxi-6-etil-2H-pirano[3,2-c]quinol-2,5(6H)-diona (11b)



Sólido amarillo-naranja. Rendimiento: 65%, p. f. 185-186 °C.

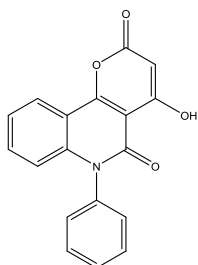
$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 13.23 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.79 (ddd, $J = 8.7, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 169, 162.7, 161.5, 159.4, 138, 134.1, 125.1, 124, 114.9, 114.1, 100.1, 90.9, 37.6, 12.7.

EM (Dart) m/z $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ $[\text{M}+1]^+$: 258.

IR (Pastilla, cm^{-1}): 1737 (ν O-C=O), 1676 (ν N-C=O), 1303-1115 (ν O-C), 1349 (ν N-C).

4-Hidroxi-6-fenil-2H-pirano[3,2-c]quinol-2,5(6H)-diona (11c)



Sólido amarillo oscuro. Rendimiento: 40%, p. f. 246-250 °C.

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 12.84 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 2H), 7.67 – 7.64 (m, 1H), 7.59 (ddd, $J = 8.7, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 163.3, 161.4, 160.3, 140, 135.3, 133.8, 130.6, 130.1, 128.6, 124.6, 124.5, 116.9, 113.8, 100.3, 91.2.

EM (Dart) m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ $[\text{M}+1]^+$: 306.

IR (Pastilla, cm^{-1}): 1736 (ν O-C=O), 1670 (ν N-C=O), 1286-1097 (ν O-C), 1315 (ν N-C).

5.4.1. Reacción de o-alilación

En un matraz bola de 100 ml se colocaron 1.2 mmol de la piranoquinolona correspondiente (**7a-c**), 0.613 g de K_2CO_3 (3.0 mmol), 0.218 g de bromuro de alilo (1.82 mmol) y 7 ml de dimetilformamida (DMF) anhidra, la mezcla de reacción se llevó a 60 °C con agitación constante por 16 horas. Se añadieron

30 ml de agua destilada y se extrajo con 10 ml de acetato de etilo por triplicado. La fase orgánica se lavó con 10 ml de agua para retirar los residuos de DMF. El producto obtenido fue purificado por cromatografía en columna. Y posteriormente se realizó la reacción de transposición de Claisen.

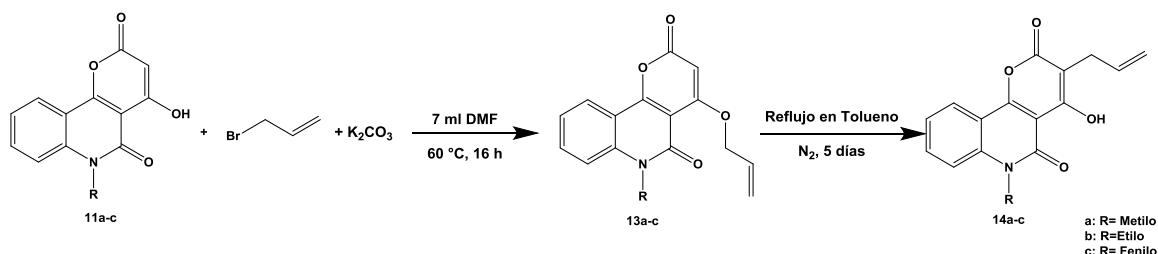
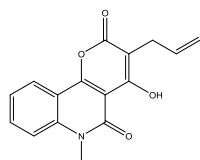


Figura 5.4.2 Reacción de O-alilación y transposición sobre piranoquinolonas.

3-Alil-4-hidroxi-6-metil-2H-pirano[3,2-c]quinol-2,5(6H)-diona (14a)



Sólido amarillo. Rendimiento: 11%, p. f. 103-106 °C.

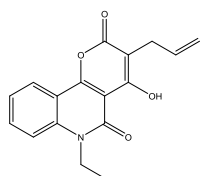
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.44 (ddd, J = 10.6, 2.6, 1.4 Hz, 1H), 4.71 (dt, J = 5.0, 1.5 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 168.6, 160.9, 159.8, 157.7, 140.1, 133.8, 130.4, 124.8, 122.8, 119.6, 114.4, 112.9, 103.2, 90.2, 70.4, 29.5.

EM (Dart) m/z calculada para C₁₆H₁₄NO₄ [M+1]⁺: 284.09228, encontrada: 284.09221.

IR (Pastilla, cm⁻¹): 1719 (ν O-C=O), 1680 (ν N-C=O), 1232-1127 (ν O-C), 1325 (ν N-C).

3-Alil-4-hidroxi-6-etil-2H-pirano[3,2-c]quinol-2,5(6H)-diona (14b)



Sólido amarillo. Rendimiento: 39%, p. f. 124-126 °C.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 13.26 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.7, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.1, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 5.97 (ddt, J = 17.1, 10.0, 6.4 Hz, 1H), 5.19 (dc, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 5.05 (dc, J = 10.1, 1.5 Hz, 1H), 4.43 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 3.32 (dt, J = 6.3, 1.5 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 164.2, 162.8, 162.1, 157.5, 137.6, 134.3, 133.6, 124.9, 123.9, 115.6, 114.8, 114.2, 102.4, 100.3, 37.7, 30.9, 12.8.

EM (Dart) m/z calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ $[\text{M}+1]^+$: 298.10793, encontrada: 298.10703.

IR (Pastilla, cm^{-1}): 1710 (v O-C=O), 1671 (v N-C=O), 1312-1114 (v O-C), 1344 (v N-C).

5.5. Síntesis de quinolonas

La síntesis de las quinolonas se realizó en 2 pasos.

Paso 1. Se agregaron cantidades equimolares de la anilina correspondiente y del ácido de Meldrum en un matraz tipo Schlenk, la mezcla de reacción se agitó durante una hora a 85°C , en ausencia de disolvente. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina.

Al término de la reacción se agregó 50 mL de una disolución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO_3) sobre la mezcla de reacción, se agitó durante 30 min, posteriormente se realizaron 3 extracciones con 15 mL de acetato de etilo (AcOEt), la fase acuosa se acidificó hasta pH 4, a continuación, se realizaron nuevamente 3 extracciones con AcOEt y finalmente se evaporó el disolvente. Los ácidos propanoicos (**10e-i**) fueron observados en RMN ^1H .

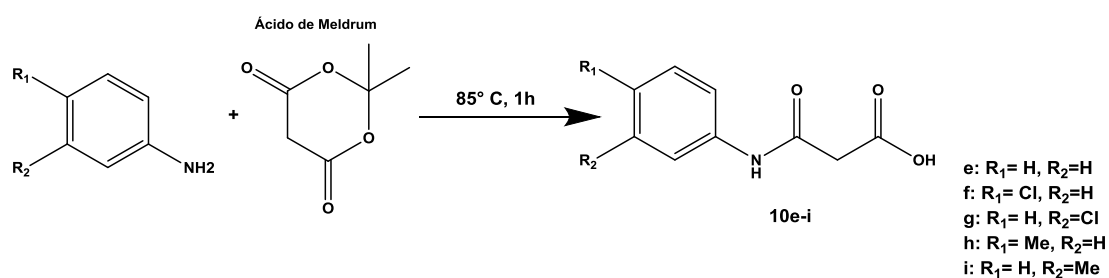


Figura 5.5.1 Síntesis de quinolonas, paso 1.

Paso 2:

Se hicieron reaccionar 5 equivalentes en masa del reactivo de Eaton con los productos **10e-i** a 80°C durante 2 h sin disolvente. Se dejó enfriar y posteriormente se adicionó una mezcla de agua y hielo hasta obtener un precipitado, éste se filtró al vacío y se lavó con 5 mL de agua destilada, 5 mL de AcOEt y 5 mL de acetona. Se obtuvieron los compuestos **1e-i** puros que se

caracterizaron por espectroscopía de IR, espectrometría de masas y punto de fusión.

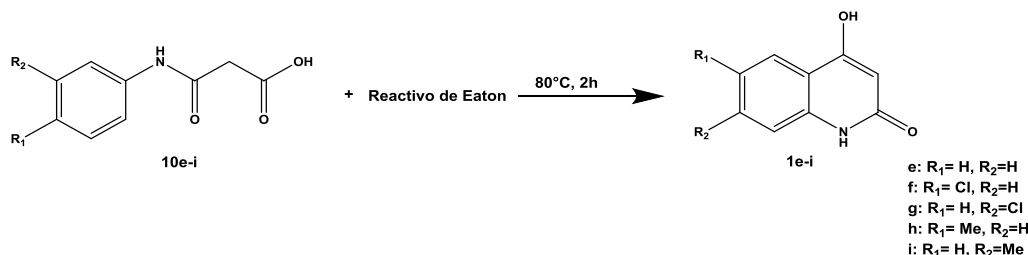
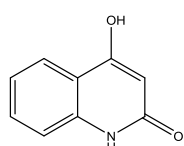


Figura 5.5.2 Síntesis de quinolonas, paso 2.

4-Hidroxi-quinol-2(1H)-ona (1e)

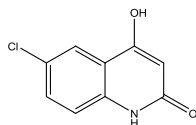


Sólido amarillo pálido. Rendimiento: 79%, p. f. >300 °C.

EM (Dart) m/z C₉H₈NO₂ [M+1]⁺: 162.

IR (ATR, cm⁻¹): 1675 (ν C=O), 3280, 1638 (ν N-H), 1329 (ν N-C).

6-Cloro-4-hidroxiquinol-2(1H)-ona (1f)

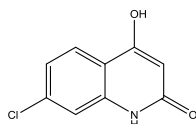


Sólido amarillo. Rendimiento: 76%, p. f. 228-230 °C

EM (Dart) m/z C₉H₇ClNO₂ [M+1]⁺: 196.

IR (ATR, cm⁻¹): 1667 (ν C=O), 2941, 1621 (ν N-H), 1315 (ν N-C).

7-Cloro-4-hidroxiquinol-2(1H)-ona (1g)

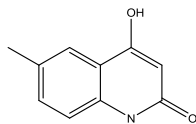


Sólido amarillo. Rendimiento: 68%, p. d. 262 °C.

EM (Dart) m/z C₉H₇ClNO₂ [M+1]⁺: 196.

IR (ATR, cm⁻¹): 1662 (ν C=O), 2938, 1631 (ν N-H), 1311 (ν N-C).

4-Hidroxi-6-metilquinol-2(1H)-ona (1h)

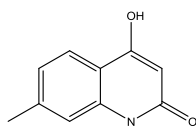


Sólido amarillo pálido. Rendimiento: 51%, p. d. 270 °C.

EM (Dart) m/z C₁₀H₁₀NO₂ [M+1]⁺: 176.

IR (Pastilla, cm⁻¹): 1637 (ν C=O), 2852, 1618 (ν N-H), 1316 (ν N-C).

4-Hidroxi-7-metilquinol-2(1H)-ona (1i)



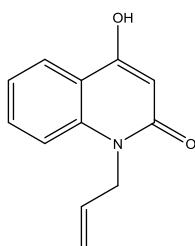
Sólido amarillo. Rendimiento: 46%, p. d. 208 °C.

EM (Dart) m/z $C_{10}H_{10}NO_2$ $[M+1]^+$: 176.

IR (ATR, cm^{-1}): 1629 (ν C=O), 2954, 1583 (ν N-H), 1312 (ν N-C).

Las quinolonas obtenidas se o-alilaron y transpusieron del mismo modo que el sustrato modelo (Figura 5.2.1, pág. 21).

1-Alil-4-hidroxiquinol-2(1H)-ona (18e)



Sólido incoloro. Rendimiento: 17%, p. f. 195-198 °C.

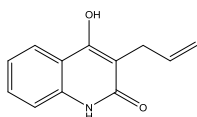
1H RMN (500 MHz, Acetona- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 7.91 (ddd, J = 8.1, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.3, 1.2, 0.5 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.19 (ddt, J = 17.3, 10.6, 5.2 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.56 (dc, J = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 5.36 (dt, J = 10.6, 1.5 Hz, 1H), 4.77 (dt, J = 5.3, 1.6 Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, Acetona) δ 164.4, 163.5, 140, 133.5, 131.9, 123.6, 122.4, 118.5, 116.3, 116.1, 98.4, 70.

EM (Dart) m/z para $C_{12}H_{12}NO_2$ $[M+1]^+$: 202.

IR (ATR, cm^{-1}): 1644 (ν N-C=O), 1109 (ν O-C), 1357 (ν N-C).

3-Alil-4-hidroxiquinol-2(1H)-ona (5e)

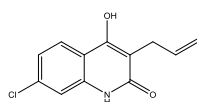


Sólido amarillo pálido. Rendimiento: 15%, p. f. 168-169 °C

EM (Dart) m/z calculada para $C_{12}H_{12}NO_2$ $[M+1]^+$: 202.08680, encontrada: 202.08649.

IR (Pastilla, cm^{-1}): 1623 (ν C=O), 2941, 1601 (ν N-H), 1325 (ν N-C).

3-Alil-7-cloro-4-hidroxiquinol-2(1H)-ona (5g)

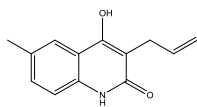


Sólido amarillo. Rendimiento: 4%, p. f. 150-153

EM (Dart) m/z calculada para $C_{12}H_{11}ClNO_2$ $[M+1]^+$: 236.04783, encontrada: 236.04674.

IR (Pastilla, cm^{-1}): 1623 (ν C=O), 2941, 1601 (ν N-H), 1325 (ν N-C).

3-Alil-4-hidroxi-6-metilquinol-2(1H)-ona (5h)

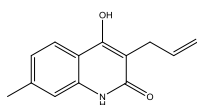


Sólido rojo. Rendimiento: 6%, p. f. 155-156 °C.

EM (Dart) m/z calculada para $C_{13}H_{14}NO_2$ $[M+1]^+$: 216.10245, encontrada: 216.10224.

IR (Pastilla, cm^{-1}): 1642 (ν C=O), 2949, 1618 (ν N-H), 1328 (ν N-C).

3-Alil-4-hidroxi-7-metilquinol-2(1H)-ona (5i)



Sólido rosa oscuro. Rendimiento: 6%, p. f. 163-167 °C.

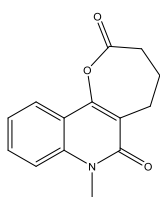
EM (Dart) m/z calculada para $C_{13}H_{14}NO_2$ $[M+1]^+$: 216.10245, encontrada: 216.10170.

IR (ATR, cm^{-1}): 1626 (ν -C=O) 3053, 1588 (ν N-H) 1328 (ν N-C).

5.6. Obtención de pirano y oxepinoquinolonas

En la celda de vidrio del recipiente de presión, se colocaron 25 mg (0.116 mmol) de **5**, 2.7 mg (2.36×10^{-3} mmol) de $Pd(PPh_3)_4$, 1 mg (2.36×10^{-3} mmol) de dppb, 4.5 ml de acetonitrilo (ACN) y 0.5 ml de DCM. Se presurizó con 300 psi de CO y 300 psi de H_2 . Se calentó con agitación durante 20 h a 110 °C.

7-Metil-3,4,5,7-tetrahidrooxepino[3,2-c]quinol-2,6-diona (6a)



Sólido amarillo pálido. Rendimiento aislado: 89%, p. f. 133-138 °C.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.63 (ddd, $J = 8.7, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J = 8.1, 7.2, 1.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.33 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H).

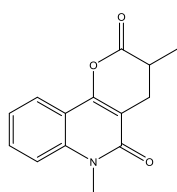
^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 169.9, 162.4, 154.3, 138.8, 131.4, 123.2, 122.5, 117.4, 115.3, 114.2, 77.3, 77, 76.8, 32.3, 30.2, 26.7, 21.4.

EM (Dart) m/z calculada para $C_{14}H_{14}NO_3$ $[M+1]^+$: 244.09737, encontrada: 244.09740.

IR (ATR, cm^{-1}): 1708 (ν O-C=O), 1628 (ν N-C=O), 1329 (ν N-C).

En la celda de vidrio del recipiente de presión, se colocaron 25 mg (0.116 mmol) de **1**, 2.7 mg (2.36×10^{-3} mmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 0.9 mg (2.36×10^{-3} mmol) de 2,4-bisdifenilfosfinbutano (dppp), 5 ml de DCM. Se presurizó con 300 psi de CO y 300 psi de H_2 . Se calentó con agitación durante 20 h a 110 °C

3,6-Dimetil-4,6-dihidro-2H-pirano[3,2-c]quinol-2,5(3H)-diona (**7a**)



Sólido incoloro. Obtenido con una selectividad del 57 % p. f 139-141 °C.

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.99 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.60 (ddd, $J = 8.6, 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.93 – 2.86 (m, 1H), 2.79 – 2.70 (m, 2H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

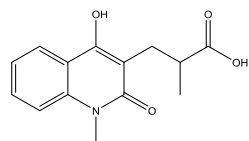
$^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 178.3, 163.2, 157.3, 138.9, 130.9, 123.6, 121.7, 116.5, 114.8, 109.3, 38, 29.6, 28.1, 16.9.

EM (Dart) m/z calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M}+1]^+$: 244.09737, encontrada: 244.09731.

IR (Pastilla, cm^{-1}): 1688 (v $\text{O}-\underline{\text{C}}=\underline{\text{O}}$), 1631 (v $\text{N}-\underline{\text{C}}=\underline{\text{O}}$), 1326 (v N-C).

Al intentar obtener el monocristal del compuesto **1-c6** por recristalización de etanol, se obtuvo el producto de hidrólisis.

Ácido 3-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-2H-quinol-3-il)-2-metilpropanoico (**7'a**)

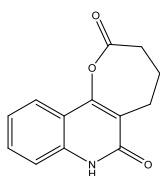


Sólido incoloro.

EM (Dart) m/z calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ $[\text{M}+1]^+$: 262.10793, encontrada: 262.10789.

En la celda de vidrio del recipiente de presión, se colocaron 0.116 mmol del sustrato correspondiente, 5.4 mg (4.65×10^{-3} mmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1.9 mg (4.65×10^{-3} mmol) de dppb, 5 ml de ACN. Se presurizó con 300 psi de CO y 300 psi de H_2 . Se calentó con agitación durante 20 h a 110 °C.

3,4,5,7-Tetrahidrooxepino[3,2-c]quinol-2,6-diona (6e)



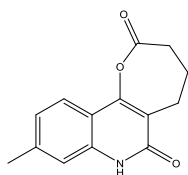
Sólido amarillo pálido. Rendimiento aislado: 90%,

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 11.37 (s, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 8.4, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.69 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 2.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.78 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 174.6, 167.5, 159.9, 142.6, 135.7, 126.9, 122.4, 120.5, 119.1, 36.9, 34.3, 31.5, 25.2.

EM (Dart) *m/z* calculada para C₁₃H₁₂NO₃ [M+1]⁺: 230.08172, encontrada: 230.08149.

9-Metil-3,4,5,7-tetrahidrooxepino[3,2-c]quinol-2,6-diona (6i)



Sólido amarillo pálido.

EM (Dart) *m/z* calculada para C₁₄H₁₄NO₃ [M+1]⁺: 244.09737, encontrada: 244.09791.

6. Discusión de resultados

6.1. Síntesis del sustrato modelo

Para obtener un sustrato susceptible a sufrir una reacción de carbonilación intramolecular fue necesario alilar la posición 3 de la 4-hidroxi-1-metilquinolin-2(1H)-ona (**1a**) adquirida comercialmente, para ello se siguió una ruta en dos pasos: reacción de Williamson y una transposición de Claisen (Figura 6.1.1).

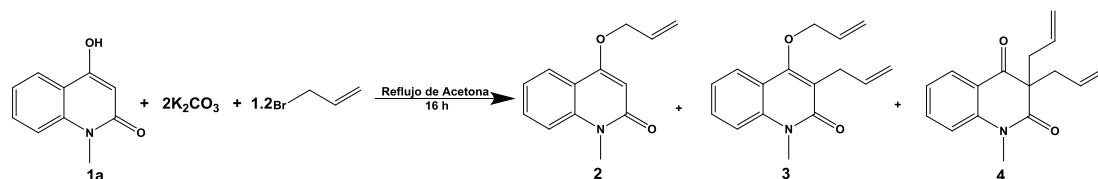


Figura 6.1.1 Reacción de Williamson sobre 4-Hidroxi-1-metilquinolin-2(1H)-ona (**1a**).

En el grupo de investigación se realizó la alilación de compuestos derivados de la 4-hidroxycumarina, que son análogos al sistema propuesto en este trabajo, por ello se partió de las condiciones optimizadas para esos compuestos. Los resultados se resumen en la Tabla 6.1.1.

Bajo dichas condiciones se obtuvo el producto (**2**) en un rendimiento del 12% (entrada 1), además en RMN 1H se identificaron los compuestos (**3**) y (**4**), que se obtuvieron en mayor proporción. Por lo anterior se decidió optimizar la reacción.

En la literatura se encontró que la reacción podía ocurrir en DMF a $80\text{ }^\circ\text{C}$,³⁹ pero bajo las condiciones descritas no se logró obtener el compuesto deseado (**2**) (entrada 2).

Tabla 6.1.1 Optimización de la reacción de Williamson.

Entrada	Eq de Bromuro de alilo	Eq K_2CO_3	Disolvente	% Rendimiento
1	1.2	2	Acetona	12
2	1	2	DMF	-
3	1	1	AcOEt	14
4	1	1	Acetona	30
5	1	1	Acetona seca	43

Se observó que a diferencia de la 4-hidroxycumarina, el sustrato utilizado en este caso (**1a**), es poco soluble en acetona, por lo que se decidió cambiar el disolvente de la reacción por acetato de etilo, observándose una mayor solubilidad. También se cambió la cantidad de base (K_2CO_3) y de bromuro de alilo, a 1.0 eq., a pesar de estos cambios el rendimiento de la reacción no aumento considerablemente (entrada 3).

Se probó nuevamente con acetona utilizando cantidades equimolares de los reactivos utilizados y se obtuvo un rendimiento de 30% (entrada 4). Para evitar la influencia de la humedad en la reacción se decidió secar la acetona, con esto se obtuvo un rendimiento de 43% (entrada 5). El compuesto *o*-alilado (**2**) fue purificado por cromatografía en columna. Se observó que la polaridad de este compuesto es mucho mayor que la de los productos (**3**) y (**4**), esto facilitó la purificación. Posteriormente, se realizó una reacción de transposición de Claisen utilizando tolueno seco. Se obtuvo un precipitado amarillo pálido que se filtró al vacío y se lavó con tolueno. El compuesto (**5a**) se aisló en un rendimiento del 98%.

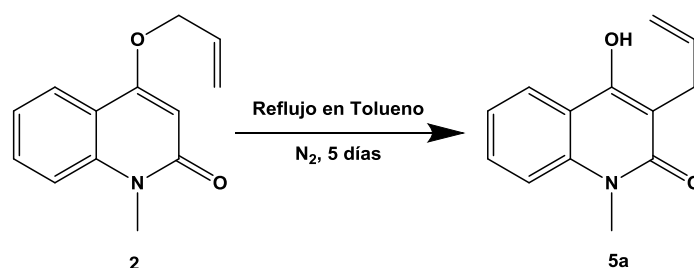


Figura 6.1.2 Transposición de Claisen.

6.2. Pruebas catalíticas

En el grupo de investigación se encontró que para el sistema cumarínico, las condiciones óptimas para obtener selectivamente la lactona de 7 miembros en la reacción de ciclocarbonilación son: $Pd_3(OAc)_6$ como precursor de paladio, difenilfosfinobutano (dppb) como ligante, diclorometano (DCM) como disolvente y 300 psi de CO .⁴⁰

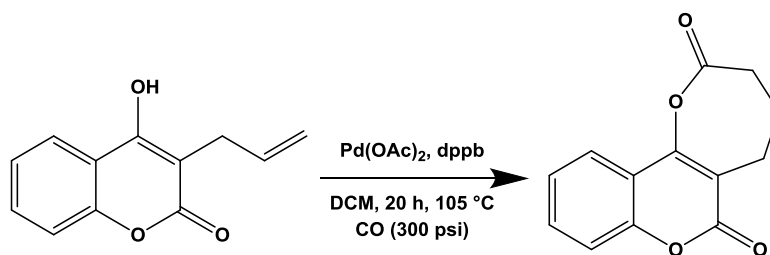


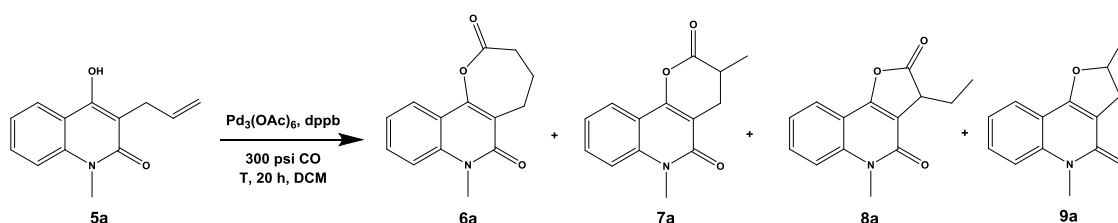
Figura 6.2.1 Ciclocarbonilación de 3-Alil-4-hidroxycumarina.

Por ello, las condiciones anteriores fueron las primeras en ser probadas. Sin embargo, la conversión de la reacción fue baja. Por lo tanto, se procedió a optimizar la reacción por medio de experimentos en donde se cambian las siguientes variables: Temperatura, presión, precursor de paladio, ligante y disolvente de reacción.

6.2.1. Evaluación de la temperatura

Se mantuvo constante la presión, precursor de paladio, ligante y disolvente. Al trabajar a una temperatura de 120 °C, se observó la formación del producto de ciclación interna (**9a**), y no ocurrió la carbonilación del sustrato, se probó la reacción a 110 °C y a esta temperatura se logró evitar la formación del subproducto (**9a**) (entrada 3). Por lo anterior, la temperatura de reacción se fijó en 110 °C. Los resultados se muestran en Tabla 6.2.1

Tabla 6.2.1 Evaluación de la temperatura de reacción



Entrada ^a	Temperatura °C	Conversión ^b %	Selectividad ^b 6a/7a/8a/9a
1	105	37	37/0/0/0
2	120	85	34/18/0/48
3	110	42	28/33/39/0

^aCondiciones de reacción: 0.116 mmol **5**, 2.0% Pd₃(OAc)₆, 6.0% dppb, 300 psi CO, 20 h. ^bConversión y selectividad obtenida por RMN ¹H.

6.2.2. Evaluación de la presión

Para obtener una conversión mayor, se decidió aumentar la presión del sistema a 600 psi, los resultados se resumen en la Tabla 6.2.2. Con esto, no se observaron cambios significativos en la conversión (entrada 1), además el compuesto (**9a**) continuó apareciendo. Al adicionar hidrógeno en la reacción se alcanzó una conversión completa del sustrato modelo (**5a**) (entrada 2) y al utilizar una mezcla de CO/H₂ 1:1 se logró mejorar la selectividad hacia el producto (**7a**) (54%) (entrada 3). Se observó que al tener mayores concentraciones de H₂ se favorece la formación de los productos (**7a**) y (**8a**). Este comportamiento se asocia principalmente a la presencia de una especie hidruro de paladio, la cual puede isomerizar la doble ligadura permitiendo así la obtención de los diferentes regioisómeros. Por lo anterior la presión se fijó en 600 psi, CO/H₂ 1:1.

Tabla 6.2.2 Evaluación de la presión de reacción.

Entrada ^a	Presión psi H ₂ /CO	Conversión ^b %	Selectividad ^b 6a/7a/8a/9a
1	0/600	58	62/16/0/22
2	100/500	100	24/48/28/0
3	300/300	100	16/54/30/0
4	400/200	100	28/32/40/0

^aCondiciones de reacción: 0.116 mmol **5**, 2.0% Pd₃(OAc)₆, 6.0% dppb, 600 psi, 20 h, 110 °C, 5 ml DCM. ^bConversión y selectividad obtenida por RMN ¹H.

6.2.3. Evaluación del precursor de paladio

Una vez fijada la temperatura y la presión de reacción, se probaron diferentes precursores de paladio. Se utilizaron sales de paladio (II) y compuestos de paladio (0). Los resultados de estos experimentos se muestran en la Tabla 6.2.3

Con el trímero de acetato de paladio [Pd₃(OAc)₆] se favoreció el producto (**7a**) (entrada 1), con yoduro de paladio [PdI₂] el (**6a**) y con el cloruro de bis(benzonitril)paladio (II) [PdCl₂(BzCN)] se obtuvo en mayor proporción los productos (**7a**) y (**8a**) (entradas 2 y 4).

El precursor menos selectivo fue tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) [Pd₃(dba)₆] generando una proporción similar para cada ciclo (entrada 3). Y

finalmente, con tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) [Pd(PPh₃)₄] (entrada 5) se encontró una selectividad de 60% para el ciclo de siete átomos (**6a**).

Se eligió Pd(PPh₃)₄ como precursor catalítico para continuar con la optimización de la reacción.

Tabla 6.2.3 Evaluación del precursor de paladio.

Entrada ^a	Precursor de paladio	Conversión ^b %	Selectividad ^b 6a/7a/8a
1 ^c	Pd ₃ (OAc) ₆	100	16/54/30
2 ^d	PdI ₂	100	47/27/26
3 ^c	Pd ₃ (dba) ₆	100	37/37/26
4 ^d	PdCl ₂ (BzCN) ₂	100	11/42/47
5 ^d	Pd(PPh ₃) ₄	100	60/16/24

^aCondiciones de reacción: 0.116 mmol **5**, 2.0% [Pd], 300 psi CO, 300 psi H₂, 20 h, 110 °C, 5 ml DCM. ^bConversión y selectividad obtenida por RMN ¹H. ^c6.0% dppb. ^d2.0% dppb.

6.2.4. Evaluación del ligante fosfínico

Se utilizaron una serie de ligantes fosfínicos monodentados y bidentados con la finalidad de estudiar la influencia de estos en la reacción propuesta, Figura 6.2.2.

Se observó que con los ligantes monodentados triciclohexilfosfina y tri(p-tolil)fosfina se favoreció la formación de (**9a**) (entrada 1 y 3), mientras que con el ligante P(furil)₃ y el P(o-anisil)₃ la reacción no procede (entradas 2 y 4). Utilizando trifenilfosfina la regioselectividad de la reacción se dirige a la lactona (**6a**).

Tabla 6.2.4 Evaluación del ligante fosfínico, ligantes monodentados.

Entrada ^a	Ligante fosfínico	Conversión ^b %	Selectividad ^b 6a/7a/8a/9a
1	P(cy) ₃	76	20/15/13/52
2	P(furil) ₃	0	-
3	P(p-Tolil) ₃	100	25/16/7/52
4	P(o-Anisil) ₃	100	-
5	PPh ₃	100	44/32/24/0

^aCondiciones de reacción: 0.116 mmol **5**, 2.0% Pd(PPh₃)₄, 5.0% Ligante fosfínico, 300 psi CO, 300 psi H₂, 20 h, 110 °C, ,5 ml DCM. ^bConversión y selectividad obtenida por RMN ¹H.

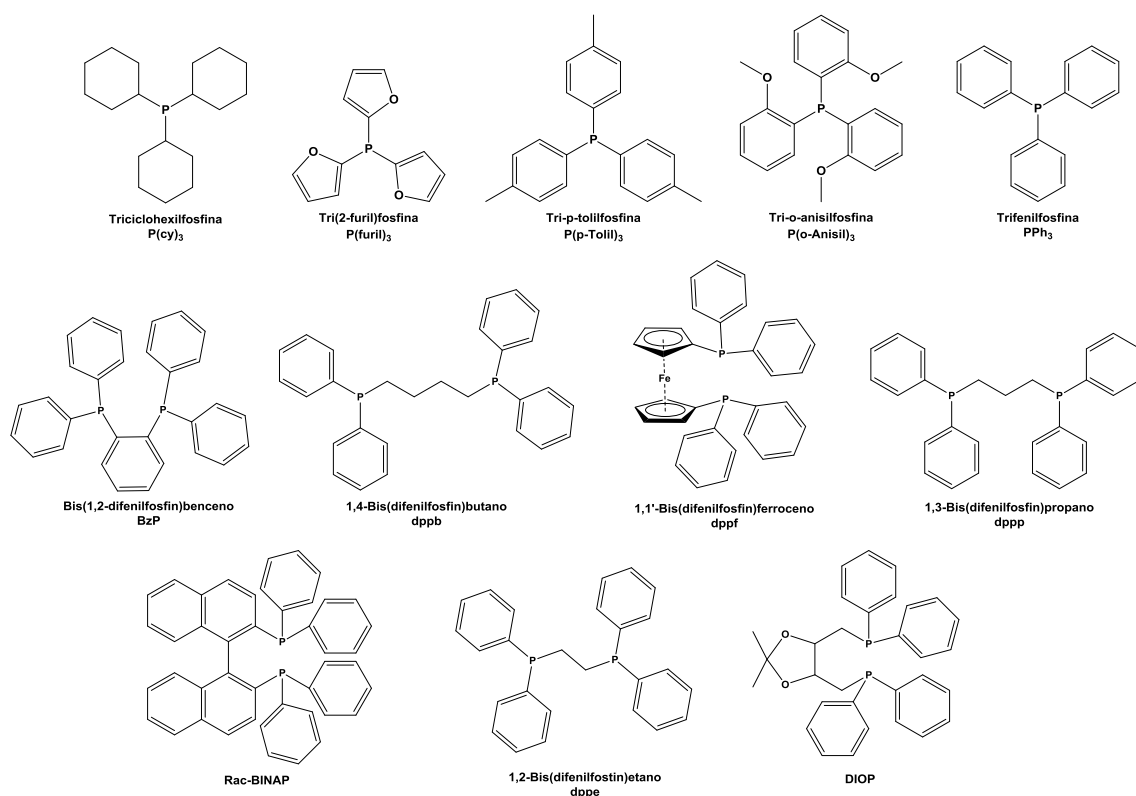


Figura 6.2.2 Ligantes fosfínicos utilizados.

Por otro lado, los resultados de los experimentos con ligantes bidentados se presentan en la Tabla 6.2.5. Se observó que cuando el ángulo de mordida es menor a 90°, como en el caso del BzP (82°) y el dppe (83°), la reacción no ocurre (entradas 1 y 6). Esto puede deberse a la formación de especies catalíticas estables que no permiten la generación de otras especies para continuar el ciclo catalítico.

Cuando el ángulo de mordida es casi recto, como en el dppp (92°) o BINAP (93°), se favorece el ciclo de seis átomos (**7a**) (entradas 4 y 5). Y cuando es más cercana a 100°, dppf (99°) y DIOP (100°), la selectividad se pierde nuevamente (entradas 3 y 7).

El ligante con el que se obtuvo la mejor selectividad fue el dppb, logrando un 60% hacia el ciclo de siete átomos (**6a**), que, aunque tiene un ángulo de mordida similar al dppf y al DIOP, es más flexible.

Tabla 6.2.5 Evaluación del ligante fosfínico, ligantes bidentados.

Entrada ^a	Ligante fosfínico	Ángulo de mordida ⁴¹ (°)	Conversión ^b %	Selectividad ^b 6a/7a/8a/9a
1	BzP	82	0	-
2	Dppb	97	100	60/16/24/0
3	Dppf	99	100	22/37/41/0
4	Dppp	92	100	20/57/23/0
5	Rac-Binap	93	100	37/52/11/0
6	Dppe	83	0	-
7	DIOP	100	100	37/32/28/3

^aCondiciones de reacción: 0.116 mmol **5**, 2 % Pd(PPh₃)₄, 2 % L, 300 psi CO, 300 psi H₂, 20 h, 110 °C, 5 ml DCM. ^bConversión y selectividad obtenida por RMN ¹H.

6.2.5. Evaluación del disolvente

Hasta este momento se ha optimizado la temperatura, la presión, el precursor de Pd y el ligante para la obtención de un sólo producto de carbonilación, pero la selectividad continúa moderada hacia la lactona de mayor tamaño (**6a**) (60%). A continuación, se exploran diferentes disolventes esperando mejorar el comportamiento catalítico. Los resultados de los experimentos se muestran en la Tabla 6.2.6.

Cuando se utilizó tolueno como disolvente no se obtuvo el producto de reacción (entrada 2). Al utilizar disolventes clorados como el DCM y DCE la conversión fue del 100%, y la selectividad fue preferente hacia el producto (**6a**) en el caso del DCM mientras que con DCE hacia el producto (**7a**) (entradas 1 y 3). Este comportamiento se asocia principalmente a la diferencia en puntos de ebullición de estos disolventes.

El uso de disolventes coordinantes como el THF disminuyó considerablemente la conversión (20%, entrada 4), pero se logró una selectividad del 100% hacia la lactona de siete miembros (**6a**), el incremento del tiempo de reacción a 48 h arrojó una conversión completa, 100% (entrada 5); y una fina selectividad hacia el producto (**6a**). El uso de acetonitrilo (ACN) generó un decaimiento de la conversión (entrada 6). En el caso de la 2-butanona como disolvente se alcanzó una selectividad de 80 % para la lactona de seis miembros (**7a**) pero con baja conversión (entrada 7).

El ACN coordina tan fuertemente al paladio que no permite que la reacción ocurra, a pesar de ello, al adicionar DCM a la mezcla de reacción en una proporción de 1:9, la reacción procede y se obtiene una selectividad del 100% hacia el producto (**6a**) con una conversión completa (entrada 8). En las condiciones inversas la selectividad se pierde totalmente (entrada 9).

Tabla 6.2.6 Evaluación del disolvente.

Entrada ^a	Disolvente	Conversión ^b %	Selectividad ^b 6a/7a/8a
1	DCM	100	60/16/24
2	Tolueno	0	-
3	DCE	100	28/44/28
4	THF	20	100/0/0
5	THF ^c	100	100/0/0
6	ACN	0	-
7	2-butanona	35	20/80/0
8	ACN/DCM 4.5:0.5	100	100/0/0
9	ACN/DCM 0.5:4.5	100	32/43/24

^aCondiciones de reacción: 0.116 mmol **5**, 2.0% Pd(PPh₃)₄, 2.0% dppb, 300 psi CO, 300 psi H₂, 20 h, 110 °C, 5 ml disolvente. ^bConversión y selectividad obtenida por RMN ¹H. ^c48 horas de reacción.

Una vez optimizadas todas las variables se intentó modificar nuevamente el precursor de paladio ya que el Pd(PPh₃)₄ es un compuesto sensible a la humedad, la luz, y la temperatura. Los resultados se muestran en la Tabla 6.2.7.

Tabla 6.2.7 Comparación de precursores de Paladio bajo condiciones optimizadas.

Entrada ^a	[Pd]	Conversión ^b	Selectividad ^b 6a/7a/8a
1	Pd(PPh ₃) ₄	100	100/0/0
2	Pd ₃ (OAc) ₆ ^c	34	84/16/0
3	PdI ₂	100	25/38/37

^aCondiciones de reacción: 0.116 mmol **5**, 2.0% [Pd], 2.0% dppb, 300 psi CO, 300 psi H₂, 20 h, 110 °C, 4.5 ml ACN, 0.5 ml DCM. ^bConversión y selectividad obtenida por RMN ¹H. ^c6.0% dppb.

Se utilizaron sales de paladio (II) como acetato de paladio (entrada 1), en este caso se observó una selectividad del 84% para (**6a**), pero la conversión fue baja, por otro lado, con yoduro de paladio (entrada 2) aunque la conversión fue completa, se pierde la selectividad de la reacción de ciclocarbonilación.

Para obtener selectivamente el compuesto (**6a**) en la reacción de ciclocarbonilación de 3-alil-4-hidroxi-1-metilquinolona se encontró que las condiciones óptimas son: 600 psi (CO/H₂, 1:1), 110 °C, 2.0% Pd(PPh₃)₄, 2.0% dppb, en acetonitrilo/diclorometano (9:1) por 20 h.

6.3. Síntesis de piranoquinolonas

Una vez optimizadas las condiciones para la reacción de ciclocarbonilación, se buscó sintetizar una familia de compuestos derivados del sustrato modelo para hacer la generalización de la reacción.

Para la generalización se planteó la síntesis de 3 compuestos (Figura 6.3.1) en los que se cambia el sustituyente en la posición 1 del compuesto **5a** para averiguar cómo afecta el sustituyente en la regioselectividad de la reacción de ciclocarbonilación desarrollada.

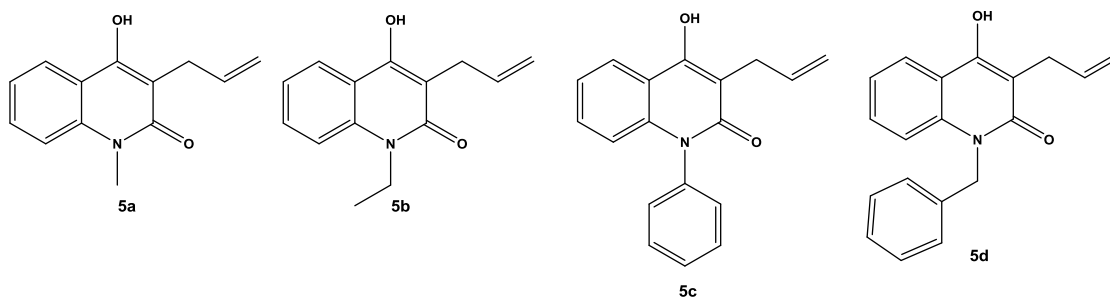


Figura 6.3.1 Quinolonas objetivo.

Para la síntesis de los sustratos requeridos primero deben sintetizarse las quinolinas y posteriormente alilarlas en la posición 3 con la metodología antes mencionada (Figura 5.2.1, pág. 21). Para la síntesis de las quinolonas se probaron distintas rutas. Se intentó sintetizar el precursor del sustrato modelo (**1a**) para optimizar las condiciones por ser este más simple que los compuestos objetivo.

Método 1⁴²

Implica dos pasos, el primero la reacción de una anilina con el ácido de Meldrum en ausencia de disolvente a 85 °C, por 1 h con agitación continua para que ocurra la condensación de la anilina con el ácido, dando lugar a la formación de un ácido propanoico (**10**) y obteniéndose como subproducto acetona. El segundo paso es un tratamiento con el reactivo de Eaton a 80 °C para obtener la quinolona (**1**), esta propuesta se esquematiza en la Figura 6.3.2.

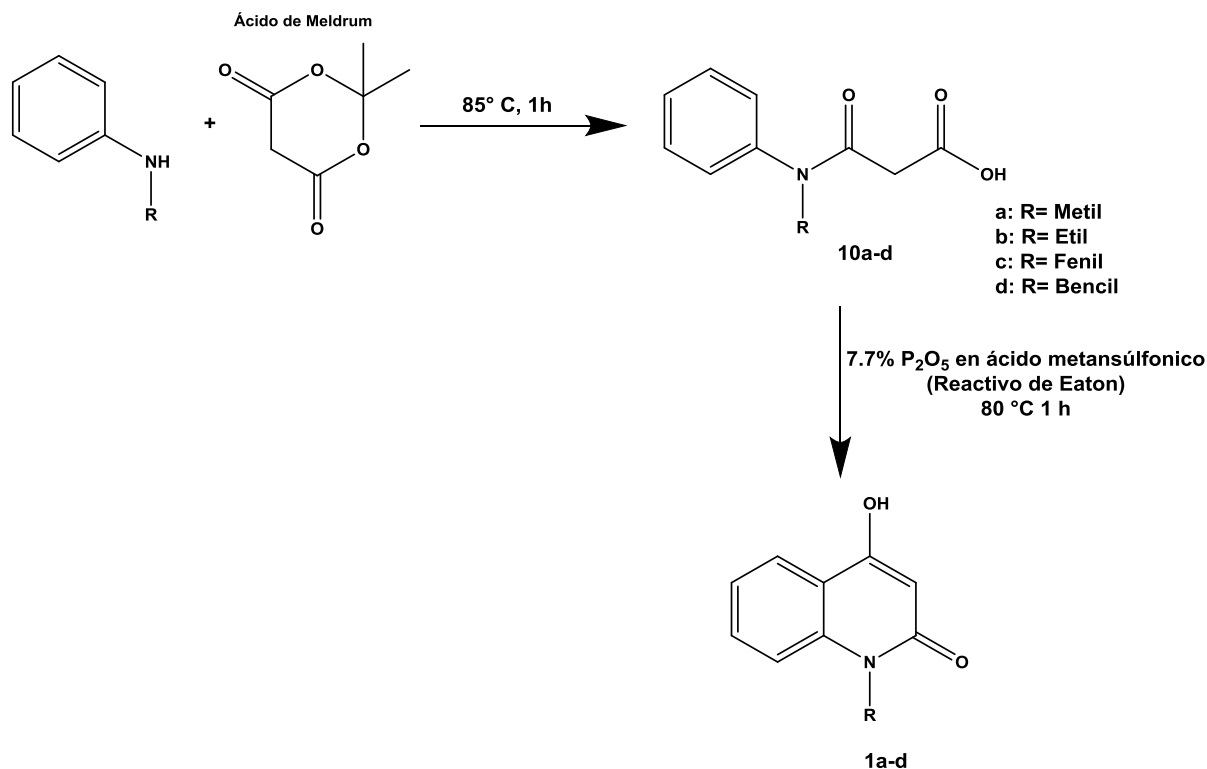


Figura 6.3.2 Síntesis de quinolonas utilizando ácido de Meldrum y reactivo de Eaton.

Siguiendo esta ruta, no se lograron obtener los compuestos deseados **10a-d**.

Método 2⁴³

Se trabajó en cantidades equimolares de metilanilina y de ácido malónico con oxiclورو de fósforo (POCl₃), la mezcla se dejó en agitación constante sin calentamiento durante 1 h. Al termino, se agregó una mezcla de agua-hielo y se adicionaron lentejas de NaOH hasta llegar a un pH= 14. Después se agregó HCl concentrado hasta tener un pH= 4. No se obtuvo el precipitado que se describe en la referencia por lo que se realizaron 3 extracciones con acetato de etilo y se obtuvo un aceite café. En Cromatografía de capa fina se observaron 4 productos de los cuales ninguno fue el producto deseado.

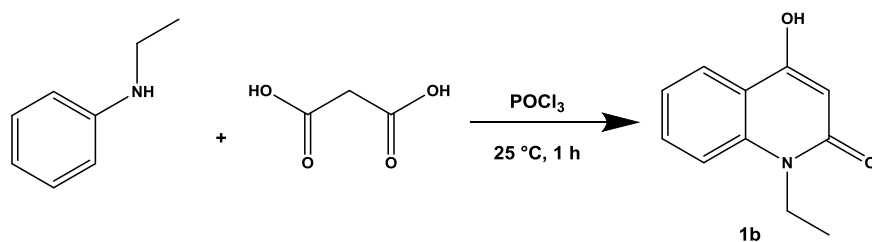


Figura 6.3.3 Síntesis de 1-Etil-4-hidroximetilquinolona (**1b**) en oxicloruro de fósforo.

Método 3^{21,44-46}

Es una modificación al método 2, en el que la mezcla de reacción se calienta a 90°C. Después de acidificar la mezcla de reacción se formó un precipitado que se filtró al vacío y se lavó con agua. El sólido no pudo caracterizarse. Se intentaron otras modificaciones sobre la temperatura como se indica en la Tabla 6.3.1, pero no se obtuvo el producto deseado.

Tabla 6.3.1 modificaciones en las condiciones de reacción del método 3.

N-etilanilina eq.	Ác. Malónico eq.	POCl ₃ ml	T °C	Tiempo de reacción
1	1	10	25	1 h
1	1.25	10	90	1 h
1	1	10	90	4 h
1	1	10	105	4 h

Método 4⁴⁷

Para la síntesis de 1-fenil-4-hidroxiquinolona (**1c**) (Figura 6.3.4): En benceno seco se disolvió por separado dicloruro de malonilo que se llevó a ebullición bajo atmósfera de N₂ y difenilanilina, la cual se agregó por goteo sobre la disolución hirviente. La mezcla se dejó en reflujo bajo atmósfera inerte (N₂) con agitación constante durante 2 h. Al pasar el tiempo de reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y se obtuvo un aceite café. Este residuo se lavó con hexano, de acuerdo con la metodología descrita en la literatura, sin embargo, no se obtuvo el compuesto (**1c**).

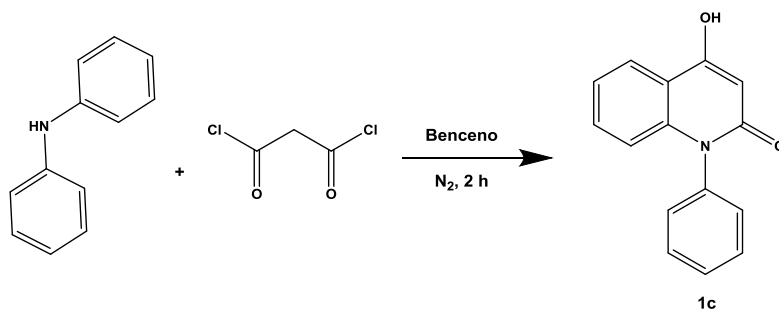


Figura 6.3.4 Síntesis de 4-Hidroxi-1-fenilquinolona (**1c**) en benceno.

Método 5^{48,49}

Se encontró que la condensación de la anilina y el malonato de dietilo podría formar la quinolona a una temperatura de 220 °C en presencia de ácido polifosfórico (PPA).

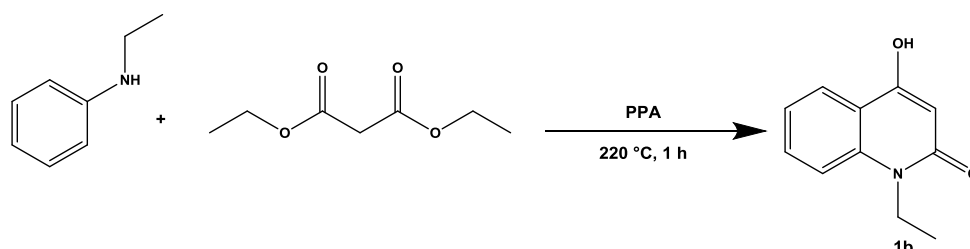


Figura 6.3.5 Síntesis de 1-Etil-4-hidroxiquinolona (**1b**) en PPA.

De esta reacción se obtuvo un sólido amarillo que no pudo caracterizarse.

Método 6^{20,21}

En el primer paso, se utilizó 1.0 eq. de anilina y 2.0 eq. de malonato de dietilo, se dejan en reflujo de difenil éter en un sistema de destilación durante 2 horas o hasta que deje de recolectarse etanol. Los productos (**11a-c**) se obtuvieron suficientemente puros para continuar con la ruta sintética y en rendimientos de 68%, 65% y 40% respectivamente.

El producto obtenido (**11a-c**) se disuelve en etilenglicol y se adiciona NaOH al 10% v/v (0.8g/ml), la mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 1 h. Después el producto obtenido (**12a-c**) se trata con ácido sulfúrico concentrado por 10 min a 140 °C.

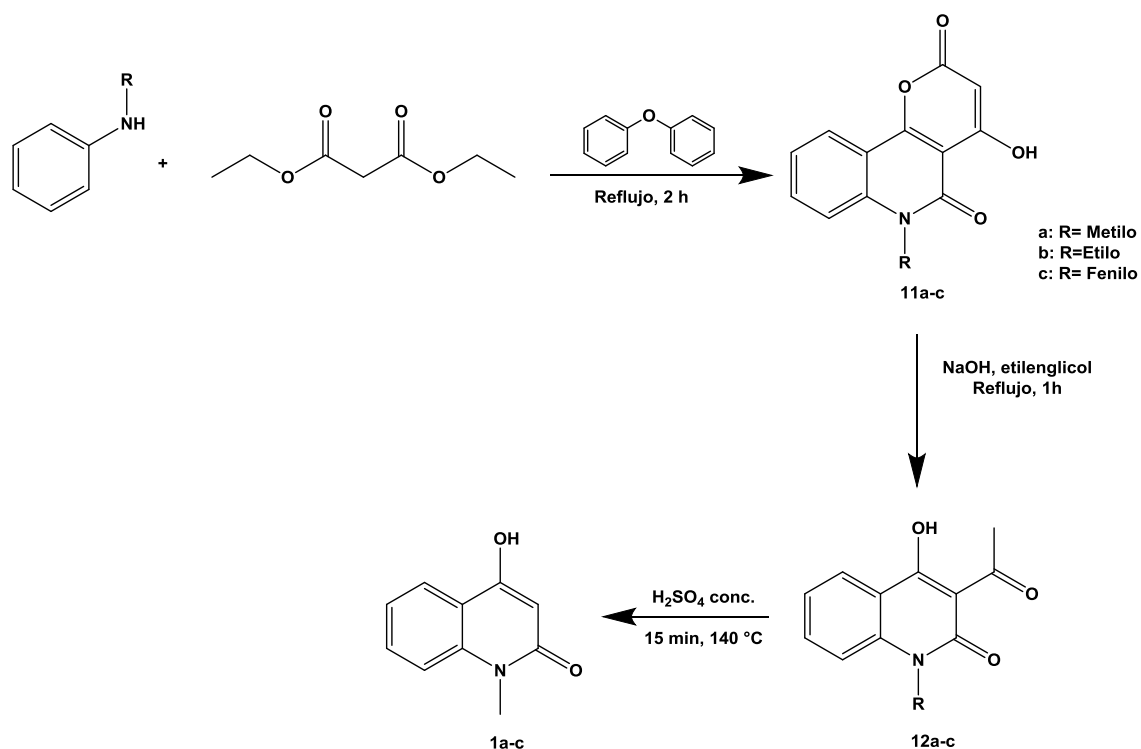


Figura 6.3.6 Síntesis de quinolonas utilizando malonato de dietilo en éter difenílico.

No fue posible obtener los compuestos (**12a-c**), después del tiempo de reacción la materia prima permaneció intacta, se aumentó el tiempo, pero la reacción no ocurrió, por tanto, no se logró la síntesis de los compuestos (**1a-c**).

Al analizar los compuestos (**11a-c**) con mayor detenimiento, llama la atención su similitud con el sistema cumarínico (Figura 6.3.7). Ya que se tienen las condiciones para la reacción de ciclocarbonilación dirigida a la obtención de anillos de 7 miembros tanto para sistemas quinolónicos y cumarínicos, por lo tanto, se decidió alilar los compuestos **11a-c** y probarlos en la reacción de ciclocarbonilación.

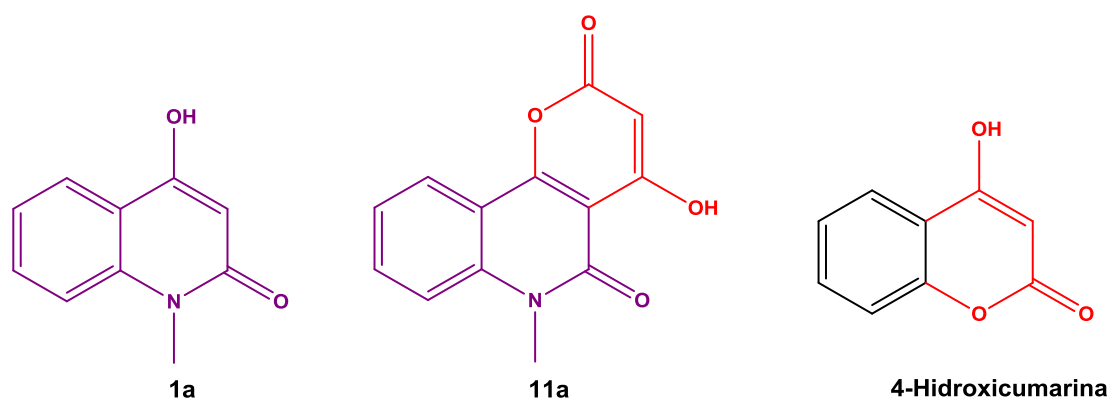


Figura 6.3.7 Comparación de la piranoquinolona con la 4-hidroxicumarina.

Se sintetizaron cinco derivados de 4-hidroxiquinolonas con la metodología mostrada en la Figura 6.3.2 (pág. 41), utilizando ácido de Meldrum y reactivo de Eaton.

Los productos **1e-i** (Figura 6.4.1) se obtuvieron con alta pureza, a juzgar por los espectros de masas, con rendimientos de 79%, 75%, 68%, 51%, y 46% respectivamente. Por su baja solubilidad en los disolventes deuterados probados (CDCl_3 , DMSO-d_6 , Acetona- d_6 y CD_3OH) no fue posible caracterizarlos por resonancia magnética nuclear (RMN).

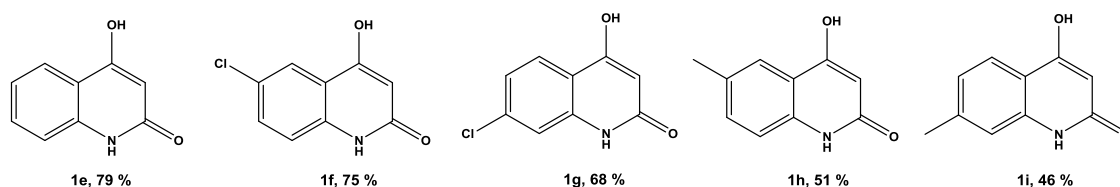


Figura 6.4.1 4-Hidroxiquinolonas sintetizadas.

Una vez sintetizadas las quinolonas se procedió a realizar la alilación en la posición 3 siguiendo el mismo método que con el sustrato modelo (Figura 5.2.1, pág. 21).

En el primer paso se observó la aparición de varios subproductos. Una vez evaporada la acetona, al adicionar agua y acetato de etilo permaneció un precipitado en la mezcla de reacción, este se filtró y se caracterizó.

El sólido resultó ser muy poco soluble y fue el producto mayoritario en todos los casos. De acuerdo con lo observado en masas, RMN de ^1H y ^{13}C , IR y la solubilidad, se determinó que el producto es la alilación sobre el nitrógeno (**18e**).

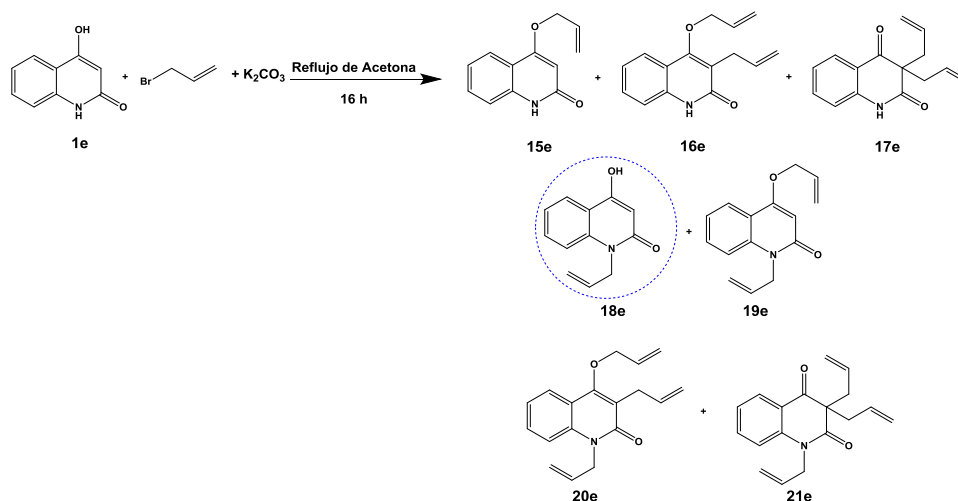


Figura 6.4.2. O-alilación del compuesto **1e**.

Una vez formado el producto (**18e**), es posible la formación de los compuestos (**19e-21e**), lo que explicaría el pobre rendimiento obtenido del producto deseado.

En la Tabla 6.4.1 se resumen los resultados obtenidos de la reacción de Williamson. Puede observarse que en esta reacción la presencia del sustituyente en la posición 6 o 7 de la quinolona afecta la selectividad. En el caso del compuesto (**1f**), que tiene Cl en la posición 6 se obtuvo sólo 1.0% de rendimiento aislado (15 mg) del compuesto deseado (**15f**), lo que no es suficiente para realizar la reacción de ciclocarbonilación, por ello no se prosiguió con la reacción de transposición.

Tanto los sustituyentes cloro (que retira densidad electrónica) como metilo (donador electrónico) tienen un efecto negativo en la formación del compuesto o-alilo comparando con el sustrato sin sustituyentes.

Tabla 6.4.1 Resultados de la reacción de Williamson en los productos **1e-i**.

Sustrato	% (18)	% (15)	% Transposición de (15)
1e	17	15	98
1f	23	1	-
1g	20	4	97
1h	20	6	98
1i	14	6	98

La reacción de transposición ocurrió sin problemas con rendimientos del 98% aproximadamente y pudieron obtenerse los compuestos **5e**, **5g**, **5h** y **5i** en rendimientos totales de 15%, 4%, 6% y 6% respectivamente.

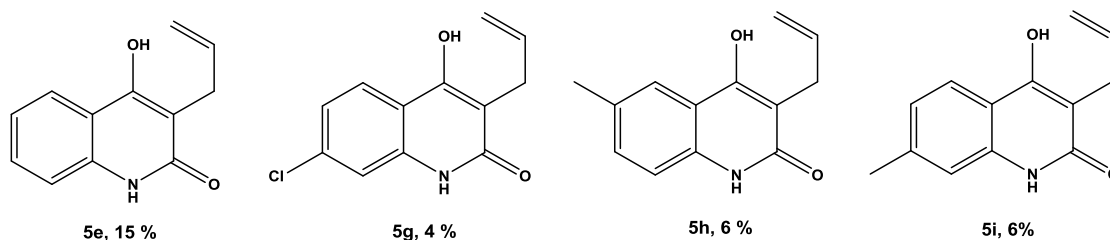


Figura 6.4.3 3-Alil-4-hidroxi-2(1H)-quinolonas sintetizadas.

6.5. Obtención de oxepinoquinolonas (Ciclocarbonilación)

De la reacción de ciclocarbonilación utilizando el sustrato modelo (**5a**), fueron observados en resonancia los productos (**8a**) y (**9a**) y fue posible aislar y caracterizar el producto (**7a**), que es la lactona de 6 miembros. Al recrystalizar el compuesto **7a** por par de disolventes utilizando etanol/agua para obtener el monocristal se obtuvo el producto de hidrólisis (**7a'**) (Figura 6.5.1).

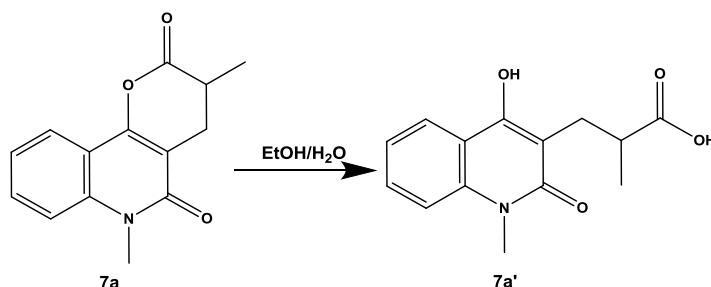


Figura 6.5.1 Hidrólisis ácida del producto **7a'**.

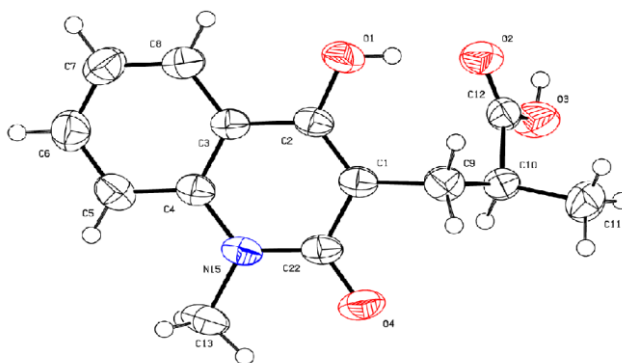


Figura 6.5.2 Estructura cristalográfica del producto **7a'**.

Tabla 6.5.1 Datos cristalográficos del compuesto **7a'**.

Formula química	$C_{14}H_{15}NO_4$
-----------------	--------------------

Masa molecular	261.27
Grupo espacial	P 21/n
Temperatura	298 K
a, b, c (Å)	8.690 (3), 16.903 (6), 8.839 (3)
β (°)	103.892(12)
Volumen (Å ³)	1260.4 (8)
Z	4

Utilizando las condiciones optimizadas para la reacción de ciclocarbonilación (Figura 6.5.3 Condiciones optimizadas de la reacción de ciclocarbonilación.) se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento aislado del 89% que se identificó como 7-Metil-3,4,5,7-tetrahidrooxepino[3,2-c]quinol-2,6-diona producto (**6a**), y se caracterizó por punto de fusión, RMN de ¹H, ¹³C, espectroscopía de IR y espectrometría de masas.

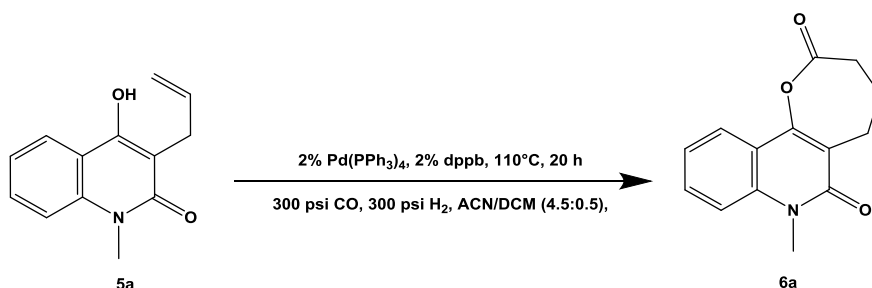


Figura 6.5.3 Condiciones optimizadas de la reacción de ciclocarbonilación.

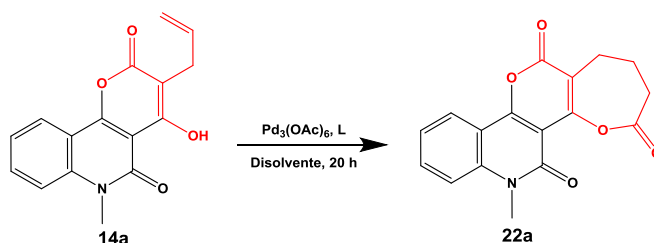
6.5.1. A partir de piranoquinolonas

Los compuestos **14a-c** se trabajaron en dos direcciones. Primero se les trató como núcleos cumarínicos y se probaron las condiciones desarrolladas en el laboratorio para este tipo de sustratos.⁴⁰ Al ver que no se dio la transformación de la materia prima se hicieron algunas modificaciones en las condiciones de reacción. Los resultados se resumen en la Tabla 6.5.2.

En la entrada 1 se utilizó las condiciones antes mencionadas (Figura 6.2.1, pág. 34), partiendo de lo observado en el núcleo cumarínico se cambió el disolvente a tolueno (entrada 2), a pesar del cambio no se obtuvieron resultados satisfactorios. Una de las diferencias más notorias entre las condiciones de reacción de la 4-hidroxicumarina y la 4-hidroxi-1-metilquinolona es la necesidad de H₂ molecular para promover la reacción de carbonilación,

por lo cual se decidió agregarlo y se utilizaron condiciones más drásticas tanto de presión como de temperatura (entradas 3-6). Por último, se decidió probar un ligante monodentado como la trifenilfosfina debido a los excelentes resultados que ha presentado en la reacción de carbonilación,^{35,51} a pesar de esto no se logró obtener actividad catalítica (entrada 6).

Tabla 6.5.2 Resultados obtenidos en la reacción de ciclocarbonilación con $Pd_3(OAc)_6$.



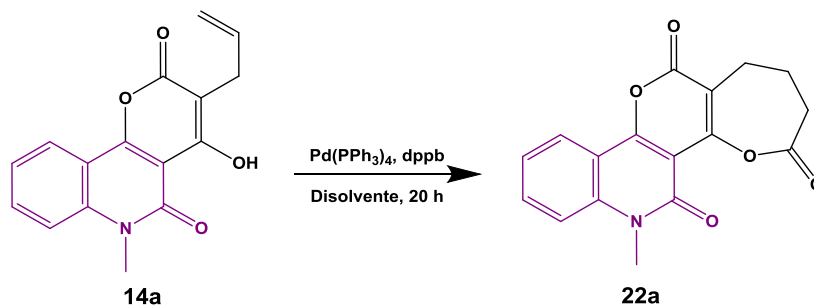
Entrada ^a	T °C	H ₂ /CO psi	Disolvente
1	105	0/300	DCM
2	105	0/300	TOL
3	105	300/300	DCM
4	120	300/300	TOL
5	120	300/300	DCM
6 ^b	120	300/300	DCM

^aCondiciones de reacción: 0.116 mmol **8**, 2.0% $Pd_3(OAc)_6$, 6.0% dppb, 20 h, 5 ml disolvente. ^bTrifenilfosfina fue utilizada como ligante.

Después, se decidió tratar dichos sustratos como quinolonas. Las modificaciones en las condiciones y los resultados se resumen en la Tabla 6.5.3. Con las condiciones optimizadas para el ciclo de 7 (Figura 6.5.3), la reacción no ocurre. Con un aumento en la temperatura no se obtuvieron resultados. Anteriormente se había observado en las quinolonas que el diclorometano fue un disolvente adecuado para llevar a cabo la reacción de ciclocarbonilación, por lo que se probó en busca de transformar el sustrato

(10a), a pesar de este cambio no se obtuvo el producto esperado y se recupera en todos los casos el material de partida. Un resultado similar se observó al aumentar la presión.

Tabla 6.5.3 Resultados obtenidos en la reacción de ciclocarbonilación con Pd(PPh₃)₄.



Entrada ^a	T °C	H ₂ /CO psi	Disolvente
1	110	300/300	ACN/DCM
2	120	300/300	ACN/DCM
3	120	300/300	DCM
4	120	100/700	DCM
5	120	400/400	DCM

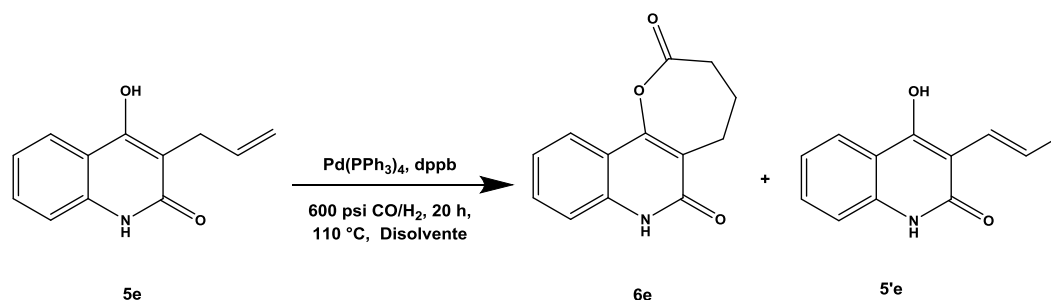
^aCondiciones de reacción: 0.116 mmol **8**, 2.0% Pd(PPh₃)₄, 2.0% dppb, 20 h, 110 °C, 5 ml disolvente: ACN 4.5 ml, DCM 0.5 ml.

6.5.2. A partir de quinolonas

Los productos **5e-i** se sometieron a reacción bajo las condiciones optimizadas para obtener el ciclo de 7. Primero se realizó el experimento con el compuesto **5e** y **5h** y la reacción no ocurrió, entonces se modificaron las condiciones de reacción. Los resultados se muestran en la Tabla 6.5.4.

Lo primero en cambiar fue el disolvente. Como se había mencionado, en THF se encontró que se obtenía sólo el ciclo de 7 átomos y la razón por la que se prefirió la mezcla ACN/DCM es por el tiempo de reacción. En este caso se probó con THF a 60 h de reacción (entrada 3). Se obtuvo una conversión del 77% del sustrato y se observaron dos productos, la lactona de siete miembros (**6e**) y el producto de la isomerización de la doble ligadura.

Tabla 6.5.4 Modificaciones en las condiciones de reacción en quinolonas.



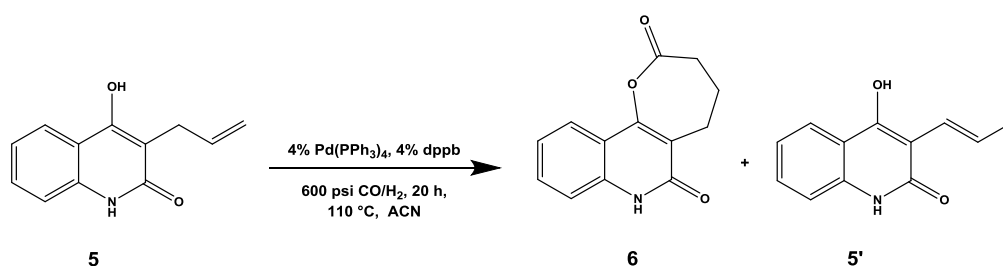
Entrada ^a	Sustrato	[Pd] % eq.	Disolvente	Conversión ^b %	Selectividad ^b 6/5'
1	5e	2.0	ACN/DCM 4.5:0.5	0	-
2	5h	2.0	ACN/DCM 4.5:0.5	0	-
3	5e	2.0	THF ^c	77	36/64
4	5e	2.0	ACN/DCM ^d 4.5:0.5	12	100/
5	5e	4.0	ACN/DCM 4.5:0.5	30	100/0
6	5e	4.0	ACN	100	100/0

^aCondiciones de reacción: 0.116 mmol **32**, % Pd(PPh₃)₄, % dppb, 300 psi CO, 300 psi H₂, 20 h, 110 °C, 5 ml disolvente. ^bConversión y selectividad obtenida por RMN ¹H. ^c60 h, ^d48 h.

Después se aumentó el tiempo de reacción regresando a la mezcla ACN/DCM (entrada 4), y se obtuvo una conversión del 12% y sólo el producto (**6e**). Para llegar a una conversión completa, se dobló la carga del catalizador a 4.0% (entrada 5), pero no se logró un resultado positivo. Aunque con el sustrato modelo (**5a**) se observó que utilizando sólo ACN no ocurre la reacción, por la baja solubilidad de las quinolonas sintetizadas (**1e-i**) se decidió no usar DCM. Esto ayudo a disolver más el sustrato. En ACN (entrada 6), se obtuvo una conversión completa (100%) y sólo el ciclo de 7. Al igual que el sustrato **5e**, el producto **6e** resulto poco soluble, lo que hizo difícil su caracterización.

Una vez obtenida la primera oxepinoquinolona (**6e**) en una buena conversión y selectividad, se trabajó con el resto de las quinolonas (**1g-i**) bajo las mismas condiciones de reacción. Se obtuvieron los productos de isomerización de la doble ligadura de los sustratos (**5g**) y (**5h**) y el producto deseado de (**5i**). Los resultados se resumen en la Tabla 6.5.5.

Tabla 6.5.5 Resultados de ciclocarbonilación.



entrada ^a	Sustrato	Selectividad ^b	Producto
1	 5e	100	 6e -
2	 5h	100	 5'h
3	 5i	100	 5i
4	 5g	100	 5'g

^a Condiciones de reacción: 0.116 mmol **32-35**, 4.0 % Pd(PPh₃)₄, 4.0 % dppb, 300 psi CO, 300 psi H₂, 20 h, 110 °C, 5 ml ACN. ^b Selectividad obtenida por RMN ¹H.

A pesar de que el producto deseado (**c7**) se obtuvo en dos de cuatro sustratos, no se puede evidenciar una relación entre el efecto de los sustituyentes en la

selectividad de la reacción. La dificultad de la reacción en este caso está asociada principalmente a la baja solubilidad de los sustratos.

7. Conclusiones

Se logró el desarrollo de un método sintético para la obtención de oxepinoquinolonas con alta regioselectividad por medio de una reacción de ciclocarbonilación catalizada por paladio en presencia de ligantes fosfínicos bidentados, a partir del compuesto 3-Alil-4-hidroxi-1-metil-2(1H)-quinolona (**5a**).

En particular:

- Se sintetizó el sustrato modelo 3-Alil-4-hidroxi-1-metil-2(1H)-quinolona (**5a**) con un rendimiento moderado asociado principalmente a la formación de subproductos en la reacción.
- La evaluación de una serie de precursores de paladio mostró que el Pd(PPh₃)₄ en combinación con el ligante fosfínico bidentado dppb promovieron la reacción de ciclocarbonilación con una mayor regioselectividad.
- Al modificar otras condiciones de la reacción como el disolvente, la presión y temperatura, la selectividad de la reacción se modula. Utilizando una mezcla de ACN/DCM en proporción 4.5:0.5, 300 psi CO, 300 psi H₂ a 110°C, es posible obtener la oxepinoquinolona correspondiente con una alta regioselectividad.
- Se sintetizaron una serie de 3-Alil-4-hidroxi-2(1H)quinolonas con diferentes sustituyentes en el anillo bencénico y se observó una baja solubilidad de este tipo de compuestos en disolventes orgánicos. Lo anterior afectó drásticamente la reacción de ciclocarbonilación.

8. Referencias

1. Joule, J. A. & Mills, K. *Heterocyclic chemistry. Annual Reports on the Progress of Chemistry - Section B* vol. 103 (WILEY, 2007).
2. B.R.D. Rajesh, Y. Quinoline Heterocycles: Synthesis and Bioactivity. in *Heterocycles - Synthesis and Biological Activities [Working Title]* vol. i 13 (IntechOpen, 2018).
3. Stork, G. *et al.* The First Stereoselective Total Synthesis of Quinine. *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 3239–3242 (2001).
4. Paludismo. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (2018).
5. Valdés-Abadía, B., Morán-Zendejas, R., Rangel-Flores, J. M. & Rodríguez-Menchaca, A. A. Chloroquine inhibits tumor-related Kv10.1 channel and decreases migration of MDA-MB-231 breast cancer cells in vitro. *Eur. J. Pharmacol.* **855**, 262–266 (2019).
6. Pelt, J. *et al.* Chloroquine and nanoparticle drug delivery: A promising combination. *Pharmacol. Ther.* **191**, 43–49 (2018).
7. Zhang, Y. pei *et al.* Chloroquine pretreatment attenuates ischemia-reperfusion injury in the brain of ob/ob diabetic mice as well as wildtype mice. *Brain Res.* (2019).
8. Zhang, S. *et al.* Chloroquine inhibits endosomal viral RNA release and autophagy-dependent viral replication and effectively prevents maternal to fetal transmission of Zika virus. *Antiviral Res.* **169**, 104547 (2019).
9. Tan, Y. W., Yam, W. K., Sun, J. & Chu, J. J. H. An evaluation of Chloroquine as a broad-acting antiviral against Hand, Foot and Mouth Disease. *Antiviral Res.* **149**, 143–149 (2018).
10. Xu, S. *et al.* Efficacy of directly-observed chloroquine-primaquine treatment for uncomplicated acute Plasmodium vivax malaria in northeast Myanmar: A prospective open-label efficacy trial. *Travel Med. Infect. Dis.* 101499 (2019).
11. Young, R. N. Discovery and Development of Montelukast (Singulair®).

Case Stud. Mod. Drug Discov. Dev. 154–195 (2012).

12. Abdel-Ghani, N. T., Youssef, A. F. A. & Awady, M. A. Cinchocaine hydrochloride determination by atomic absorption spectrometry and spectrophotometry. *Farmaco* **60**, 419–424 (2005).
13. Sobke, A. *et al.* The urinary antibiotic 5-nitro-8-hydroxyquinoline (nitroxoline) reduces the formation and induces the dispersal of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by chelation of iron and zinc. *Antimicrob. Agents Chemother.* **56**, 6021–6025 (2012).
14. Knez, D. *et al.* Structure-based development of nitroxoline derivatives as potential multifunctional anti-Alzheimer agents. *Bioorganic Med. Chem.* **23**, 4442–4452 (2015).
15. Forestier, F. *et al.* Maternal-fetal transfer of saquinavir studied in the ex vivo placental perfusion model. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **185**, 178–181 (2001).
16. Pham, T. D. M., Ziora, Z. M. & Blaskovich, M. A. T. Quinolone antibiotics. *Medchemcomm* **10**, 1719–1739 (2019).
17. Patel, P. C., Rutherford, B. C., Lux, J. & Cockcroft, D. W. The effect of repirinast on airway responsiveness to methacholine and allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.* **90**, 782–788 (1992).
18. Kumar, R. N., Selvi, S. T., Suresh, T. & Mohan, P. S. A synthesis of orixiarine. *Heterocycles* **57**, 357–360 (2002).
19. Kumari, P., Narayana, C., Dubey, S., Gupta, A. & Sagar, R. Stereoselective synthesis of natural product inspired carbohydrate fused pyrano[3,2-: C] quinolones as antiproliferative agents. *Org. Biomol. Chem.* **16**, 2049–2059 (2018).
20. Roschger, P. & Stadlbauer, W. Organic azides in heterocyclic synthesis, 11. Ring closure of 3-acetyl-4-azido-2-quinolones to isoxazolo[4,3-c]quinolones. *Liebigs Ann. der Chemie* **1990**, 821–823 (1990).
21. STADLBAUER, W. & MOSER, C. Synthesis of Heterocyclic Carbamates with Potential Activity in Plant Protection. in *The 17th International*

- Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry a027* (2013).
22. Razzaq, T. & Kappe, C. O. Rapid preparation of pyranoquinolines using microwave dielectric heating in combination with fractional product distillation. *Tetrahedron Lett.* **48**, 2513–2517 (2007).
 23. Abdou, M. M. Chemistry of 4-Hydroxy-2(1H)-quinolone. Part 1: Synthesis and reactions. *Arab. J. Chem.* **10**, S3324–S3337 (2017).
 24. Bunce, R. A. & Nammalwar, B. 4(1H)-quinolinones by a tandem reduction-addition-elimination reaction. *Org. Prep. Proced. Int.* **42**, 557–563 (2010).
 25. Dittmer, D. C., Li, Q. & Avilov, D. V. Synthesis of Coumarins , 4-Hydroxycoumarins , and 4-Hydroxyquinolinones by Tellurium-Triggered Cyclizations 1 salicylate as demonstrated by a trapping experiment with benzylamine . Elemental tellurium may. *Tetrahedron* 4682–4686 (2005).
 26. Bratulescu, G. A Synthesis of a New Pyrano[3,2-c] Quinolinedione Derivative Assisted by Microwaves. *Lett. Org. Chem.* **5**, 133–136 (2008).
 27. Arya, K. & Agarwal, M. Microwave prompted multigram synthesis, structural determination, and photo-antiproliferative activity of fluorinated 4-hydroxyquinolinones. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **17**, 86–93 (2007).
 28. Elbastawesy, M. A. I. *et al.* Novel Pyrazoloquinolin-2-ones: Design, synthesis, docking studies, and biological evaluation as antiproliferative EGFR-TK inhibitors. *Bioorg. Chem.* **90**, 103045 (2019).
 29. Lang, M. Tradition of ideas: Reppe Chemistry. <http://www.intermediates.basf.com/chemicals/topstory/reppe-chemie> (2008).
 30. Crabtree, R. H. *The organometallic chemistry of the transition metals.* (WILEY, 2014).
 31. Haynes, A. Carbonylation Reactions. in *Comprehensive Inorganic Chemistry II (Second Edition): From Elements to Applications* vol. 6 1–24 (Elsevier Ltd, 2013).

32. Quintero-Duque, S., Dybala, K. M. & Fleischer, I. Metal-catalyzed carbonylation of alkynes: Key aspects and recent development. *Tetrahedron Lett.* **56**, 2634–2650 (2015).
33. Scrivanti, A., Beghetto, V., Campagna, E., Zanato, M. & Matteoli, U. Mechanism of the alkoxy carbonylation of alkynes in the presence of the Pd(OAc)₂/PPh₂PY/CH₃SO₃H catalytic system. *Organometallics* **17**, 630–635 (1998).
34. Hartwig, J. F. Catalytic carbonylation. in *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis* 745–816 (University Science Books, 2009).
35. 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.* **118**, 4264–4270 (1996).
36. 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.* **227**, 197–207 (2005).
37. 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.* **348**, 1855–1861 (2006).
38. Abu Seni, A., Kollár, L. & Pongrácz, P. Palladium-catalysed intramolecular asymmetric cyclohydroaryloxy carbonylation of 2-allylphenol derivatives. Synthesis of chiral lactones via cyclocarbonylation. *Mol. Catal.* 110673 (2019).
39. Rao Y. Jayaprakash, V. C. Combined Claisen Rearrangement and Oxidative Cyclization as a Route to Hydroxymethyl Dihydrofuran-Annulated Coumarins Rao. *J. Heterocycl. Chem.* **52**, 1014–1018 (2015).
40. Sosa, D. O., Almaraz, K. & Amézquita-Valencia, M. Regioselective

- Synthesis of 4,5-Dihydro-6 H -oxepino[3,2- c]chromene-2,6(3 H)-diones through Palladium-Catalyzed Intramolecular Alkoxy-carbonylation of 3-Allyl-4-hydroxycoumarins . *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4682–4687 (2019).
41. Dierkes, P. & van Leeuwen, P. N. M. for Diphosphine Ligands. *J. Chem. Soc., Dalt. Trans.* 1519–1529 (1999).
 42. 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.* **40**, 732–738 (2010).
 43. Blackburn, C. *et al.* Identification and characterization of amino-piperidinequinolones and quinazolinones as MCHR1 antagonists. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **16**, 2621–2627 (2006).
 44. Pirrung, M. C., Blume, F. & Carolina, N. Rhodium-Mediated Dipolar Cycloaddition of Diazoquinolinediones set of natural products that are the most widely distrib-. *J. Org. Chem.* **64**, 3642–3649 (1999).
 45. Moghaddam, F. M., Mirjafary, Z., Saeidian, H., Foroushani, B. K. & Nourian, S. Efficient synthesis of bicyclo[3.3.1]nonane systems via tandem 1,3-dinucleophilic addition of 4-hydroxy-2-quinolinones to quinolinium salts. *Synth. Commun.* **42**, 1941–1949 (2012).
 46. Madhu, B., Reddy, C. V. R. & Dubey, P. K. Water-mediated, green, and efficient synthesis of bisquinolones under catalyst-free conditions. *Synth. Commun.* **47**, 421–427 (2017).
 47. Sheibani, H., Mosslemin, M. H., Behzadi, S., Islami, M. R. & Saidi, K. A convenient one-pot synthesis of pyrano[3,2-c]quinolin-2,5(6H)-dione and 2H,5H-pyrano[3,2-c]chromene-2,5-dione derivatives. *Synthesis (Stuttg.)* **5**, 435–438 (2006).
 48. Hossain, El; Mohamed, A. One Step Synthesis of 4-hydroxycarbostyrils. 166–168 (1991).
 49. Abass, M. & Mostafa, B. B. Synthesis and evaluation of molluscicidal and larvicidal activities of some novel enamines derived from 4-hydroxyquinolinones: Part IX. *Bioorganic Med. Chem.* **13**, 6133–6144

(2005).

50. Kumari, P., Narayana, C., Dubey, S., Gupta, A. & Sagar, R. Organic & Biomolecular Chemistry Stereoselective synthesis of natural product inspired carbohydrate fused pyrano[3,2-c] quinolones as antiproliferative agents †. *Org. Biomol. Chem* **16**, 2049 (2018).
51. Biajoli, A. F. P., Peringer, F. & Monteiro, A. L. Pd(OAc)₂/dppp, an efficient catalytic system for the oxidative esterification of benzaldehyde using organic halides as oxidants. *Catal. Commun.* **89**, 48–51 (2017).