



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**SÍNTESIS DE LACTAMAS POR MEDIO DE UNA REACCIÓN DE
CICLOCARBONILACIÓN CATALIZADA POR PALADIO**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. KARLA VIANEY ALMARAZ MACUIL

**TUTOR: Dr. MANUEL JOSÉ AMÉZQUITA VALENCIA
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM**

CIUDAD UNIVERSITARIA,, CIUDAD DE MÉXICO, MAYO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**SÍNTESIS DE LACTAMAS POR MEDIO DE UNA REACCIÓN DE
CICLOCARBONILACIÓN CATALIZADA POR PALADIO**

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. KARLA VIANEY ALMARAZ MACUIL



Ciudad de México, Mayo 2022

JURADO

Presidente Dr. José Norberto Farfán García

Vocal Dr. Noé Zúñiga Villareal

Vocal Dr. Jean Michel Grevy Macquart

Vocal Dr. José Guadalupe López Cortés

Secretario Dra. Carmen Ortiz Cervantes

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

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

Sustentante



KARLA VIANEY ALMARAZ MACUIL

Q. Karla Vianey Almaraz Macuil

Tutor



Dr. Manuel José Amézquita Valencia

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al consejo nacional de ciencia y tecnología (CONACYT) por la beca de maestría otorgada (1033843), asimismo agradezco el financiamiento otorgado por el programa PAPIIT-UNAM, proyectos (IA203820 y IA202722).

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

Al Instituto de Química por brindar las instalaciones que permitieron la realización del proyecto y la caracterización de los productos obtenidos. A los técnicos, académicos y personal especialmente a Dra. María Isabel Chávez Uribe, Dr. Rubén Luis Gaviño Ramírez, Dra. María del Carmen García González, M. en C. Simón Hernández Ortega, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, M. en I. Maricruz López López, Dr. Francisco Javier Pérez Flores, Dra. Beatriz Quiroz García, M. en C. María Teresa Obdulía Ramírez Apan, M. en C. Héctor Ríos Olivares, Dra. Adriana Romo Pérez, Dr. Rubén Alfredo Toscano.

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

Algunos de los resultados obtenidos fueron presentados en:

**Ciclocarbonilación regioselectiva de 3-alil-4-(fenilamino)cumarinas
catalizada por paladio**

VIII Congreso Internacional y XVII Congreso Mexicano de Catálisis, que se llevó a cabo del 7 al 12 de noviembre del 2021 en San Luis Potosí. SLP

**Síntesis de lactamas por medio de una reacción de ciclocarbonilación
catalizada por paladio**

Simposio 2021 del instituto de Química que se llevó a cabo el 9 de diciembre de 2021.

Índice

1.	Resumen.....	1
2.	Antecedentes	2
2.1	Cumarinas.....	2
2.1	Anillos de 7 miembros	6
2.2	Síntesis de anillos de 7 miembros.....	7
2.3	Carbonilación	12
2.3.1	Reacciones de hidroxycarbonilación, alcoxycarbonilación y aminocarbonilación	14
2.3.2	Ciclocarbonilación intramolecular	16
3.	Hipótesis	20
4.	Objetivo	21
4.1	Objetivo general	21
4.2	Objetivos particulares.....	21
5.	Discusión de resultados	22
5.1	Síntesis del sustrato modelo	22
5.2	Busqueda de las condiciones para la reacción de ciclocarbonilación .	24
5.2.1	Efecto de la fuente de paladio	28
5.2.2	Efecto de la temperatura	30
5.2.3	Efecto de la presión	31
5.2.4	Efecto del disolvente.....	34
5.2.5	Efecto del ligante	36
5.3	Generalización de las condiciones de reacción	42
5.3.1	Obtención de lactamas de seis miembros	43
5.3.2	Obtención de lactamas de siete miembros.....	46
5.4	Propuesta de mecanismo de reacción	50
5.5	Pruebas de actividad biológica.....	52

6. Conclusiones.....	54
7. Sección experimental.....	55
7.1 Reacción catalítica	55
7.2 Cromatografía	55
7.3 Caracterización de los compuestos sintetizados.....	55
7.4 Síntesis de la familia de 3-Alil-4-fenilaminocumarinas	56
7.4.1 Síntesis de cumarinas	56
7.4.2 Síntesis de 3-Alil-4-fenilaminocumarinas.....	57
7.5 Pruebas catalíticas en la reacción de ciclocarbonilación.....	67
7.6 Obtención de lactamas a 6 miembros (a-q)	70
7.7 Obtención de lactamas a 7 miembros (a-r)	78
8. Anexo.....	86
9. Referencias.....	91

Lista de figuras

Figura 1.1 Reacción general de ciclocarbonilación.	1
Figura 2.1 Derivados de cumarina biológicamente activos.	2
Figura 2.2 Cumarina fusionada a heterociclos de 5 miembros.....	3
Figura 2.3 Cumarina fusionada a heterociclos de 6 miembros.....	4
Figura 2.4 Cumarina fusionada a heterociclos de 7 miembros.....	4
Figura 2.5 Compuestos en los que podemos encontrar anillos de 7 miembros. 6	
Figura 2.6 Azepina y derivados lactámicos.	7
Figura 2.7 Estrategias sintéticas para la obtención de anillos de 7 miembros. ..	7
Figura 2.8 Obtención de lactamas de 7 miembros promovida por un catalizador orgánico.....	8
Figura 2.9 Síntesis de lactamas por metátesis de cierre de anillo.....	8
Figura 2.10 Rearreglo de Beckman.....	9
Figura 2.11 Síntesis de Schmidt.....	9
Figura 2.12 Obtención de lactamas de 7 miembros por una reacción de hidroaminación.	9
Figura 2.13 Obtención de dibenzoazepinas a través de una reacción de Heck, en condiciones reductivas.	10
Figura 2.14 (a) Contribución entálpica en la reacción de cierre de anillo. (b) Contribución entrópica en la reacción de cierre de anillo.	10
Figura 2.17 Química de Reppe.	12
Figura 2.18 Esquema general de la reacción de hidroformilación.....	13
Figura 2.19 Síntesis de ácido acético.....	13
Figura 2.20 Síntesis de ibuprofeno.....	14
Figura 2.21 Alcoxicarbonilación de estireno.	15
Figura 2.22 Aminocarbonilación intermolecular.....	15
Figura 2.23 Aminocarbonilación de fenilacetileno en presencia de anilina.	16
Figura 2.24 Aminocarbonilación de alquinos terminales.	16
Figura 2.25 Cicloaminocarbonilación regioselectiva de estireno.	16
Figura 2.26 Ciclocarbonilación.	17
Figura 2.27 Cicloaminocarbonilación de 2-alilnilina.....	17
Figura 2.28 Obtención de lactamas de tamaño medio.	18
Figura 2.29 Síntesis de dibenzoxacinonas por carbonilación.....	18

Figura 2.30 Cicloalcoxicarbonilación catalizada por paladio de 3-alil-4-hidroxi-1-metil-2(1H)-quinolona.....	18
Figura 2.31 Cicloalcoxicarbonilación catalizada por paladio de 3-alil-4-hidroxycumarina.....	19
Figura 5.1 Síntesis del sustrato modelo 2a	22
Figura 5.2 Espectro de RMN de ¹ H (400 M Hz) del sustrato 4a en CDCl ₃	23
Figura 5.3 Reacción de ciclocarbonilación con 3-Alil-4-(fenilamino)cumarina..	24
Figura 5.4 Espectro de RMN ¹ H (400 M Hz) del crudo de la reacción de carbonilación del sustrato 4a , en CDCl ₃	25
Figura 5.5 Ampliación del espectro de RMN ¹ H (400 M Hz) del crudo de la reacción de carbonilación del sustrato 4a , en CDCl ₃	26
Figura 5.6 Espectros de RMN ¹ H (400 M Hz) de los productos de carbonilación en CDCl ₃	27
Figura 5.7 Representación ORTEP del compuesto 6a	27
Figura 5.8 Efecto de la fuente de paladio en la reacción de ciclocarbonilación.	29
Figura 5.9 Efecto de la temperatura.	30
Figura 5.10 Efecto de la presión sobre la reacción de ciclocarbonilación.	32
Figura 5.11 Efecto del disolvente.	35
Figura 5.12 Ligantes fosfínicos utilizados.....	36
Figura 5.13 Efecto del ligante.....	38
Figura 5.14 Síntesis de la familia de derivados de 3-alil-4-(fenilamino)cumarinas.	42
Figura 5.15. 4-(fenilamino)cumarinas sustituidas: 4g , 4h , 4k y 4m	43
Figura 5.16 Síntesis de lactamas de seis miembros	45
Figura 5.17 Síntesis de lactamas de siete miembros derivados de 3-alil-4-(fenilamino)cumarinas.....	47
Figura 5.18 Representación ORTEP del producto 7m	48
Figura 5.19 Representación ORTEP del producto 7m con planos.	49
Figura 5.20 Representación ORTEP del producto 7k	49
Figura 5.21 Mecanismo propuesto para la reacción de aminocarbonilación intramolecular.....	51
Figura 5.22 Actividad citotóxica de los compuestos 7a-r en diferentes líneas celulares cancerosas.....	52

Figura 5.23 Lactama de siete miembros 7g	53
Figura 7.1 Síntesis de 4-Hidroxycumarina	56
Figura 7.2 Esquema general de la síntesis de 3-Alil-4-aminocumarinas.....	57
Figura 7.3 Reacción general de ciclocarbonilación	67

ABREVIATURAS

°C	Grados centígrados	dppp	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
ACN	Acetonitrilo	eq	Equivalentes
AcOEt	Acetato de etilo	EM	Espectrometría de masas
rac-BINAP	(±)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno	g	Gramo
c	Señal cuádruple	h	Hora
CCF	Cromatografía en capa fina	MHz	Megahercio
δ	Desplazamiento químico en ppm	IR	Espectroscopía de infrarrojo
d	Señal doble	J	Constante de acoplamiento
DCE	1,2-dicloroetano	mL	Mililitros
DCM	Diclorometano	m/z	Relación masa/carga
dba	Dibencilidenacetona	p. f.	Punto de fusión
dd	Señal doble de dobles	psi	Del inglés <i>pound per square inch</i> (Libra por pulgada cuadrada)
ddd	Señal doble doble de dobles	q	Señal quintuple
ddt	Señal doble doble de triples	RMN	Resonancia magnética nuclear
dt	Señal doble de triples	s	Señal simple
dppb	1,4-Bis(difenilfosfino)butano	THF	Tetrahidrofurano
dppe	1,2-Bis(difenilfosfino)etano	t	Señal triple
dppf	1,1'-Ferrocenedil-bis(difenilfosfina)	v	Vibración del enlace

1. RESUMEN

En este trabajo se presenta la optimización de una serie de reacciones de ciclocarbonilación catalizada por paladio en presencia de ligantes fosfínicos sobre una familia de sustratos derivados del núcleo cumarínico. Esta funcionalización aumentará la diversidad de estructuras accesibles para el desarrollo de compuestos bioactivos basados en este núcleo.

Para ello se optimizaron las condiciones de la reacción de aminocarbonilación intramolecular usando el sustrato modelo 3-Alil-4-(fenilamino)cumarina (**4a**), de esta forma se encontraron las condiciones de reacción para obtener regioselectivamente la lactama de siete miembros (**7a**) fusionada al núcleo cumarínico.

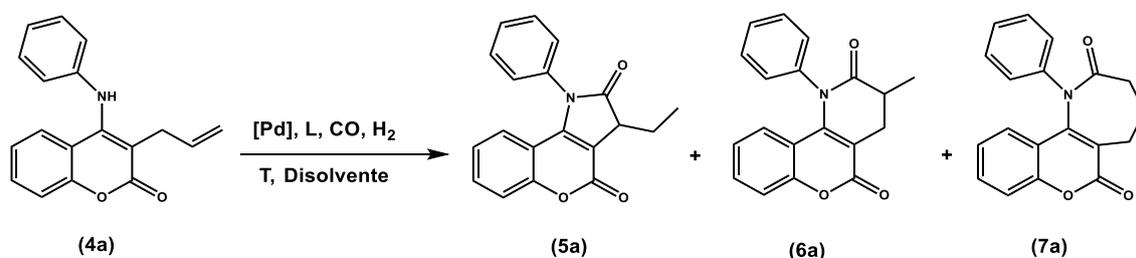


Figura 1.1 Reacción general de ciclocarbonilación.

Una vez encontradas las condiciones óptimas, se generalizó la reacción con una familia de sustratos derivados de cumarina con diferentes sustituyentes de variadas características electrónicas y estéricas. Este estudio demostró que se tiene un método robusto para la síntesis de lactamas de siete miembros, de difícil acceso a partir de una ruta sencilla y eficiente.

2. ANTECEDENTES

2.1 CUMARINAS

La cumarina es un compuesto que pertenece a la familia de los benzopiranos y su nombre proviene de la planta de la que se obtuvo por primera vez, la cumarona. Además de este descubrimiento inicial, la cumarina es una estructura encontrada en una gran variedad de sustancias bioactivas. Este núcleo se encuentra en productos naturales y fármacos sintéticos de importancia como la Warfarina, el acenocumarol y el fenprocumón, usados ampliamente como anticoagulantes; la himecromona, que es un agente antiespasmódico, colerético y fotoprotector; el ensaculin, fármaco antidemencia; armilarisin A, un antibiótico; y el tiocloamarol,¹ que es un anticoagulante (Figura 2.1).²⁻⁵ Además, la cumarina tiene aplicaciones en la industria cosmética y en perfumería.⁵

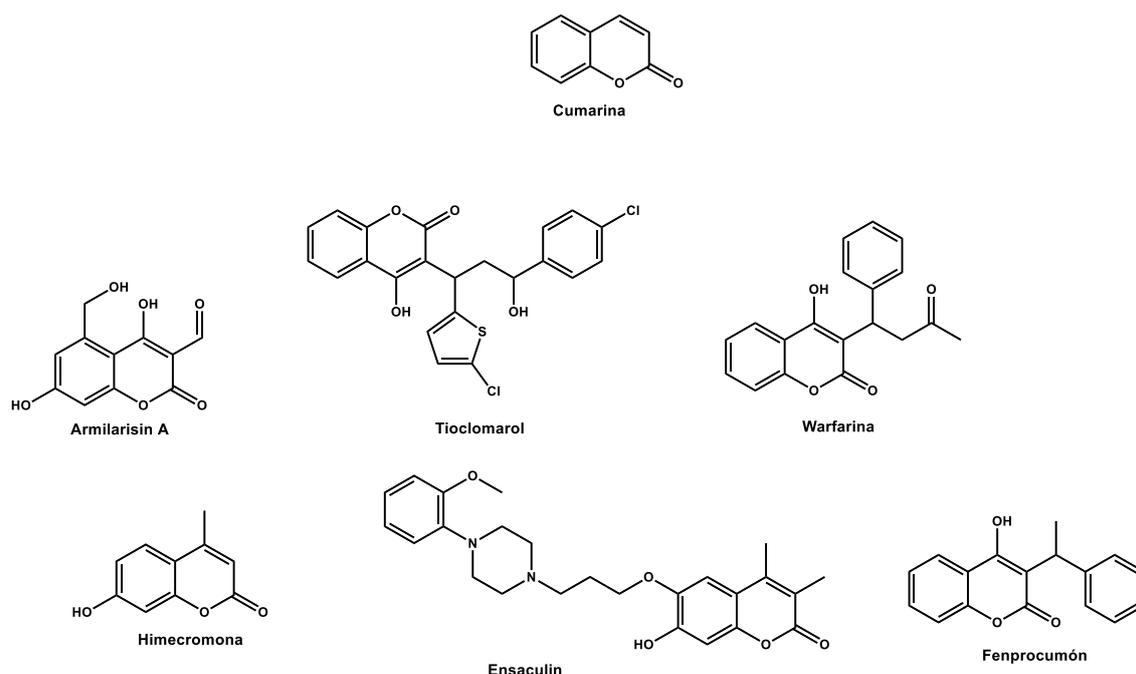


Figura 2.1 Derivados de cumarina biológicamente activos.

También se han estudiado a detalles las propiedades fisicoquímicas de las cumarinas, con especial interés en su luminiscencia. El núcleo plano altamente conjugado permite que esta familia de compuestos absorba eficientemente luz en la región del ultravioleta-visible por lo que son sumamente coloridos.¹ Además, debido a la rigidez estructural del anillo, las cumarinas son compuestos fluorescentes que se han utilizado como colorantes para microscopía, como

componentes de diodos de emisión orgánicos, láseres orgánicos, celdas solares, entre otras aplicaciones industriales.^{6,7} De la misma forma, la fotoquímica intrínseca de la cumarina permite su uso como foto-iniciador de polimerización bajo condiciones de baja intensidad de luz y en el intervalo de luz visible.⁶

Sobre todo, la cumarina se ha convertido en motivo de interés debido a que modificaciones en su estructura permiten acceder a distintas propiedades biológicas. De esta manera se han desarrollado derivados cumarínicos para el tratamiento de enfermedades como la malaria, hipertensión, arritmia y osteoporosis. Además, algunos miembros de esta familia poseen propiedades antisépticas, antibacteriales, antifúngicas, antiinflamatorias y antioxidantes, y se han aplicado en el tratamiento contra el VIH, y el cáncer.^{2-5,8,9}

Por la versatilidad de este núcleo, se han explorado diversas transformaciones que permitan modular las propiedades biológicas de esta familia. Entre estas modificaciones ha sido de especial interés el estudio de distintos heterociclos fusionados a la cumarina. Por ejemplo, la combinación de pirrol o indol, sobre la cumarina puede resultar en 4 diferentes estructuras, y se ha encontrado que tienen efectos antitumorales y anti-retrovirales. Dentro de este grupo, se pueden encontrar compuestos como Lamelarins, que se muestra en la Figura 2.2, este compuesto actúa como inhibidor no tóxico del desarrollo de mecanismos de resistencia a medicamentos para el tratamiento de cáncer en diferentes líneas celulares cancerosas.¹⁰

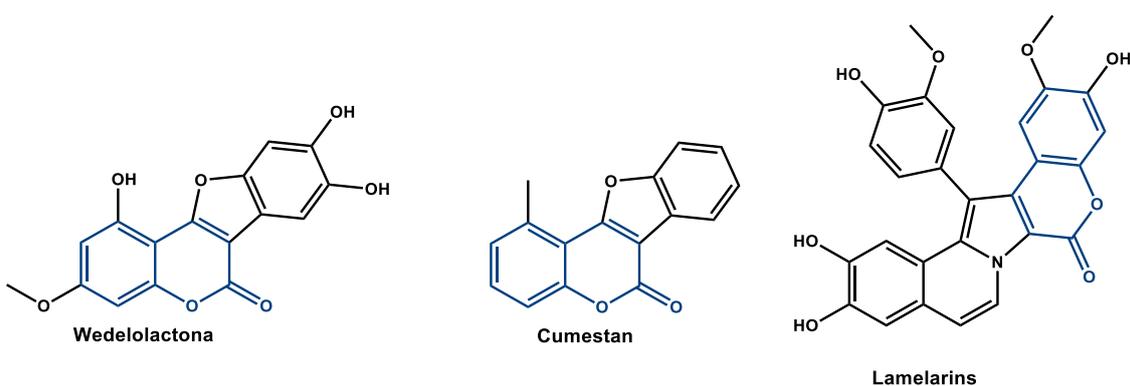


Figura 2.2 Cumarina fusionada a heterociclos de 5 miembros.

Por otro lado, las furo[3,2-c]cumarinas han mostrado propiedades antioxidantes, citotóxicas y antifúngicas.^{9,11} Además, algunos derivados son candidatos para el tratamiento de enfermedades cutáneas como la psoriasis. Un ejemplo de ello son los compuestos cumestan y wedelolactona (Figura 2.2).¹⁰

Los derivados de piridina fusionados a cumarina no son la excepción (Figura 2.3), muestran propiedades antipsicóticas, antifúngicas, antioxidantes, analgésicas, antimaláricas, anticáncer y actúan como agentes broncodilatadores.

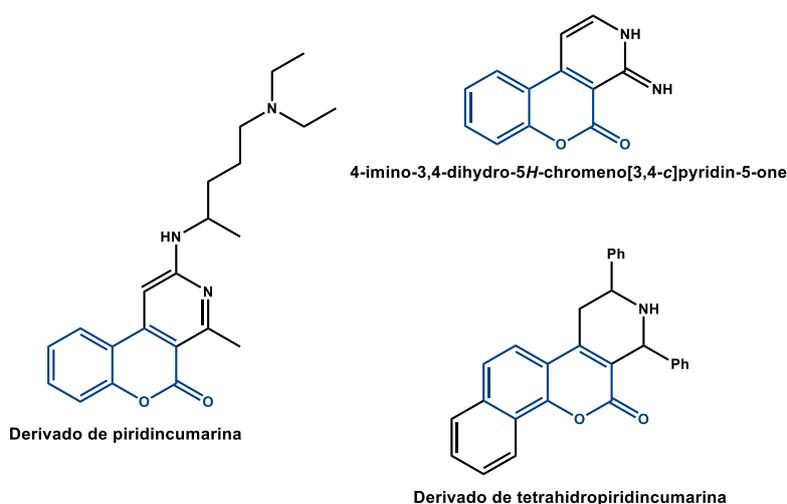


Figura 2.3 Cumarina fusionada a heterociclos de 6 miembros.

De manera similar, la tiazepina y sus derivados tienen importancia farmacológica por sus propiedades anticancerígenas y antiinflamatorias, un ejemplo es la tiazepina fusionada al núcleo cumarínico, Figura 2.4, que mostró potencial como anticancerígeno cuando fue probado en las líneas celulares MCF-7, SK-N-MC y MDA-MB 231.^{10,12}

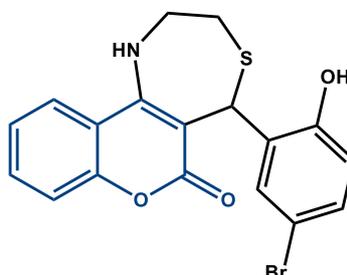


Figura 2.4 Cumarina fusionada a heterociclos de 7 miembros.

A pesar de que se han estudiado diferentes funcionalizaciones sobre el núcleo de la cumarina, aún existen varias modificaciones por explorar. Un ejemplo claro de esta deficiencia es la falta de anillos de 7 miembros fusionados al núcleo cumarínico. Como se describe en la siguiente sección, esta funcionalidad podría permitirnos acceder a moléculas con nuevas propiedades biológicas.

2.1 ANILLOS DE 7 MIEMBROS

Los compuestos heterocíclicos de siete miembros que contienen nitrógeno están presentes en distintos productos naturales (Figura 2.5). Por ejemplo, en los alcaloides encontrados en las plantas del género *Stemona*, cuyas raíces fueron usadas en la medicina tradicional china y japonesa principalmente para el tratamiento de enfermedades respiratorias.¹³

La galactamina es un producto natural que es usado en el tratamiento de Alzheimer.¹⁴ Así mismo, la clozapina es un conocido fármaco que integra este motivo estructural y es utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

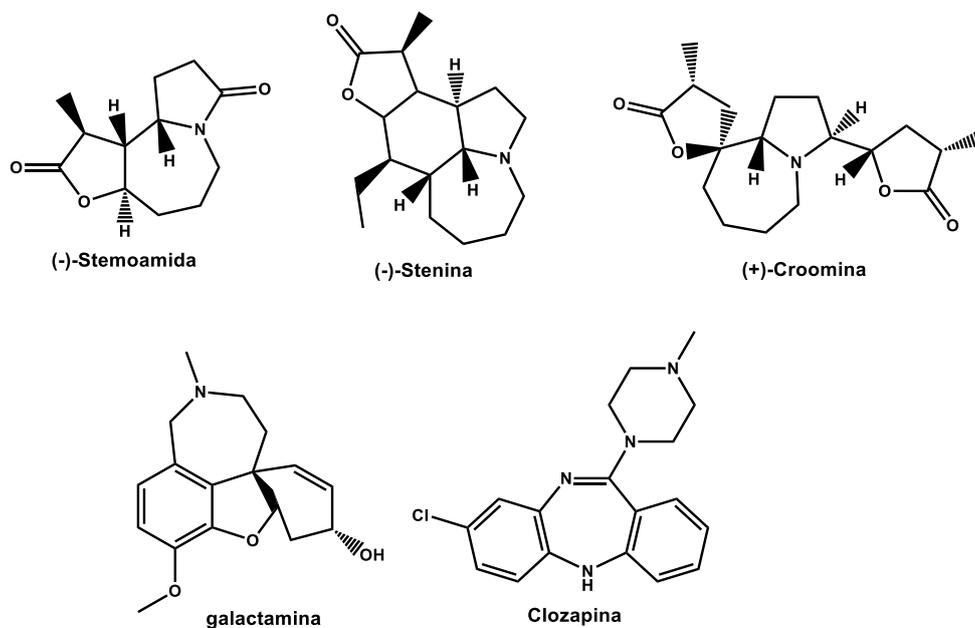


Figura 2.5 Compuestos en los que podemos encontrar anillos de 7 miembros.

Estos compuestos cíclicos de 7 miembros con nitrógeno forman parte de la familia de las azepinas (Figura 2.6). De este grupo, aquellos derivados que contienen un grupo amida son de especial importancia. El ejemplo más sencillo es la caprolactama, un compuesto que recibe especial interés industrial debido a que es utilizado como materia prima en la fabricación de nylon 6.

Estos compuestos, también son encontrados en productos naturales, un ejemplo es el Rucaparib que se utiliza en el tratamiento de cáncer de ovario,¹⁵ y la oxcarbazepina usada como fármaco antiepiléptico.¹⁵

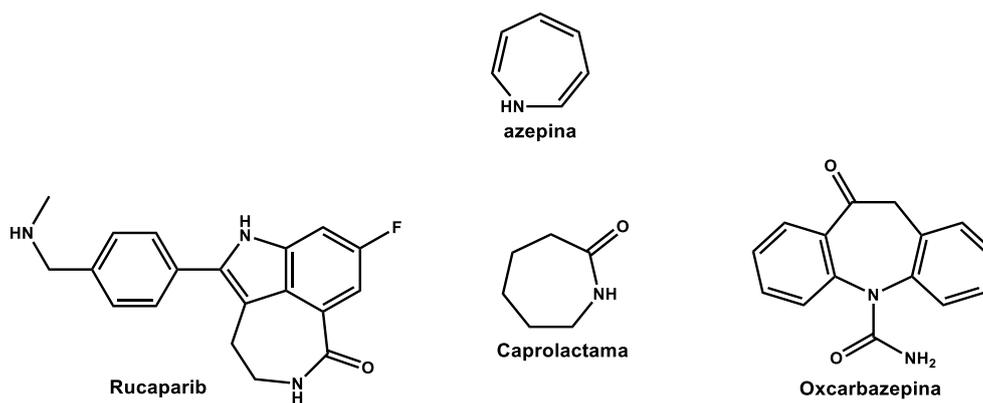


Figura 2.6 Azepina y derivados lactámicos.

Por lo anterior se podría pensar que un compuesto con dos grupos farmacóforos podría mejorar o presentar nuevas propiedades biológicas. Entonces al fusionar una lactama de 7 miembros sobre la cumarina podemos esperar obtener una nueva familia de compuestos biológicamente activos.¹⁰

2.2 SÍNTESIS DE ANILLOS DE 7 MIEMBROS

Las principales metodologías para acceder a anillos de 7 átomos incluyen reacciones de cierre de anillo, cicloadiciones [(4+3) o (5+2)] y expansión de anillo por inserción de uno o dos átomos de carbono como se muestra en la Figura 2.7.¹⁶

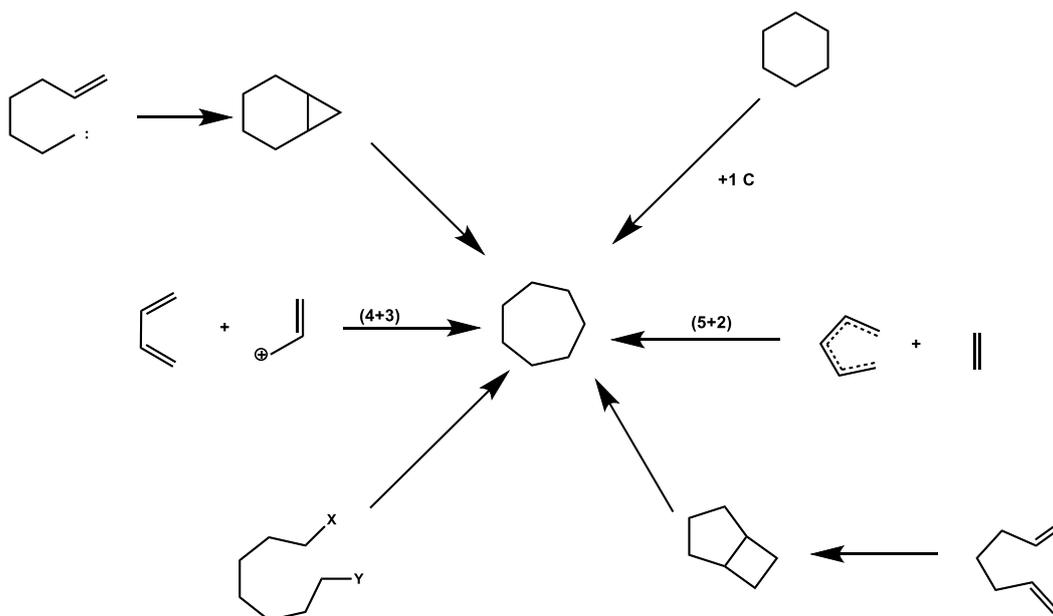


Figura 2.7 Estrategias sintéticas para la obtención de anillos de 7 miembros.

Como se mencionó anteriormente, existe un gran interés en el estudio de lactamas de siete miembros por lo que se ha diseñado una gran variedad de metodologías específicas para la obtención de estos compuestos.

Una primera aproximación para obtener derivados lactámicos es promover una reacción de adición promovida por un catalizador orgánico como se ilustra en la Figura 2.8. En este ejemplo, se presenta la reacción entre una α -cetoamida y un aldehído α,β -insaturado en presencia de un catalizador orgánico derivado del prolinol.¹⁷

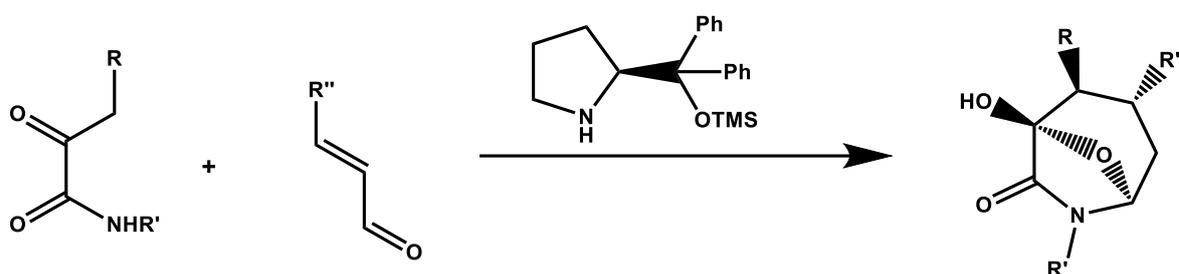


Figura 2.8 Obtención de lactamas de 7 miembros promovida por un catalizador orgánico.

Una vía alternativa es el uso de una reacción de metátesis de cierre de anillo en sistemas que contengan α,ω -dienos o eninos. De esta forma es posible obtener este tipo de heterociclo de tamaño medio. Un ejemplo de ello se muestra en la Figura 2.9, donde se obtiene un derivado pirrolidinazepinona a partir del precursor α,ω -diene.¹⁴ Para llevar a cabo este proceso es necesario usar un catalizador de Grubbs, que promueva la metátesis de cierre de anillo.

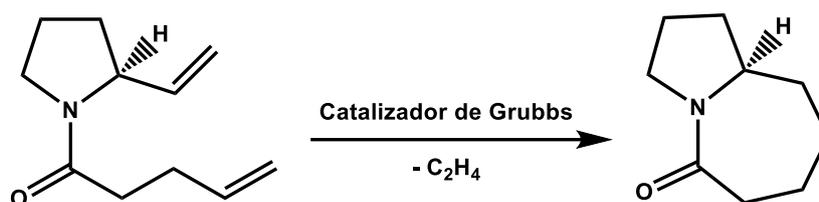


Figura 2.9 Síntesis de lactamas por metátesis de cierre de anillo.

Uno de los métodos más utilizados para la síntesis de lactamas de siete miembros a nivel industrial es a través de una expansión de anillo, por medio del rearrreglo de Beckman, Figura 2.10.¹⁷ Esta reacción permite obtener amidas a través del rearrreglo de oximas en presencia de un catalizador ácido. Sin embargo, necesita altas temperaturas y un medio deshidratante lo que

representa una desventaja si se trabaja con sustratos sensibles a la temperatura, deshidratación o a la descomposición en medio ácido.

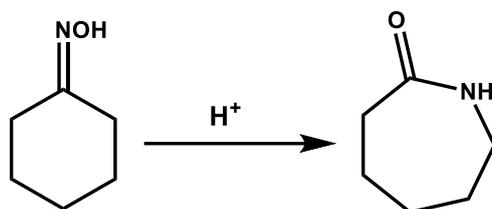


Figura 2.10 Rearreglo de Beckman.

La síntesis de Schmidt es otra alternativa que permite obtener lactamas de 7 miembros por una expansión del anillo.¹⁸ Esto se logra al tratar una cetona con azida de hidrógeno o azida de sodio y ácido sulfúrico o algún ácido de Lewis como catalizador, Figura 2.11.

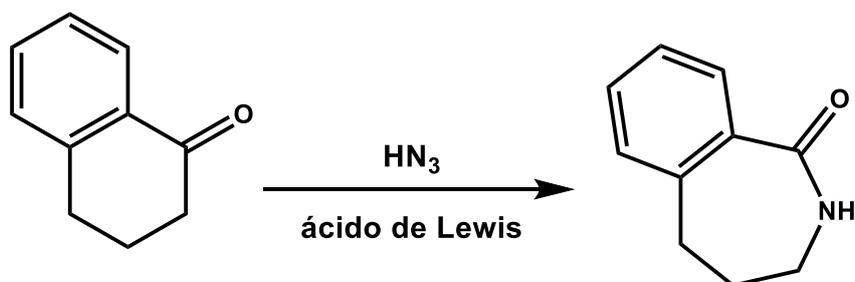


Figura 2.11 Síntesis de Schmidt.

Por otro lado, es posible sintetizar estos compuestos cíclicos por medio de un cierre de anillo catalizado por Pd, en este caso a través de una reacción de hidroaminación intramolecular.¹⁸ De esta manera es posible obtener una lactama fusionada a un anillo bencénico. Esta alternativa requiere que el sustrato contenga el grupo funcional amida, además de una insaturación, que puede ser un alqueno o un alquino como se muestra en la figura 2.12.

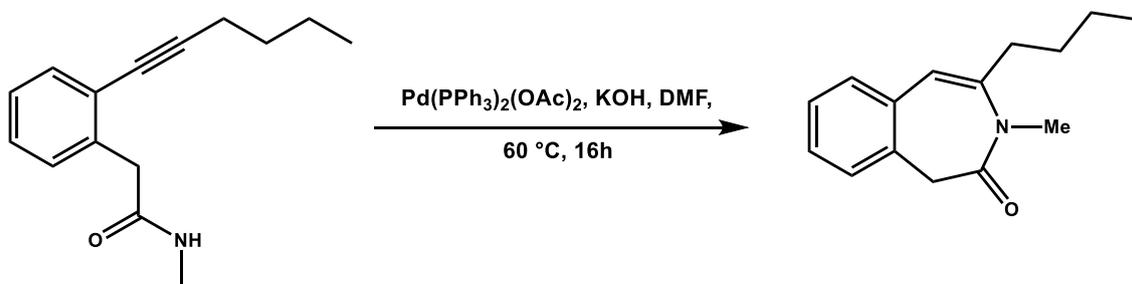


Figura 2.12 Obtención de lactamas de 7 miembros por una reacción de hidroaminación.

También, se ha utilizado la reacción de Heck (intramolecular) catalizada por paladio para la obtención de ciclos de 7 fusionados a otros núcleos, en este caso al núcleo de cumarina, Figura 2.13. Esto usualmente requiere de condiciones drásticas por la presencia de N, ya que este es un nucleófilo fuerte y puede desactivar el catalizador al coordinarse.¹⁹

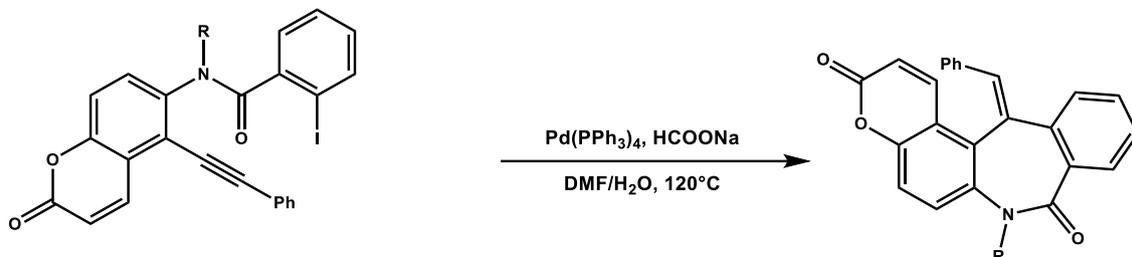


Figura 2.13 Obtención de dibenzoazepinas a través de una reacción de Heck, en condiciones reductivas.

A pesar de las diferentes alternativas desarrolladas, aún se considera un reto sintético la obtención de anillos de siete miembros. Para una reacción análoga, la lactonización, se conoce que la cinética de formación de anillos de siete miembros es 300 veces menor que la formación de un anillo de seis miembros y 30000 veces más lenta que la formación de un anillo de cinco miembros.²⁰ Es decir, si estas reacciones existieran en competencia libre, la formación de un anillo de siete miembros se vería eclipsada por la formación de anillos de menor tamaño. La dificultad de la síntesis de los ciclos de siete es debida a una combinación de efectos cinéticos y termodinámicos en la reacción de ciclación.^{20,}

21

Se tienen los datos entrópicos y entálpicos del estado de transición para el cierre de anillo en la síntesis de lactonas de diferentes tamaños a través de una reacción de sustitución nucleofílica.²²

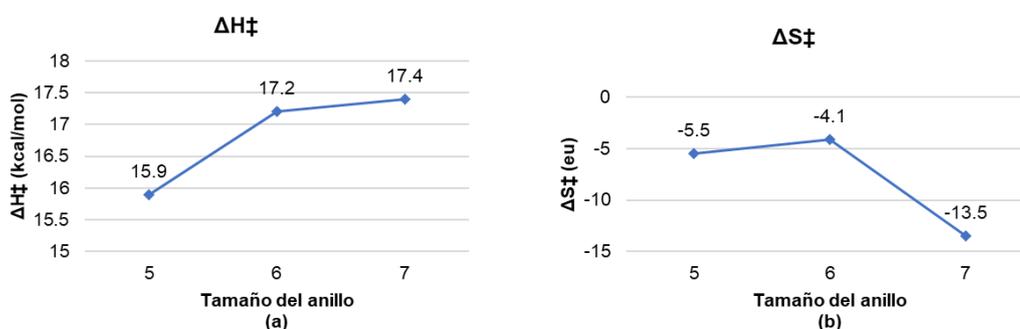


Figura 2.14 (a) Contribución entálpica en la reacción de cierre de anillo. (b) Contribución entrópica en la reacción de cierre de anillo.

En la Figura 2.14 puede observarse que la entalpia del estado de transición, ΔH^\ddagger , aumenta al aumentar el tamaño del anillo. Además, puede observarse como la ΔS^\ddagger para la formación de un ciclo de siete miembros disminuye drásticamente al compararlo con los valores para los ciclos de 5 y 6 átomos. Esto tiene que ver con la disminución de grados de libertad debido a formación del anillo. Entonces en el estado de transición, la formación de un anillo de 7 átomos no está favorecida entálpica, ni entrópicamente.

Por lo tanto, se necesita un método que permita acceder a esta estructura al dirigir la reacción hacia el producto deseado. Por ejemplo, con el uso de sistemas catalíticos ya que con ellos pueden alcanzarse altas selectividades.

2.3 CARBONILACIÓN

Las reacciones de carbonilación son una herramienta sintética muy importante que permite la incorporación de un grupo carbonilo en un compuesto orgánico a través de la activación de enlaces C-X (X=Cl, I, Br) o por la adición de CO sobre un compuesto insaturado. Esto permite la obtención de una gran variedad de compuestos que contienen grupos funcionales como cetonas, aldehídos, y derivados de ácidos carboxílicos.

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 2.15).

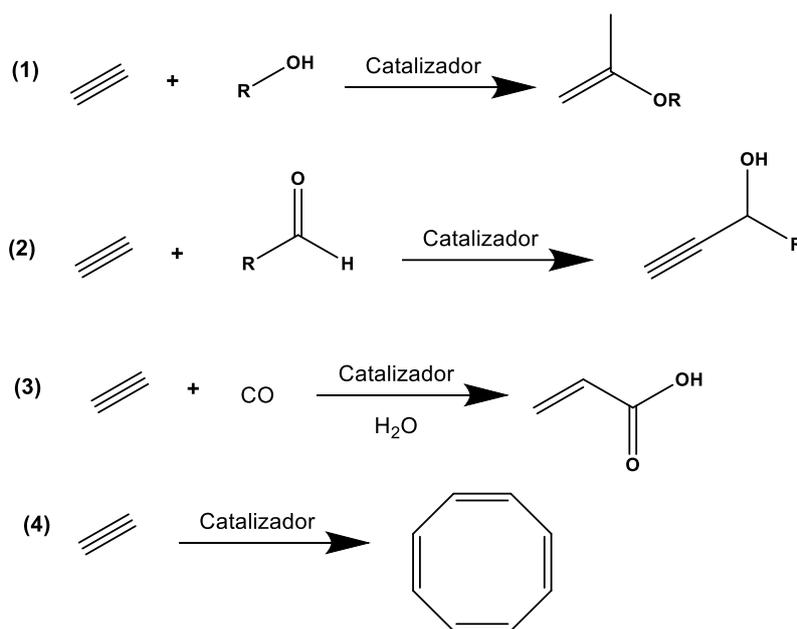


Figura 2.15 Química de Reppe.

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 como el metacrilato de metilo.

En un inicio, muchas de las reacciones de carbonilación fueron catalizadas por metales de la primera serie de transición como el cobalto. Sin embargo, hoy en

día los procesos de carbonilación más importantes son catalizados por metales como rodio, iridio y paladio. Esto se debe a que con su uso se han alcanzado procesos con una eficiencia y selectividad superior.

El gran interés sobre las reacciones de carbonilación se debe en parte a la disponibilidad de CO e H₂ por lo que se ha implementado esta metodología en varios procesos como los que se mencionan a continuación.

La hidroformilación, también conocida como *proceso oxo*, es uno de los procesos catalíticos más antiguos con un importante uso comercial, ya que permite la obtención de aldehídos a partir de alquenos terminales como se muestra en la Figura 2.16.²³ Esta reacción fue descubierta en 1938 por Otto Roelen y está basada en el uso de catalizadores de cobalto y rodio, bajo una mezcla de CO e H₂ a altas temperaturas. Cuando la olefina es etileno, se obtiene sólo un producto, pero si se trata de propeno o 1-alquenos de cadena más larga, es posible obtener dos isómeros estructurales: el producto lineal y el ramificado. Por ello uno de los objetivos más importantes en el estudio de la reacción de hidroformilación ha sido encontrar condiciones que permitan obtener altas regioselectividades.

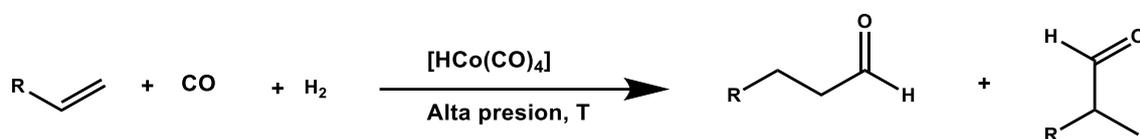


Figura 2.16 Esquema general de la reacción de hidroformilación.

El ácido acético es un producto químico de gran importancia debido a que es precursor de materiales como vinil acetato, anhídrido acético, acetato de celulosa, y es utilizado como disolvente para la oxidación de xileno. La síntesis de ácido acético a partir de metanol y CO en presencia de un catalizador de Rh/I, se muestra en la Figura 2.17, es un proceso que ha sido usado de forma comercial desde los años 70's y es conocido como el proceso Monsanto.^{24,25}



Figura 2.17 Síntesis de ácido acético.

Una mejora del proceso Monsanto, es el proceso Cativa, que utiliza catalizadores de Ir/I con un iniciador de rutenio. Las principales ventajas del proceso Cativa sobre el proceso Monsanto son debidas a que las especies de iridio son más activas y solubles que las de rodio, además de que son más estables frente a la presencia de agua. Las reacciones de carbonilación se han convertido en una herramienta muy importante para la síntesis de productos naturales y fármacos, ya que se pueden obtener productos de forma enantioselectiva.

Para dirigir la selectividad en un sistema catalítico se pueden modificar distintas variables como el metal, la presión, el disolvente, el ligante y la temperatura.²⁶ Por ejemplo, la síntesis del ibuprofeno²⁷ desarrollada por la empresa BHC, Figura 2.18, necesita de sólo tres pasos y el paso que determina la enantioselectividad del producto es una reacción de carbonilación. El producto final es racémico, y aunque ambos enantiómeros tienen propiedades farmacológicas similares, el enantiómero (S) es más activo que el (R), y el único comercializado es el enantiómero (S).

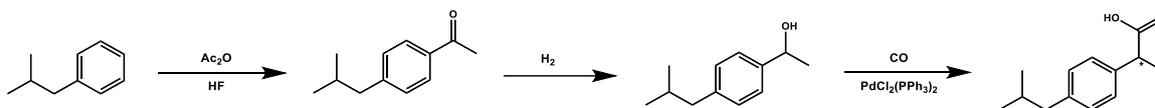


Figura 2.18 Síntesis de ibuprofeno.

2.3.1 Reacciones de hidroxycarbonilación, alcoxycarbonilación y aminocarbonilación

La carbonilación de alquenos catalizada por un metal de transición en presencia de monóxido de carbono y agua es conocida como hidroxycarbonilación dando como productos a los ácidos carboxílicos correspondientes. Esta reacción puede modificarse en presencia de otros nucleófilos como los alcoholes en una reacción de alcoxycarbonilación o aminas para una reacción de aminocarbonilación para obtener el éster o la amida correspondiente. 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.

Por ejemplo, Liang y su grupo de investigación²⁸ encontraron las condiciones para la reacción de alcoxycarbonilación de alquenos utilizando agua como fuente

de hidrógeno, Figura 2.19. Optimizaron la reacción utilizando estireno y metanol y encontraron que el ligante bidentado Xantphos era estable en presencia de agua, lograron obtener un rendimiento del 94%, sin embargo, se observa una mezcla de los productos lineal y ramificado. Las condiciones de reacción mostraron funcionar cuando se usaron etanol y alcohol isopropílico en lugar de metanol. También probaron distintas olefinas como 1-hexeno, 1-heptenociclohexeno obtuvieron resultados similares.

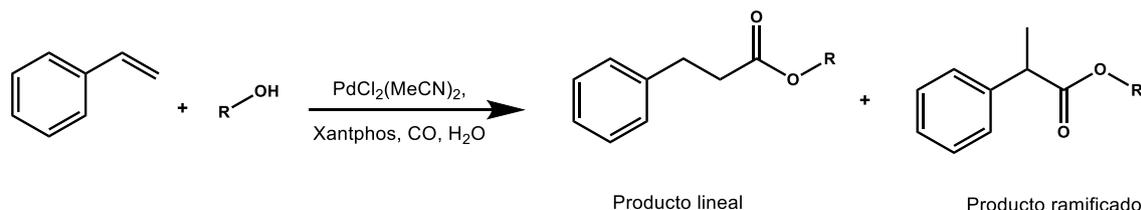


Figura 2.19 Alcoxycarbonilación de estireno.

Como se mencionó anteriormente, en una reacción de aminocarbonilación una amina se utiliza como nucleófilo para producir amidas (ver Figura 2.20). Las amidas constituyen una familia de compuestos importantes debido a que presentan actividad biológica y pueden utilizarse como bloques de construcción en la producción de polímeros.²⁹

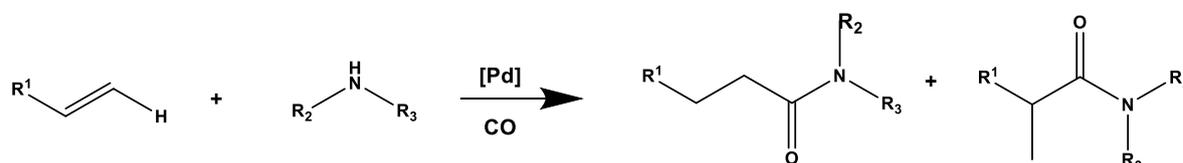


Figura 2.20 Aminocarbonilación intermolecular.

Uno de los primeros ejemplos de la reacción de aminocarbonilación catalizado por paladio, es el trabajo realizado por Matteoli y su grupo de investigación.³⁰ Ellos optimizaron la reacción de aminocarbonilación para obtener de forma selectiva el producto ramificado a partir de fenilacetileno y anilina (Figura 2.21), concluyeron que la reacción es posible sin el uso de gas H₂, pero en presencia de algún aditivo ácido como el ácido metansulfónico.

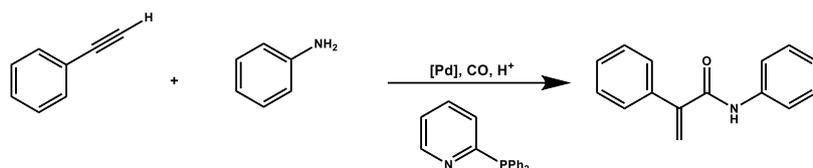


Figura 2.21 Aminocarbonylación de fenilacetileno en presencia de anilina.

El Ali y colaboradores³¹ trabajaron en la aminocarbonylación de alquinos terminales con derivados de anilina en presencia de acetato de paladio, el ligante bidentado dppb (1,4-bis(difenilfosfino)butano), monóxido de carbono e hidrógeno molecular y obtuvieron los productos ramificados de forma selectiva, ver Figura 2.22.

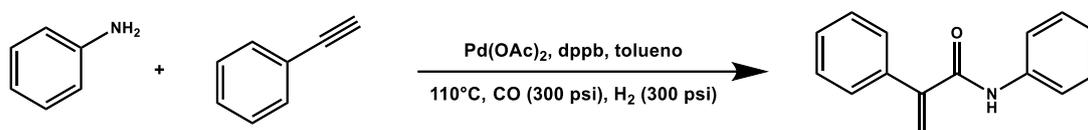


Figura 2.22 Aminocarbonylación de alquinos terminales.

Un ejemplo importante sobre la influencia de distintos ligantes en la selectividad en un sistema catalítico es el de estireno y 4-aminofenol en presencia de aditivos ácidos. Es posible obtener el producto lineal o el producto ramifica con alta selectividad al modificar el ligante fosfínico, ver Figura 2.23.³² Este trabajo demostró el efecto de las variables ligante, disolvente y aditivo ácido sobre la regioselectividad de la reacción de aminocarbonylación.

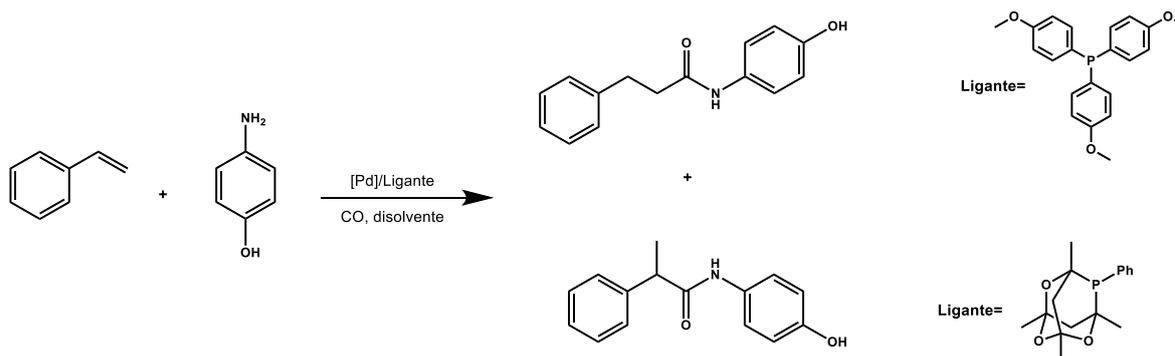


Figura 2.23 Cicloaminocarbonylación regioselectiva de estireno.

2.3.2 Ciclocarbonilación intramolecular

Las reacciones de ciclocarbonilación son una herramienta sintética importante, ya que permiten obtener distintos productos heterocíclicos como lactonas y lactamas. Para llevar a cabo este tipo de reacciones los sustratos deben

contener un grupo funcional susceptible a sufrir una carbonilación (alqueno, alquino, haluro de alquilo) y un nucleófilo (como un alcohol o una amina). Cuando el sustrato es una olefina terminal se tienen dos posibles productos como puede observarse en la Figura 2.24.²⁹

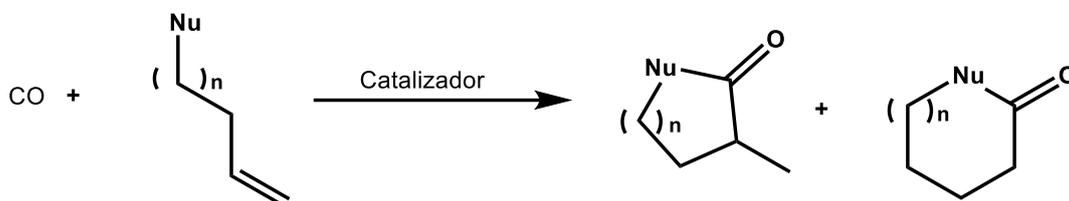


Figura 2.24 Ciclocarbonilación.

Cuando el nucleófilo es una amina, la reacción se conoce como cicloaminocarbonilación, y ofrece una ruta para la síntesis de lactamas. Aunque no ha sido muy explorada, las investigaciones realizadas muestran el alcance y el potencial de la reacción.

Alper y colaboradores³³ trabajaron sobre la reacción de carbonilación intramolecular y lograron obtener los productos carbonilados a partir de la 2-alilililina, ver Figura 2.25. Este trabajo demuestra la influencia del ligante sobre la selectividad de la reacción, ya que en presencia del ligante PPh₃ el sistema es selectivo al ciclo de 6 miembros (dando selectividades entre 71 – 92%), mientras que al cambiar a un ligante bidentado como el dppb, la selectividad se dirige al ciclo de 7 átomos.

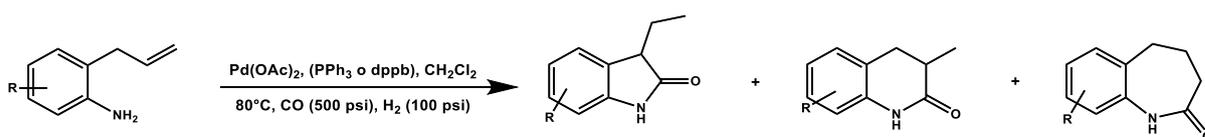


Figura 2.25 Cicloaminocarbonilación de 2-alilililina.

Un método desarrollado para la obtención de lactamas de tamaño medio, se basa en la reacción de aminocarbonilación intramolecular. A partir de 2-alquililililinas, Hu y colaboradores lograron optimizar las condiciones de reacción para obtener con alta regioselectividad lactamas de 7 y 8 miembros, como se muestra en la Figura 2.26.³⁴

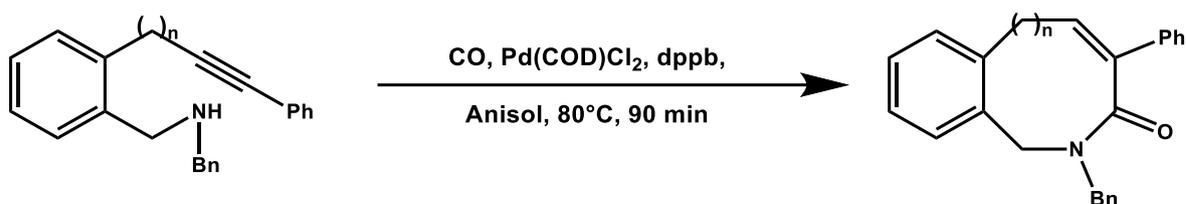


Figura 2.26 Obtención de lactamas de tamaño medio.

Además, las reacciones de cicloaminocarbonilación se han utilizado para obtener regioselectivamente compuestos cíclicos que contienen 2 heteroátomos. Shui-Ming Lu y colaboradores, utilizaron un sistema heterogéneo basado en paladio soportado en dendrímeros de sílice para obtener diferentes dibenzoxazocinonas sustituidas de forma selectiva. Lograron obtener rendimientos del producto aislado entre 89 – 99% del producto correspondiente (ver Figura 2.27).³⁵

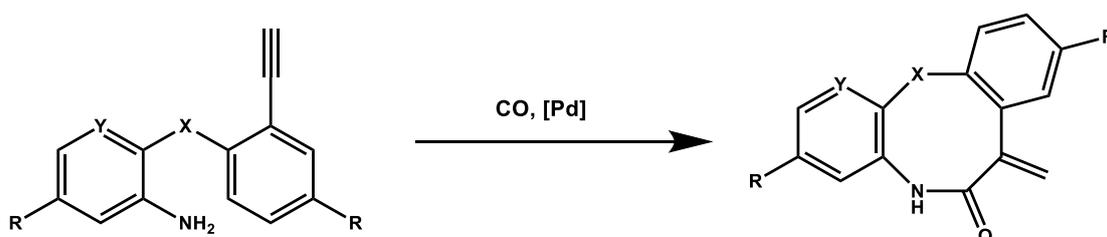


Figura 2.27 Síntesis de dibenzoxacinonas por carbonilación.

En nuestro grupo de investigación se trabajó con 3-alil-4-hidroxiquinolona bajo condiciones de carbonilación para obtener la oxepina correspondiente.³⁶ Se modificaron las variables temperatura, presión, ligante, disolvente y fuente de paladio hasta encontrar las condiciones para obtener selectivamente la oxepina fusionada al núcleo quinolónico (Figura 2.28).

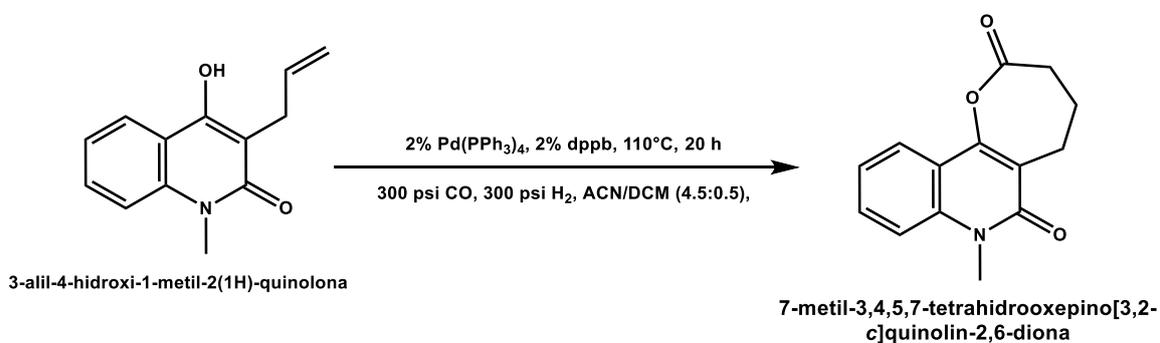


Figura 2.28 Cicloalcoxycarbonilación catalizada por paladio de 3-alil-4-hidroxi-1-metil-2(1H)-quinolona.

También se ha trabajado sobre la cumarina y a partir de la 3-alil-4-hidroxycumarina se encontró que, las condiciones óptimas para obtener selectivamente la lactona de 7 miembros en la reacción de ciclocarbonilación catalizada por paladio (Figura 2.29) son: $\text{Pd}_3(\text{OAc})_6$ como precursor de paladio, dppb como ligante, DCM como disolvente y 300 psi de CO .^{37,38}

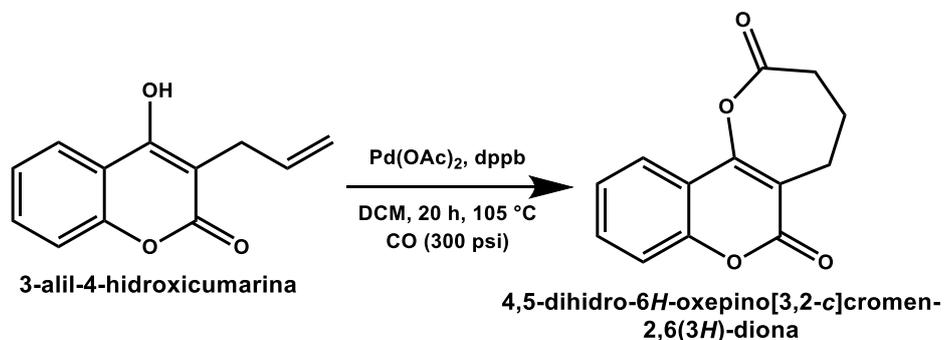


Figura 2.29 Cicloalcoxycarbonilación catalizada por paladio de 3-alil-4-hidroxycumarina.

Los ejemplos anteriores muestran que la reacción de cicloaminocarbonilación es una importante herramienta sintética y muestra gran potencial para la síntesis de compuestos de diferentes tamaños, en particular para heterociclos de siete átomos, lo que nos podrá llevar a pensar en su empleo para la obtención de lactamas de tamaño medio.

3. HIPÓTESIS

La regioselectividad en la reacción de ciclocarbonilación intramolecular catalizada por Pd, se puede modular utilizando ligantes tipo fosfina, se espera que los ligantes bidentados generen ciclos de mayor tamaño mientras que los ligantes monodentados dirijan 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-(fenilamino)cumarinas generaría anillos de siete miembros con una alta regioselectividad, lográndose así la fusión entre cumarina y anillos lactámicos de siete átomos.

4. OBJETIVO

4.1 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una metodología sintética para obtener lactamas de 7 átomos a partir de una reacción de aminocarbonilación intramolecular catalizada por paladio empleando diferentes derivados de la 3-alil-4-(fenilamino)cumarina.

4.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Optimizar las condiciones de reacción en la carbonilación intramolecular de 3-alil-4-(fenilamino)cumarina para obtener, con alta regioselectividad, el producto carbonilado de 7 átomos, modificando las siguientes variables: fuente de paladio, presión de CO/H₂, temperatura, disolvente y ligante.
- Sintetizar una familia de compuestos derivados de 3-alil-4-(fenilamino)cumarina para generalizar las condiciones de reacción propuestas.
- Caracterizar los diferentes productos obtenidos por medio de punto de fusión, resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C, espectroscopía en el infrarrojo y espectrometría de masas de alta y baja resolución.

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1 SÍNTESIS DEL SUSTRATO MODELO

Para llevar a cabo una reacción de carbonilación intramolecular o ciclocarbonilación y generar el fragmento lactámico sobre el núcleo cumarínico, es necesario partir de un sustrato que contenga con una proximidad adecuada, un grupo funcional susceptible a carbonilarse, como un alqueno; y, un nucleófilo, en este caso, un grupo amino. Se seleccionó como sustrato modelo la 3-alil-4-(fenilamino)cumarina (**4a**). Para obtenerlo, se funcionalizó en dos pasos la 4-hidroxycumarina, disponible comercialmente.

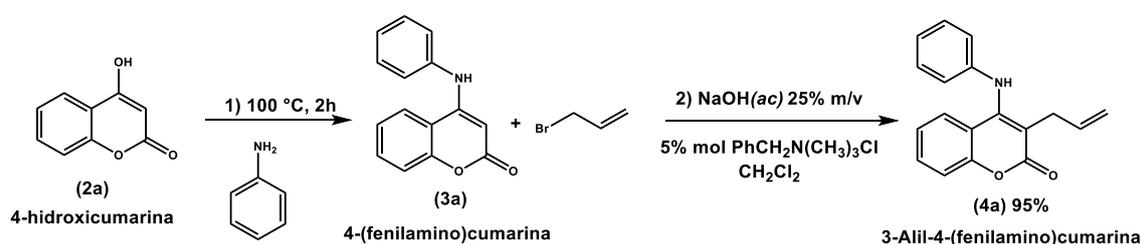


Figura 5.1 Síntesis del sustrato modelo **2a**

Primero se realizó la sustitución del grupo hidroxilo por un grupo amino a través de una reacción de sustitución nucleofílica. Esta reacción se realizó a 100 °C en una mantilla de calentamiento con un exceso de anilina (paso 1, Figura 5.1),³⁹ se obtuvo un sólido cristalino de color amarillo que es parcialmente soluble en CH₂Cl₂, con un rendimiento del 95%. El producto obtenido se analizó por RMN ¹H en DMSO-d₆ y los resultados coinciden con los datos reportados en la literatura.³⁹

Después, se agregó un fragmento alilo sobre la posición 3 de la 4-(fenilamino)cumarina (**3a**) en condiciones bifásicas H₂O/CH₂Cl₂, se utilizó como agente de transferencia de fase el cloruro de trimetilbencilamonio (paso 2, Figura 5.1), el producto **4a** se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo 8:2 (v/v). Se obtuvo un sólido cristalino de color amarillo pálido, soluble en distintos disolventes orgánicos como dicloro metano, cloroformo, acetona, tolueno, etanol, metanol, acetato de etilo, y THF. El producto 3-alil-4-(fenilamino)cumarina (**4a**), se caracterizó por resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C, además se realizó el experimento bidimensional HSQC para realizar la asignación de las señales; espectroscopía de IR y

espectrometría de masas. Los resultados obtenidos coinciden con los encontrados en la literatura.³⁸

La presencia de las señales correspondientes a los protones del fragmento alilo y el N-H del sustrato **4a** en el espectro de RMN de ^1H (señales 11-14, Figura 5.2), se utilizaron como señales testigo para determinar la conversión en la reacción de ciclocarbonilación catalizada por paladio.

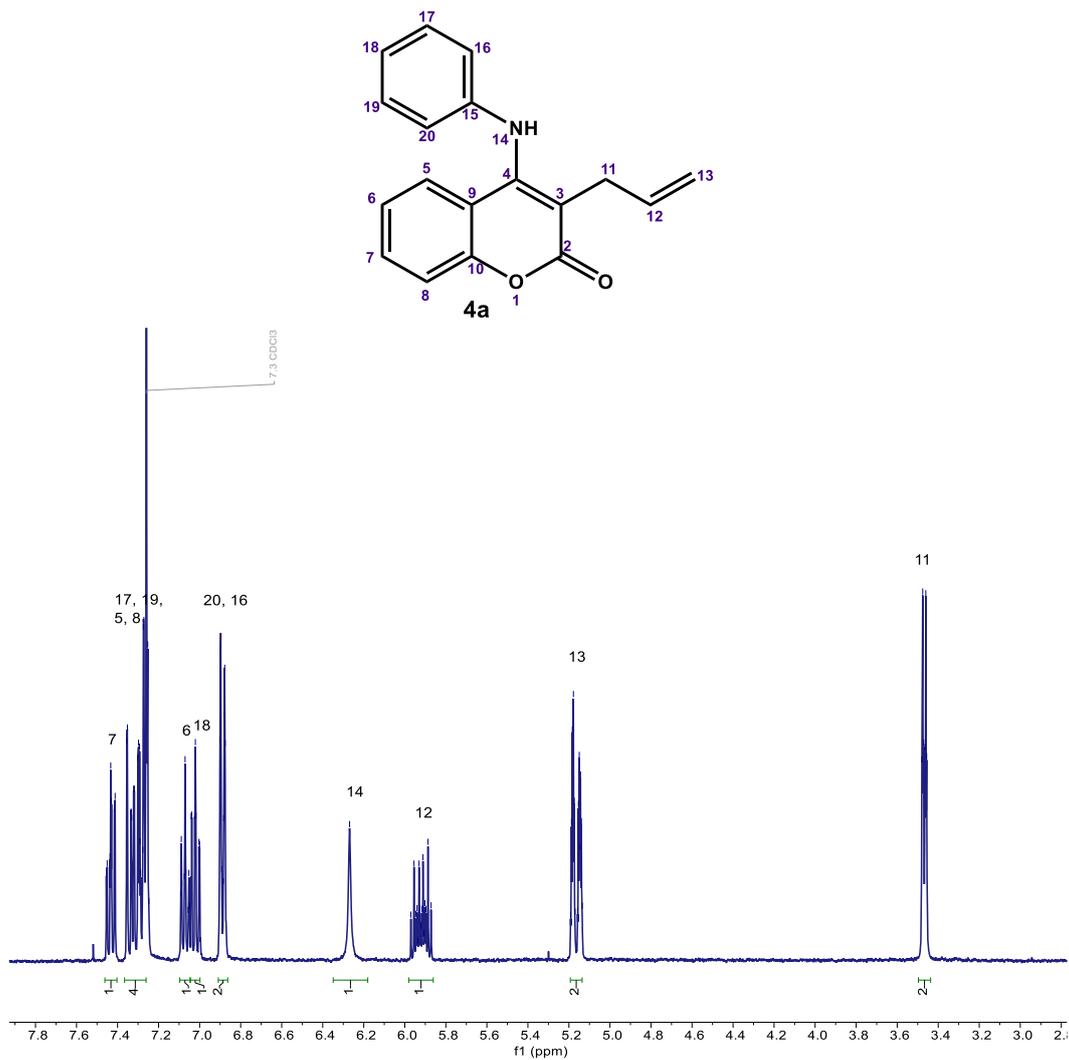


Figura 5.2 Espectro de RMN de ^1H (400 M Hz) del sustrato **4a** en CDCl_3

5.2 BUSQUEDA DE LAS CONDICIONES PARA LA REACCIÓN DE CICLOCARBONILACIÓN

En la literatura,^{31,40–42} han reportado que la selectividad en la reacción de ciclocarbonilación puede dirigirse hacia alguno de los posibles productos al modificar variables como el precursor de paladio, el ligante fosfínico, el disolvente, la temperatura, y la presión de CO e H₂.

Inicialmente, se realizó un experimento sometiendo al sustrato **4a** a las condiciones optimizadas previamente por nuestro grupo de investigación hacia la obtención del ciclo de 7 sobre la 3-alil-4-hidroxycumarina: 6% Pd(OAc)₂, 6% dppb, CH₂Cl₂, 105 °C, 20 h, 300 psi CO, cuando el sustrato **4a** se sometió a las condiciones de carbonilación, la reacción no ocurrió³⁷, por ello se adicionaron 300 psi de hidrógeno, para promover la formación de especies de hidruro de paladio, las cuales se especula son las que promueven la reacción catalítica de ciclocarbonilación.

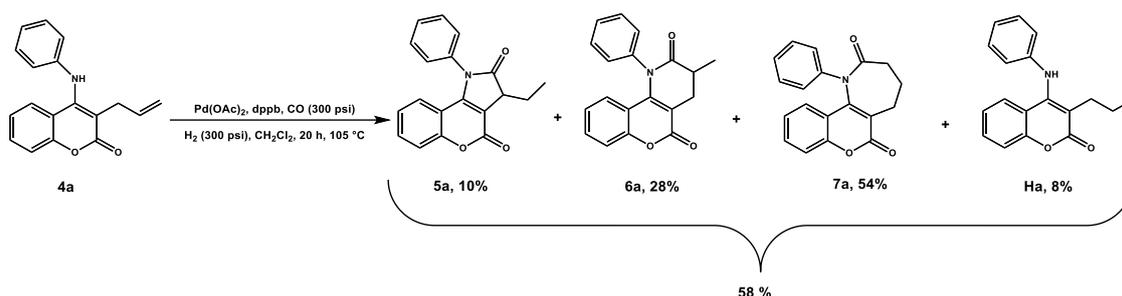


Figura 5.3 Reacción de ciclocarbonilación con 3-Alil-4-(fenilamino)cumarina.

El crudo de reacción se trató con una percolación sobre celita y se llevó a sequedad. Se analizó con RMN de ¹H en CDCl₃. Se observó una conversión parcial del 58 % de **4a**. También se observaron los productos **5a**, **6a**, **7a** y el producto de la reacción de hidrogenación, **Ha** (Figura 5.3).

Para aumentar la conversión del sustrato, se aumentó la temperatura a 110 °C. El espectro de RMN ¹H del crudo obtenido se muestra en la Figura 5.4.

Bajo estas condiciones de reacción, se obtuvo una conversión completa del sustrato modelo (no se observan las señales testigo entre 6.8-5.0 ppm) y se obtuvo una mezcla de los productos carbonilados. En la Figura 5.5, se presenta el espectro de RMN ¹H obtenido, ampliado entre 0-4.6 ppm para apreciar la zona

en la que se observan las señales testigo correspondientes a los productos de interés. El compuesto **5a** (señal triple en 4.15-4.17 ppm y confirmado con la señal triple en 0.66-0.69 ppm), **6a** (señal doble en 1.27-1.29 ppm y confirmado con la señal múltiple en 2.71-2.81 ppm), y el producto hidrogenado **Ha** (señal triple en 0.85-0.88 ppm). Dada la complejidad de la mezcla, en un inicio no se logró la identificación plena del ciclo a siete miembros **7a**, pero se consideraba que la señal doble de dobles en 3.27-3.11 ppm corresponde a dicho producto. La presencia del ciclo **5a** es debida a la isomerización del doble enlace en el sustrato **4a**, esta isomerización es promovida por especies de hidruro de paladio (Pd-H).⁴³

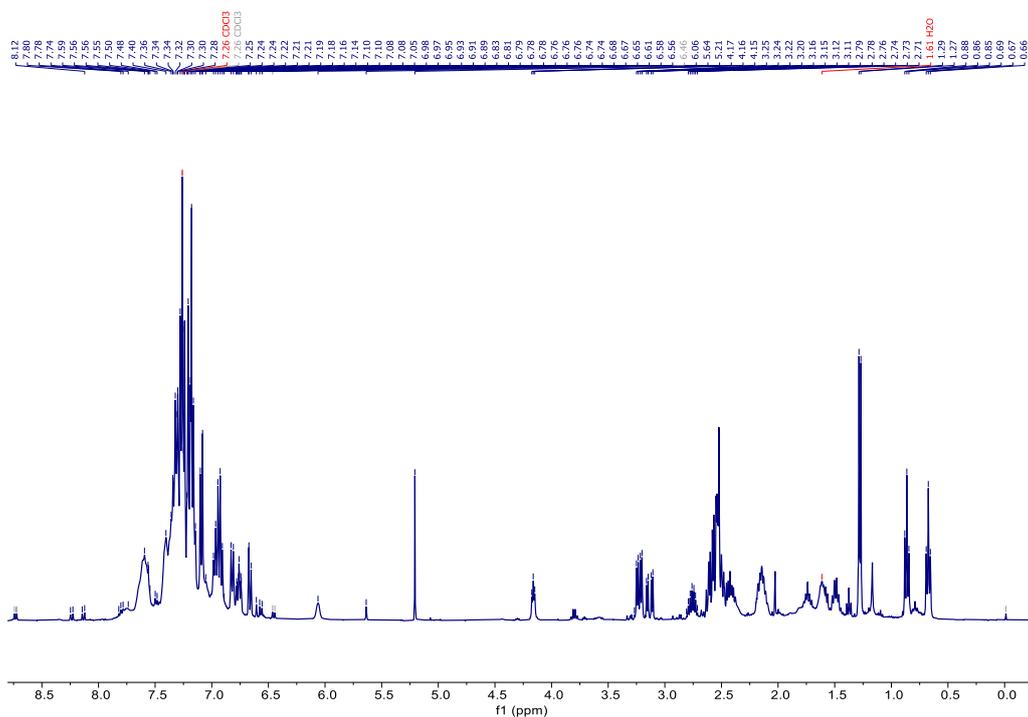


Figura 5.4 Espectro de RMN ¹H (400 M Hz) del crudo de la reacción de carbonilación del sustrato **4a**, en CDCl₃.

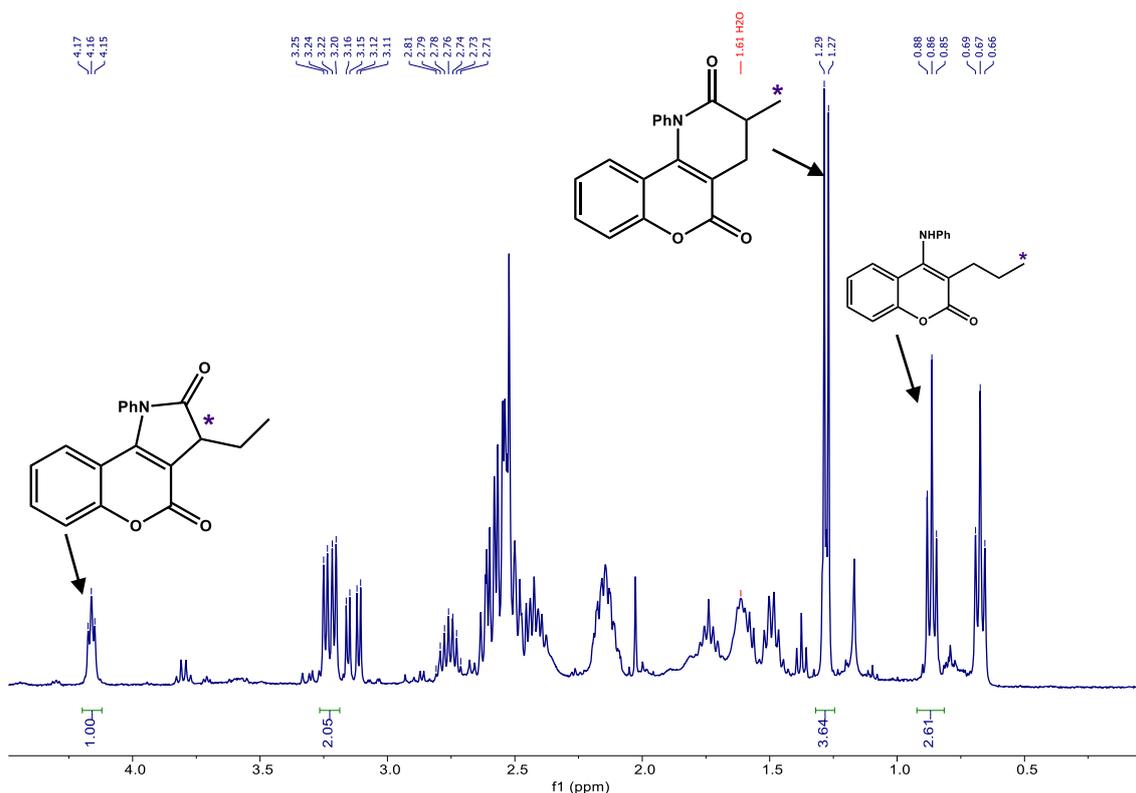


Figura 5.5 Ampliación del espectro de RMN ^1H (400 M Hz) del crudo de la reacción de carbonilación del sustrato **4a**, en CDCl_3

La mezcla de reacción se separó utilizando cromatografía en columna y los productos carbonilados se aislaron y se caracterizaron por resonancia magnética nuclear de ^1H (Figura 5.6), RMN ^{13}C y experimentos bidimensionales en CDCl_3 , espectroscopia de IR y espectrometría de masas. Se determinó que el ciclo de 7 miembros (**7a**) está presente en la mezcla de reacción (Figura 5.6).

La relación obtenida de los productos purificados (**5a**-17%, **6a**-23%, **7a**-37%) concuerda con la selectividad obtenida a través del análisis del espectro de RMN ^1H (**5a**-19%, **6a**-24%, **7a**-40%). Las diferencias pueden deberse a la pérdida del producto durante la purificación, si hubo descomposición del sustrato durante la reacción catalizada por Pd, está fue mínima.

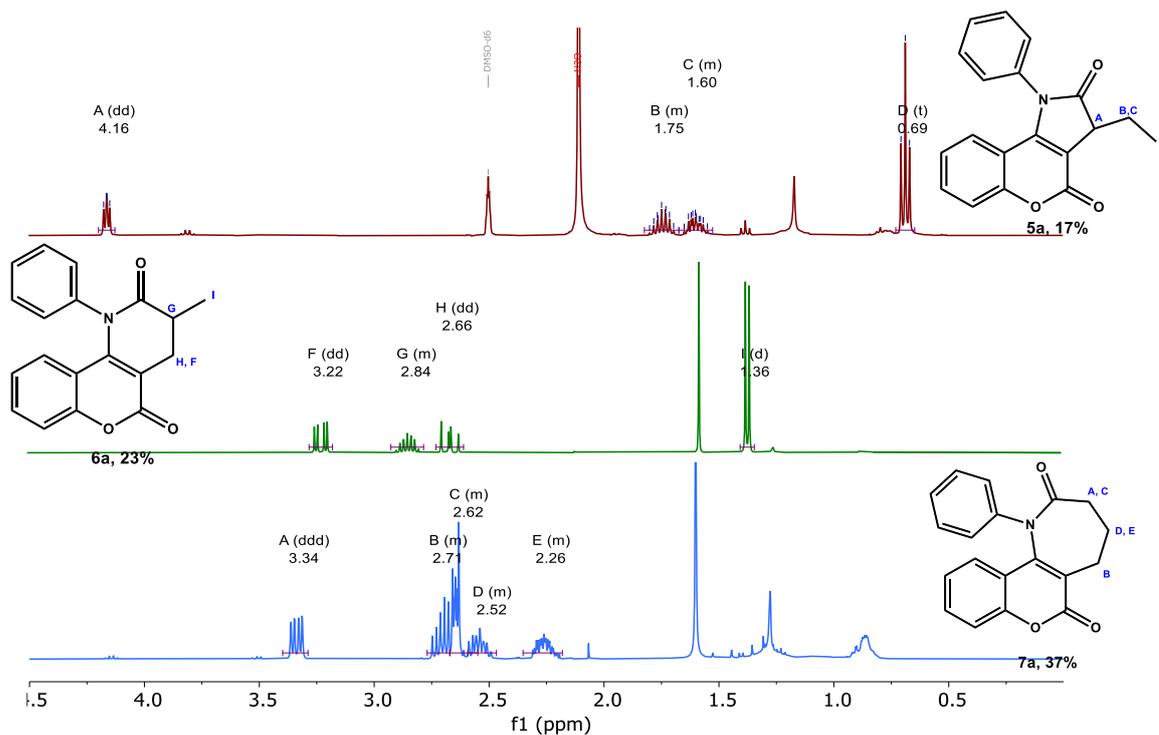


Figura 5.6 Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de los productos de carbonilación en CDCl_3 .

Fue posible obtener un cristal adecuado del producto **6a** para ser analizado por la técnica de difracción de rayos X. El cristal se obtuvo por difusión de hexano en una disolución saturada del compuesto en diclorometano a temperatura ambiente por 8 días. El resultado obtenido concuerda con el compuesto propuesto. La representación ORTEP se muestra en la Figura 5.7

En la estructura sobresale la presencia de dos planos, uno sobre el fragmento cumarina (plano verde) mientras que el otro sobre el grupo fenilo (plano azul), entre estos planos se forma un ángulo de 71.45° .

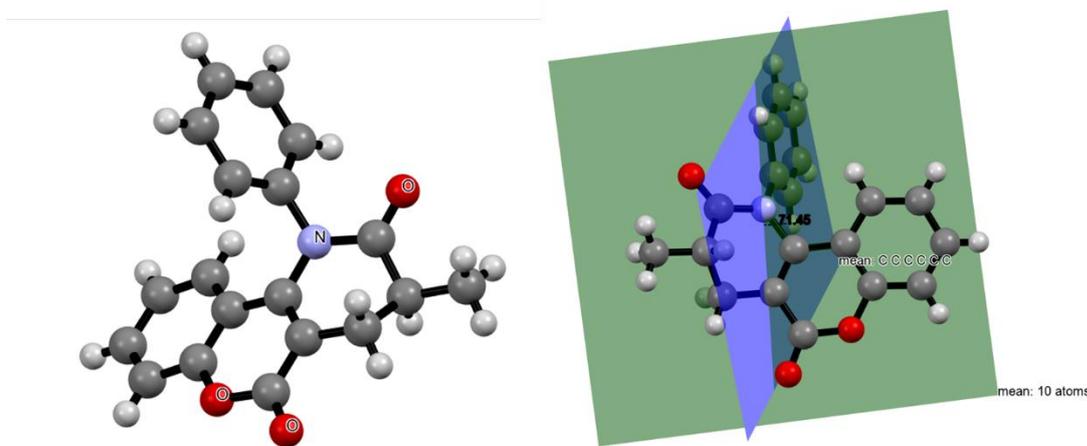


Figura 5.7 Representación ORTEP del compuesto **6a**.

5.2.1 Efecto de la fuente de paladio

La primera variable que se modificó fue la fuente de paladio. Se utilizaron las sales: Pd(OAc)₂, PdBr₂, PdCl₂; y los compuestos de Pd(0): Pd₂(dba)₃ y Pd(PPh₃)₄.

El complejo catalíticamente activo se forma *in situ*, y se esperan especies del tipo H-PdL_n, en donde L es el ligante fosfínico bidentado y se utiliza una proporción metal-ligante de 1:1. Por ello con el dímero Pd₂(dba)₃, se utiliza una proporción 1:2 [Pd]/ligante bidentado.

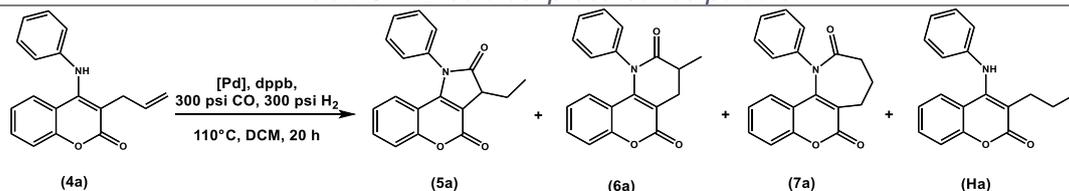
En los trabajos realizados anteriormente por el grupo de investigación, se ha observado que el ligante dppb permite la obtención de ciclos de siete miembros con alta selectividad tanto en combinación de Pd(0) (Pd(PPh₃)₄), como en combinación de una fuente de Pd(II) (Pd(OAc)₂).

Se mantuvieron constantes las variables:

- Ligante: dppb.
- Presión total: 600 psi, mezcla de CO/ H₂ en una relación 1:1.
- Temperatura: 110 °C.
- Disolvente: diclorometano.

Los resultados se muestran en la Tabla 5.1.

Tabla 5.1. Efecto del precursor de paladio



Reacción ^a	[Pd]	Conversión ^b %	Selectividad ^b 5a/6a/7a/Ha
1	Pd(OAc) ₂	100	10/24/59/7
2	PdCl ₂	100	21/47/4/28
3	PdBr ₂	100	18/19/50/13
4	Pd(PPh ₃) ₄	63	20/27/38/15
5*	Pd ₂ (dba) ₃	100	11/28/61/-

^aCondiciones de reacción: 0.126 mmol **4a**, 6% mol [Pd], 6% mol dppb, 20 h, 110°C, 5 mL DCM, 300 psi CO, 300 psi H₂. ^bConversión y selectividad obtenida por RMN ¹H en CDCl₃, si uno de los productos no se observó, se coloca un "-". *3 % mol Pd₂(dba)₃.

Los precursores de Pd(II) acetato de paladio y bromuro de paladio, dieron una selectividad similar dirigida mayoritariamente hacia el ciclo de 7 átomos (**7a**) (reacciones 1, 3 respectivamente.). Mientras que con cloruro de paladio se obtuvo mayoritariamente el ciclo de 6 miembros (**6a**) y el producto de hidrogenación (reacción 2).

Cuando se utilizó Pd(PPh₃)₄ (reacción 4), se observó una conversión parcial del 63% y una baja selectividad ligeramente dirigida hacia el producto **7a**. El cambio de fuente de paladio a Pd₂(dba)₃ presentó una conversión total del sustrato, y la selectividad está dirigida mayormente hacia el producto **7a**, además, no se observó el producto de hidrogenación (**Ha**) (reacción 5).

El Pd₂(dba)₃ mostró la mejor selectividad hacia el producto de siete miembros **7a**.

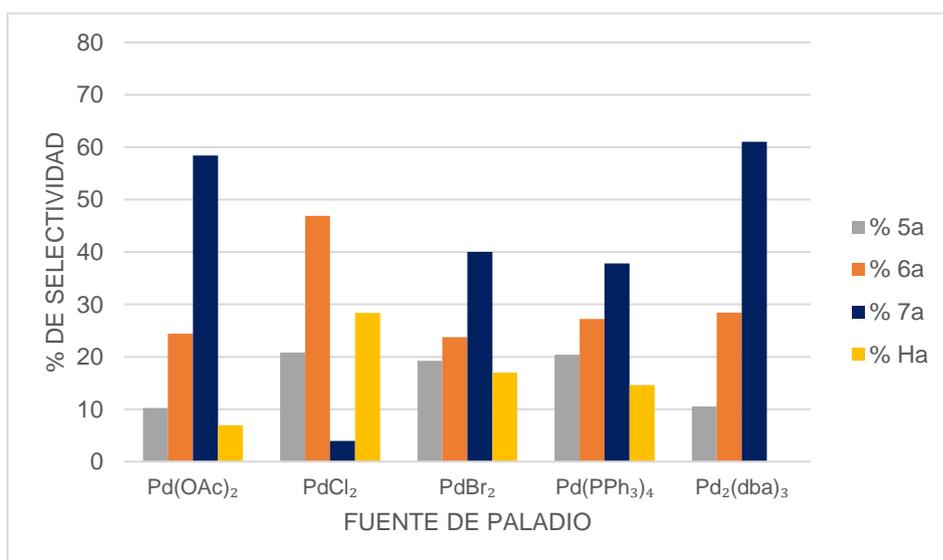


Figura 5.8 Efecto de la fuente de paladio en la reacción de ciclocarbonilación.

Condiciones de reacción: 0.126 mmol **4a**, 6% mol [Pd], 6% mol dppb, 20 h, 110°C, 5 mL DCM, 300 psi CO, 300 psi H₂. *3% mol Pd₂(dba)₃.

Gráficamente, puede observarse en la Figura 5.8 que, bajo las condiciones probadas, el precursor Pd₂(dba)₃ permite obtener con mayor selectividad la lactama de 7 miembros, y, además, hay una conversión completa del sustrato **4a**. Al usar acetato de paladio la selectividad observada es similar. Sin embargo, el uso de Pd(OAc)₂ genera una mayor cantidad del producto hidrogenado, el cual se evita al emplear Pd₂(dba)₃, permitiendo eliminar un subproducto de reacción.

5.2.2 Efecto de la temperatura

Para evaluar el efecto de la temperatura sobre la reacción, se realizaron experimentos con la temperatura de 110 °C y 120 °C bajo diferentes condiciones de reacción. No se usaron temperaturas menores debido a que anteriormente se había observado que a 105 °C, la conversión del sustrato **4a** es parcial. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 5.9 y en la Tabla 8.4(ver Anexo).

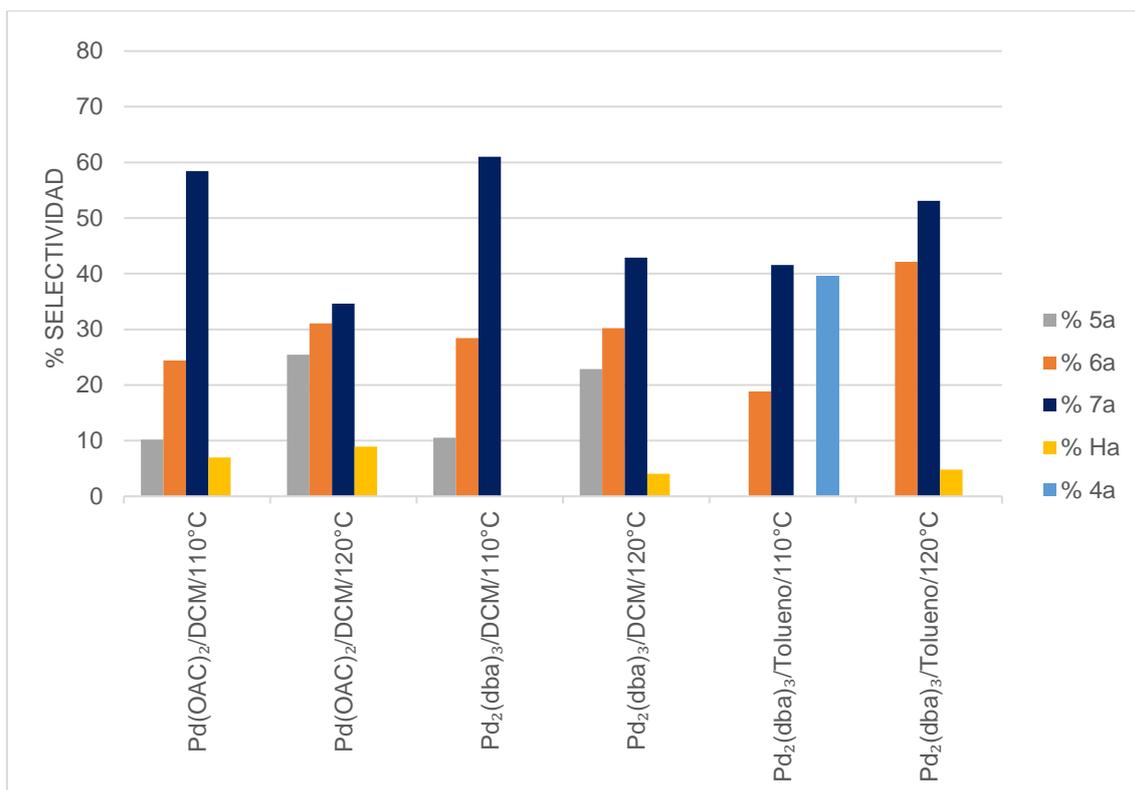


Figura 5.9 Efecto de la temperatura.

Conversión y selectividad obtenida por RMN ¹H en CDCl₃. Condiciones de reacción:

- 0.126 mmol **4a**, 3 % mol Pd₂(dba)₃, 6 % mol dppb, 300 psi CO, 300 psi H₂, 20 h, 5 mL Disolvente.
- 0.126 mmol **4a**, 6 % mol Pd(OAc)₂, 6% mol dppb, 300 psi CO, 300 psi H₂, 20 h, 5 mL DCM.

En la Figura 5.9, puede observarse que, al aumentar la temperatura de 110 °C a 120 °C, la selectividad del sistema catalítico disminuye, esto podría deberse a que al aumentar la temperatura se favorece la isomerización de la doble ligadura del fragmento alilo, lo que lleva a la formación de los productos **5a** y **6a**.

Por lo anterior, se decidió utilizar 110°C como la temperatura de trabajo.

5.2.3 Efecto de la presión

Siguiendo con la optimización de la reacción de cicloaminocarbonilación, para evaluar el efecto de la presión, se probaron distintas mezclas de CO e H₂.

Se mantuvieron constantes las variables:

- Fuente de paladio: Pd₂(dba)₃.
- Ligante: dppb.
- Presión total: 600 psi.
- Temperatura: 110 °C.
- Disolvente: diclorometano.

Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 5.10, y en Tabla 5.2.

Tabla 5.2 El efecto de la presión.

Reacción ^a	Presión H ₂ /CO (psi)	Conversión ^b %	Selectividad ^b 5a/6a/7a/8a
1 ^c	500/100	14	-/-/-/100
2 ^d	500/100	100	-/-/-/100
3 ^c	300/300	100	11/28/61/-
4 ^d	300/300	60	-/31/69/-
5 ^c	200/400	100	10/28/50/12
6 ^d	200/400	100	-/76/24/-
7 ^c	100/500	100	4/28/61/7
8 ^d	100/500	100	-/56/44/-
9 ^c	0/600	67	5/31/64/-
10 ^d	0/600	100	-/28/72/-

^aCondiciones de reacción: 0.126 mmol **4a**, 3% mol Pd₂(dba)₃, 6% mol dppb, 20 h, 110 °C, 5 mL Disolvente. ^bConversión y selectividad obtenida por RMN ¹H, si uno de los productos no se observó, se coloca un "-". ^c Disolvente= DCM, ^d Disolvente= tolueno

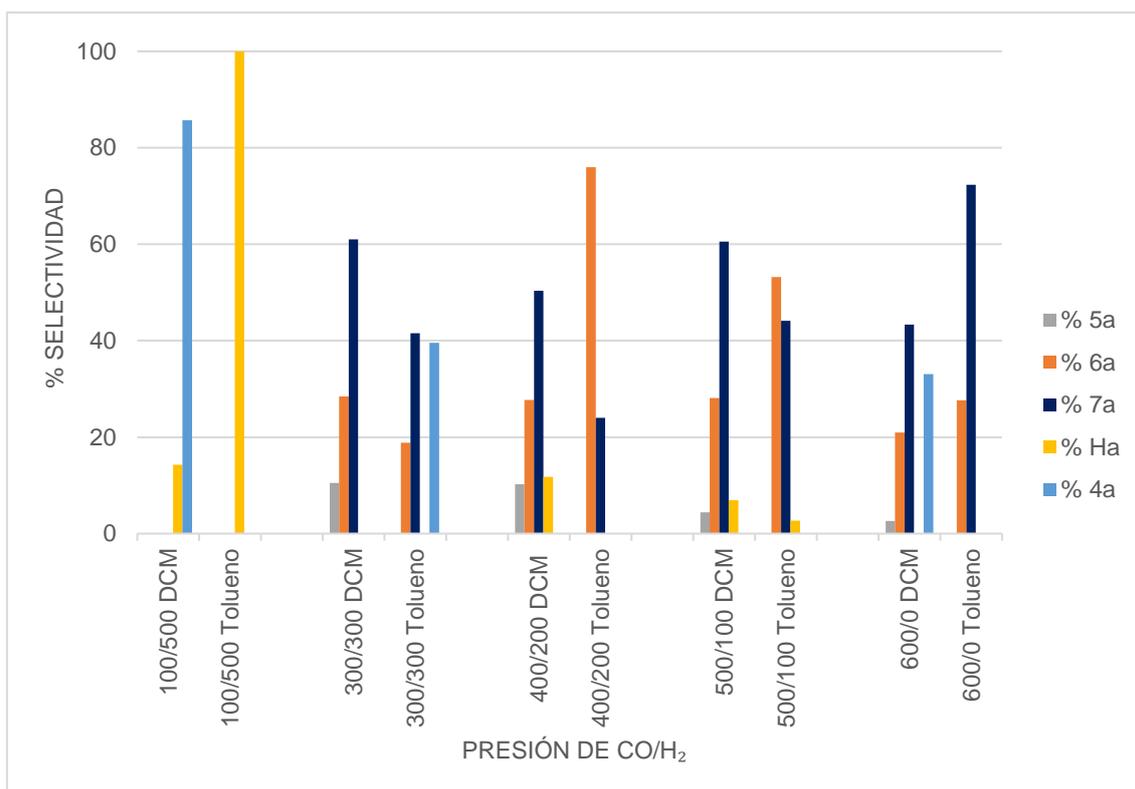


Figura 5.10 Efecto de la presión sobre la reacción de ciclocarbonilación.

Condiciones de reacción: 0.126 mmol **4a**, 3% mol Pd₂(dba)₃, 6% mol dppb, 20 h, 110 °C, 5 mL Disolvente. Conversión y selectividad obtenida por RMN ¹H.

En la Figura 5.10 se graficó la selectividad de la reacción de ciclocarbonilación en función de la presión de CO e hidrógeno. De izquierda a derecha la presión parcial de monóxido de carbono aumenta, mientras que la presión parcial de H₂ disminuye.

Se observan efectos distintos de la presión en la reacción de ciclocarbonilación dependiendo del disolvente utilizado.

El efecto común encontrado, es la mayor presencia del producto de hidrogenación a mayores concentraciones de H₂, mientras que este mismo disminuye a menores concentraciones de H₂. Esto es debido a que el exceso de hidrógeno promueve la reducción de la doble ligadura en el fragmento alilo. Por otro lado, en ausencia de hidrógeno, se observó que el producto mayoritario es el ciclo de siete miembros, **7a**.

Cuando se utiliza tolueno como disolvente (reacciones 2, 4, 6, 8 y 10, Tabla 5.2), la selectividad se dirige hacia el ciclo de siete miembros en ausencia de hidrógeno, pero utilizando una proporción 4:2 de CO/H₂ la selectividad del

sistema se dirige al ciclo de seis miembros. Esto podría explicarse por la presencia de las especies de H-Pd, que además de iniciar el ciclo catalítico, promueven la isomerización de la doble ligadura, favoreciendo la formación del producto **6a**.^{44,45}

Cuando la reacción se realiza en diclorometano (reacciones 3, 5, 7 y 9, Tabla 5.2), la selectividad es similar, el producto mayoritario es el ciclo **7a**, sin embargo, en ausencia de hidrógeno la conversión es sólo del 67% lo que puede indicar que la reacción necesita de más tiempo y que es necesaria la presencia de hidrógeno en el sistema catalítico. La selectividad más alta corresponde al sistema catalítico con la mezcla 1:1 (reacción 4) con una selectividad del 61% al ciclo **7a** y no se observa el producto de hidrogenación **Ha**.

5.2.4 Efecto del disolvente

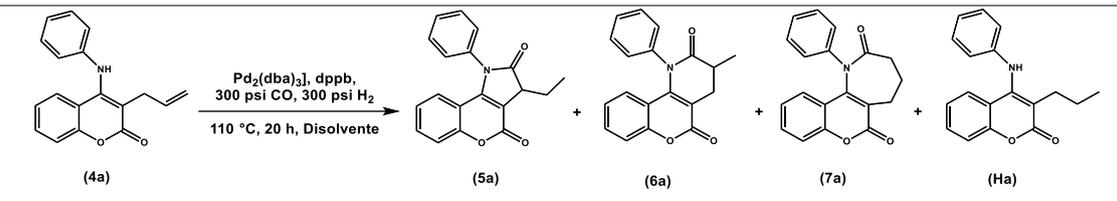
Se probaron los disolventes: diclorometano, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, y xileno. Se eligieron debido a que tienen puntos de ebullición y polaridades diferentes.

Se mantuvieron constantes las variables:

- Fuente de paladio: Pd₂(dba)₃.
- Ligante: dppb.
- Presión total: 600 psi, mezcla de CO/ H₂ en una relación 1:1.
- Temperatura: 110 °C.

Los resultados se muestran en la Figura 5.11 y en la Tabla 5.3.

Tabla 5.3 Efecto del disolvente.



Reacción ^a	Disolvente	Conversión %	Selectividad ^b 5a/6a/7a/Ha
1	CH ₂ Cl ₂	100	10/28/50/12
2	Tolueno	100	-/76/24/-
3	ACN	9	-/-/-/100
4	THF	12	100/-/-/-
5	1,4-dioxano	14	-/74/26/-
6	Xileno	NR ^c	-

^aCondiciones de reacción: 0.126 mmol **4a**, 3% mol Pd₂(dba)₃, 6% mol dppb, 20 h, 110°C, 300 psi CO, 300 psi H₂, 5 mL Disolvente. ^bConversión y selectividad obtenida por RMN ¹H, si uno de los productos no se observó, se coloca un "-". ^cNR: no reacciona.

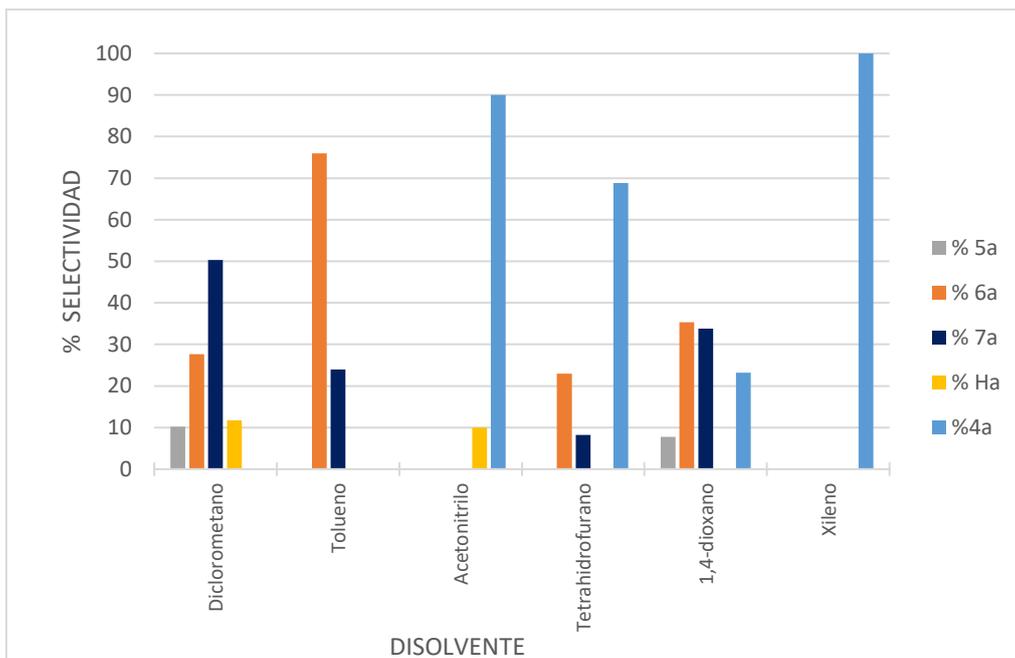


Figura 5.11 Efecto del disolvente.

Condiciones de reacción: 0.126 mmol **4a**, 3% mol $Pd_2(dba)_3$, 6% mol *dppb*, 20 h, 110 °C, 300 psi CO, 300 psi H_2 , 5 mL Disolvente. Conversión y selectividad obtenida por RMN 1H .

Se observó que el uso de disolventes coordinantes como THF, ACN y 1,4-dioxano, afectó considerablemente la conversión. En el caso de THF (reacción 4 en la Tabla 5.3), la conversión fue del 12% y se observó sólo el producto **5a**. Con el acetonitrilo se obtuvo sólo el producto de la reacción de hidrogenación y la conversión fue de sólo el 9% (reacciones 3 en la Tabla 5.3). Mientras que con el 1,4-dioxano, se alcanzó una selectividad de 74% para la lactama de seis miembros (**6a**) pero con una conversión del 14% (reacción 5 en la Tabla 5.3).

Por otro lado, en xilenos la reacción no ocurre y se observa sólo el sustrato **4a**.

Cuando se utilizó tolueno como disolvente se obtiene principalmente el ciclo **6a** (76% de selectividad, reacción 2, Tabla 5.3).

Utilizando diclorometano como disolvente se obtuvo la mejor combinación conversión/selectividad hacia la obtención del ciclo a siete átomos (**7a**).

5.2.5 Efecto del ligante

Para observar el efecto del ligante en la reacción de cicloaminocarbonilación, se probaron los distintos ligantes fosfínicos que se muestran en la Figura 5.12. Los ligantes bidentados *rac*-BINAP, Xantphos, N-Xantphos, dppp, dppb, y dppf se usaron en una proporción metal-ligante 1:1. Y los ligantes monodentados PPh₃, CYTOP 292, Y CYTOP 412 en una proporción metal-ligante 1:2.

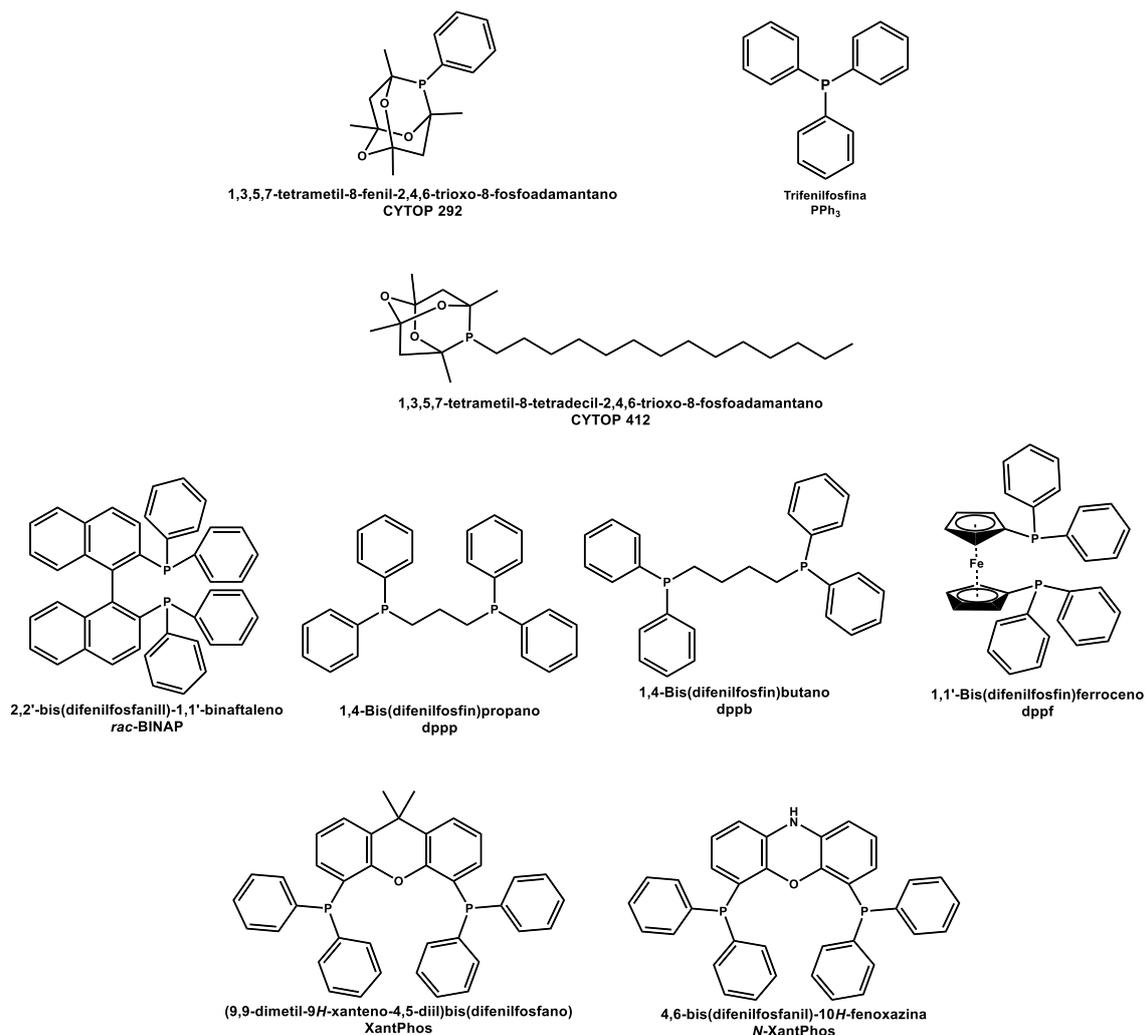


Figura 5.12 Ligantes fosfínicos utilizados.

Se mantuvieron constantes las variables:

- Fuente de paladio: Pd₂(dba)₃.
- Presión total: 600 psi, mezcla de CO/ H₂ en una relación 4:2.
- Temperatura: 110 °C.
- Disolvente: diclorometano.

Los resultados se muestran en la Tabla 5.4.

Además, se evaluaron los mismos ligantes utilizando tolueno como disolvente, tratando de mejorar la selectividad para el compuesto **6a**, pero bajo estas condiciones la conversión es a nivel de trazas (ver anexo, Tabla 8.5).

Tabla 5.4 Efecto de ligantes fosfínicos en la reacción de ciclocarbonilación.

Reacción ^a	Ligante	Ángulos de mordida ⁴⁶	Conversión %	Distribución 5a/6a/7a/Ha
1 ^d	PPh ₃	N/A	NR	-
2 ^d	CYTOP 292	N/A	100	20/42/39/-
3 ^d	CYTOP 412	N/A	100	27/37/27/10
4 ^e	Dppp	86.2 °	100	8/30/54/8
5 ^e	<i>rac</i> -BINAP	85 °	100	-/38/62/-
6 ^e	dppb	98.6 °	100	10/28/50/12
7 ^e	dppf	99.07 °	100	39/28/33/-
8 ^e	XantPhos	111 °	100	9/40/51/-
9 ^e	<i>N</i> -XantPhos	114 °	100	10/46/44/-

^aCondiciones de reacción: 0.126 mmol 4a, 3.0% mol Pd₂(dba)₃, 20 h, 110 °C, 5 mL DCM, 400 psi CO, 200 psi H₂. ^bConversión y selectividad obtenida por RMN ¹H, si uno de los productos no se observó, se coloca un "-". ^cNR: no reacciona. N/A: No Aplica. ^d12% mol Ligante, ^e6% mol Ligante

Al utilizar trifenilfosfina (reacción 1, Tabla 5.4), se observa sólo el sustrato **4a**. Al probar otros ligantes monodentados, reacciones 2 y 3, la reacción de carbonilación no presenta selectividad.

Los resultados obtenidos con los ligantes bidentados se presentan en la Figura 5.13, los ligantes están ordenados de acuerdo con el ángulo de mordida que presentan.

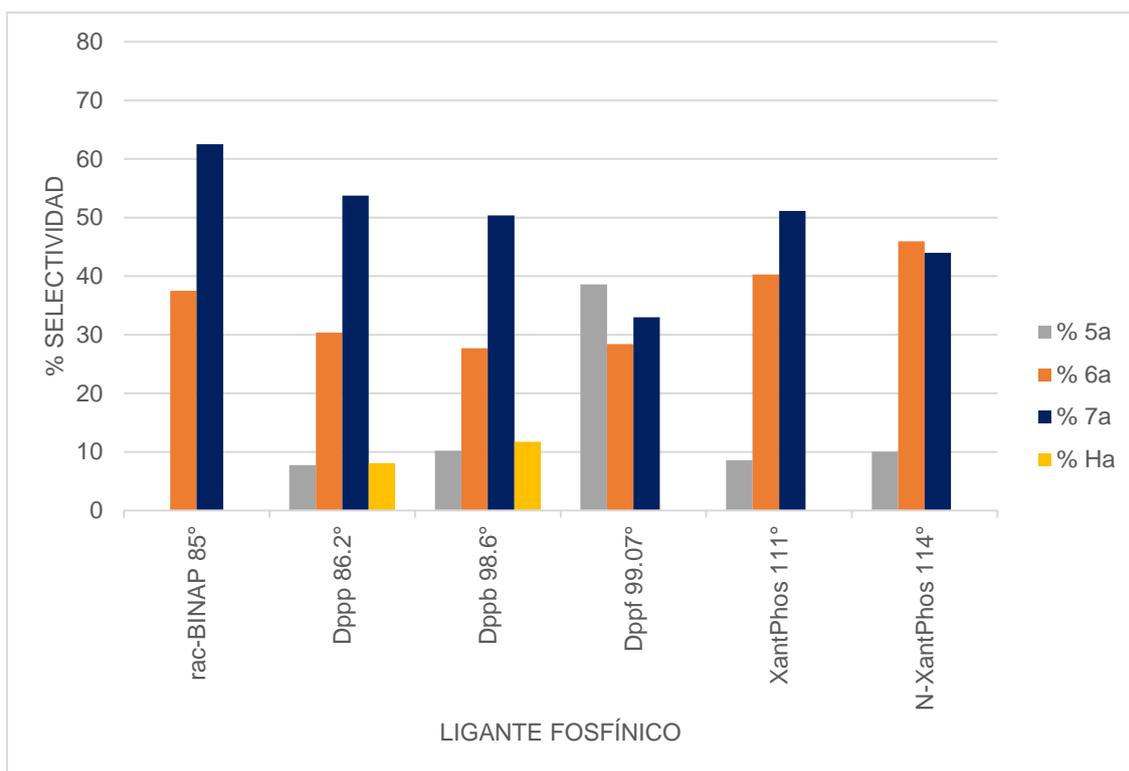


Figura 5.13 Efecto del ligante.

Condiciones de reacción: 0.126 mmol **4a**, 3% mol $Pd_2(dba)_3$, 6% mol Ligante, 20 h, 110 °C, 400 psi CO, 200 psi H_2 , 5 mL DCM. Conversión y selectividad obtenida por RMN 1H .

Dppp (86.2°) y *rac*-BINAP (85°) tienen ángulos de mordida y propiedades electrónicas similares, sin embargo, dan selectividades muy distintas. *rac*-BINAP disminuye la isomerización y la hidrogenación, se obtienen sólo el producto **6a** (38%) y el producto **7a** (62%); mientras que con dppp se observan los productos **5a** y **Ha** y disminuye ligeramente la selectividad hacia los productos **6a** (30%) y **7a** (54%).

La principal diferencia entre estos ligantes está en la rigidez del esqueleto: el dppb tiene una cadena alquílica flexible mientras que *rac*-BINAP es un ligante rígido.

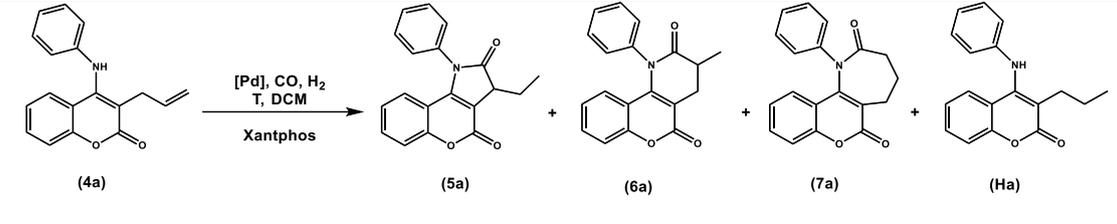
Puede observarse en la Figura 5.13, que cuando los ángulos de mordida están alrededor de 100°, con dppf (**7a**-33%) y dppb (**7a**-50%) la selectividad hacia el producto **7a** disminuye, comparada con la selectividad mostrada por *rac*-BINAP (**7a**-63%). Luego cuando el ángulo de mordida es 111° en Xantphos (**7a**-51%) la selectividad se mantiene. Por lo tanto, *rac*-BINAP puede ser idóneo para dirigir la selectividad hacia el producto **7a**. Sin embargo, por falta de disponibilidad del

reactivo, se buscaron otras condiciones que permitan mejorar la selectividad del sistema catalítico.

Los ligantes dppp (**7a**-54%), dppb (**7a**-50%), y Xantphos (**7a**-51%) muestran una selectividad similar hacia la lactama de 7 miembros, de estos compuestos, el dppp y dppb tienen estructuras más flexibles, mientras que Xantphos es más rígido, característica que parece favorecer al ciclo **7a**, además no se observó el producto de hidrogenación.

Los resultados de los experimentos realizados se muestran en la Tabla 5.5, y se comparan con la selectividad de reacción 8, Tabla 5.4: **5a**(9%)/**6a**(40%)/**7a**(51%)/**Ha**(-).

Tabla 5.5 Uso de Xantphos como ligante.

				
Reacción ^a	[Pd]	Temperatura (°C)	Conversión ^f %	Distribución ^f 5a/6a/7a/Ha
1 ^{b, d}	Pd ₂ (dba) ₃	100	100	4/40/53/4
2 ^{b, d}	Pd ₂ (dba) ₃	110	100	9/40/51/-
3 ^{b, d}	Pd ₂ (dba) ₃	120	100	14/43/42/-
4 ^{c, d}	Pd ₂ (dba) ₃	110	100	9/29/44/17
5 ^{b, e}	PdCl ₂	110	100	5/36/54/5
6 ^{b, e}	PdI ₂	110	100	13/18/57/13
7 ^{b, e}	PdBr ₂	110	100	7/16/77/-

^aCondiciones de reacción: 0.126 mmol 4a, 6% mol Xantphos, 20 h, 110 °C, 5 mL DCM. ^b400 psi CO, 200 psi H₂, ^c300 psi CO, 300 psi H₂, ^d3% mol [Pd], ^e6% mol [Pd], ^fConversión y selectividad obtenida por RMN ¹H, si uno de los productos no se observó, se coloca un “-”.

Primero, se probaron 2 temperaturas adicionales: 100°C y 120°C (reacciones 1 y 3 respectivamente). En 100°C la selectividad hacia el ciclo de siete miembros

no se vio afectada, **7a** (53%), pero en este caso se observó la presencia de **4a**. Por otro lado, a 120°C, la selectividad de **7a** (53%) disminuyó. Para los siguientes experimentos se mantiene la temperatura en **110°C**.

Después se probó la mezcla de CO/H₂ 1:1 (reacción 4), la selectividad del ciclo de siete disminuyó de 51% a 44%. Por ello se mantiene la mezcla de CO/H₂ en **4:2**.

En seguida, se modificó la fuente de paladio (reacciones 5-7). Se probaron las sales de halogenuros de paladio PdCl₂, PdI₂, y PdBr₂, en los tres casos, se obtuvo mayoritariamente el producto **7a**.

Con PdCl₂, reacción 5, (**5a**(5%)/**6a**(36%)/**7a**(54%)/**Ha**(5%)), y PdI₂, reacción 6, (**5a**(13%)/**6a**(18%)/**7a**(57%)/**Ha**(13%.)), la selectividad hacia el ciclo **7a** es similar, la mayor diferencia está en la distribución de la selectividad del producto **6a**.

Con **PdBr₂** se obtiene una selectividad hacia el producto **7a** del 77%, y al tratar el crudo de reacción se obtiene con un rendimiento del 71%.

Entonces, las condiciones encontradas para obtener de forma selectiva la lactama de siete miembros **7a**, son:

- Fuente de paladio: PdBr₂.
- Ligante: Xantphos.
- Presión total: 600 psi, mezcla de CO/ H₂ en una relación 4:2.
- Temperatura: 110 °C.
- Disolvente: diclorometano.

Finalmente, sobre las condiciones anteriores, se realizó un experimento en la ausencia de ligante (reacción 2, Tabla 5.6), se obtuvo principalmente el subproducto hidrogenado (**Ha**, 86%), esto indica que es necesaria la presencia de este en el sistema catalítico.

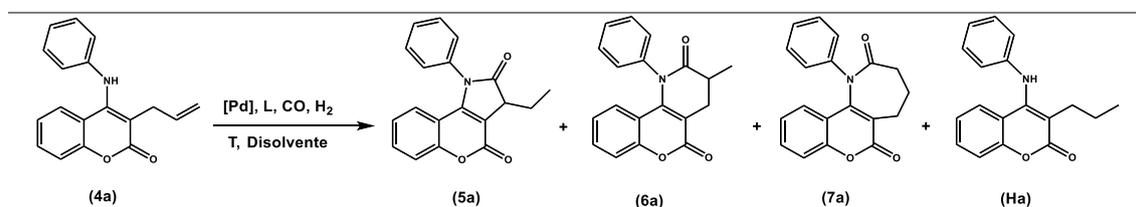
También se evaluó la carga del catalizador (Tabla 5.6). cuando se aumentó la carga catalítica (del 6% al 9% mol, reacción 3), la selectividad hacia el producto deseado disminuyó del 77% al 68%, además aumenta la formación del ciclo a 5 miembros del 7% al 17%.

Mientras que al disminuir la carga catalítica al 3% (reacción 4), la selectividad se mantiene, pero la conversión es parcial (70%).

Si el ligante está en exceso (reacción 5), la selectividad hacia el producto **7a** disminuye del 77% al 49%.

Para determinar el tiempo necesario para que la reacción ocurra con 100% de conversión del sustrato, se disminuyó el tiempo de reacción: cuando el tiempo de reacción es 10 h (reacción 6), la conversión es del 30% y la selectividad está dirigida a **7a**; a 15 h (reacción 7), la conversión alcanza el 66% y la selectividad está dirigida al ciclo de siete. Estos experimentos sugieren que son necesarias 20 horas para alcanzar la conversión del 100% del sustrato modelo **4a**.

Tabla 5.6 Optimización de las condiciones de reacción



Reacción ^a	Fuente de paladio	Ligante	Conversión ⁱ %	Distribución ⁱ 5a/6a/7a/Ha
1 ^b	PdBr ₂	XantPhos	100	7/16/77/-
2 ^b	PdBr ₂	-----	100	14/-/-/86
3 ^c	PdBr ₂	XantPhos	100	17/15/68/-
4 ^d	PdBr ₂	XantPhos	70	6/15/79/-
5 ^e	PdBr ₂	XantPhos	100	27/24/49/-
6 ^f	PdBr ₂	XantPhos	30	/28/72/-
7 ^g	PdBr ₂	XantPhos	66	-/34/66/-

^aCondiciones de reacción: 0.126 mmol **4a**, 20 h, 110 °C, 5 mL CH₂Cl₂, 400 psi CO, 200 psi H₂.
^b6% mol [Pd], 6% mol Ligante, ^c9% mol [Pd], 9% mol Ligante, ^d3.0% mol [Pd], 3% mol Ligante,
^e6% mol [Pd], 12% mol Ligante, ^f 10 h, ^g15 h, ^hSelectividad obtenida por RMN ¹H, si uno de los productos no se observó, se coloca un "-".

Por otro lado, las condiciones encontradas para obtener con mayor selectividad el ciclo **6a** son: 3% Pd₂(dba)₃, 400 psi CO, 200 psi H₂, 110 °C, Tolueno, 6% dppb. El producto mayoritario **6a** se obtuvo de forma aislada con un rendimiento del 71%.

5.3 GENERALIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE REACCIÓN

Se sintetizó una familia de derivados del sustrato 3-alil-4-(fenilamino)cumarina para probar las condiciones optimizadas de ciclocarbonilación encontradas con el sustrato modelo **4a**, centrándonos en dos tipos de sustituciones:

- En el fragmento *cumarínico*, los compuestos **4b-4g**, y **4r**, se sintetizaron a partir de los fenoles correspondientes (paso 1 y 2, Figura 5.14), y posteriormente se funcionalizaron con anilina y bromuro de alilo.
- En el fragmento *fenilamino*, los compuestos **4h-4p** se obtuvieron partiendo de la 4-hidroxycumarina, que se funcionalizó con anilinas sustituidas en diferentes posiciones y posteriormente con bromuro de alilo.
- El sustrato **4q** contiene sustituciones en ambos fragmentos.

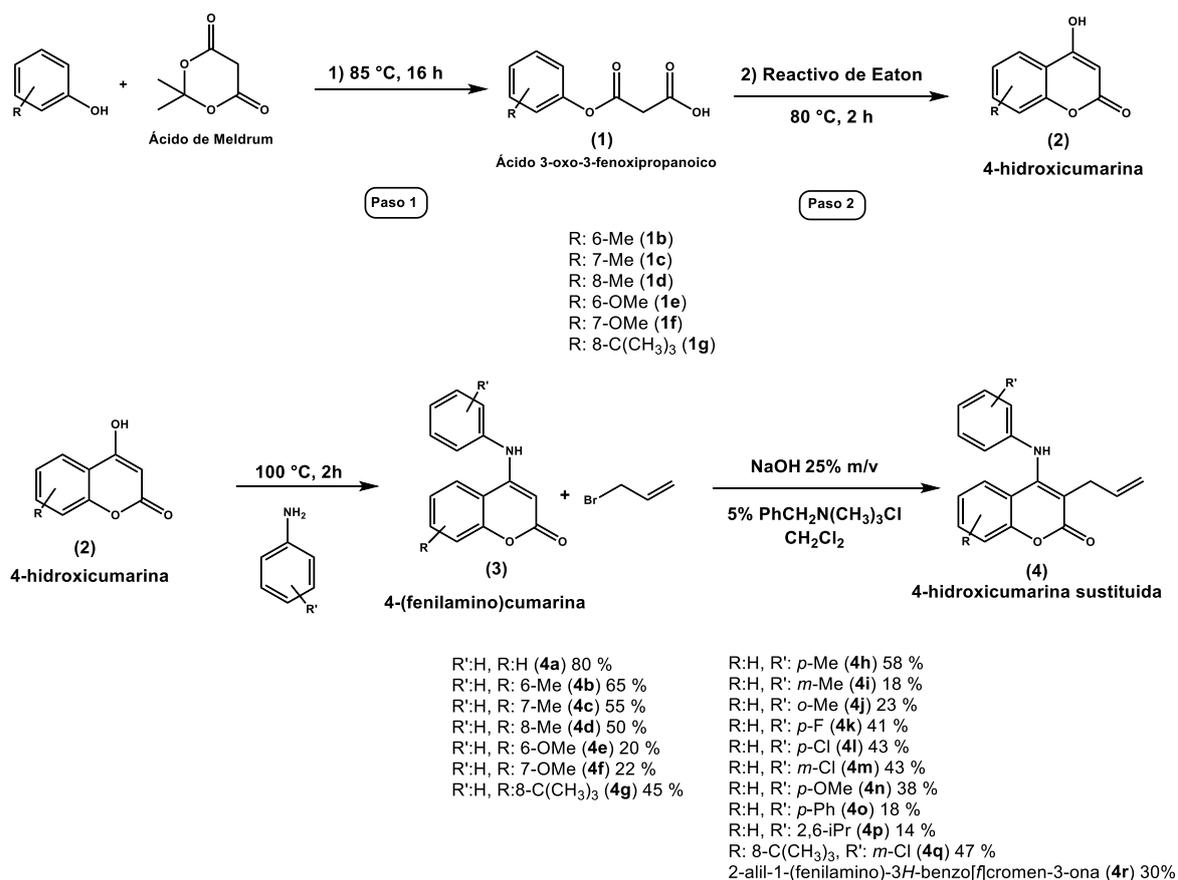


Figura 5.14 Síntesis de la familia de derivados de 3-alil-4-(fenilamino)cumarinas.

5.3.1 Obtención de lactamas de seis miembros

Algunos de los sustratos sintetizados (Figura 5.15) se sometieron a las condiciones de reacción encontradas para la obtención de la lactama de seis miembros: 3% Pd₂(dba)₃, 400 psi CO, 200 psi H₂, 110 °C, tolueno, 6% dppb. Los resultados se muestran en la Tabla 5.7.

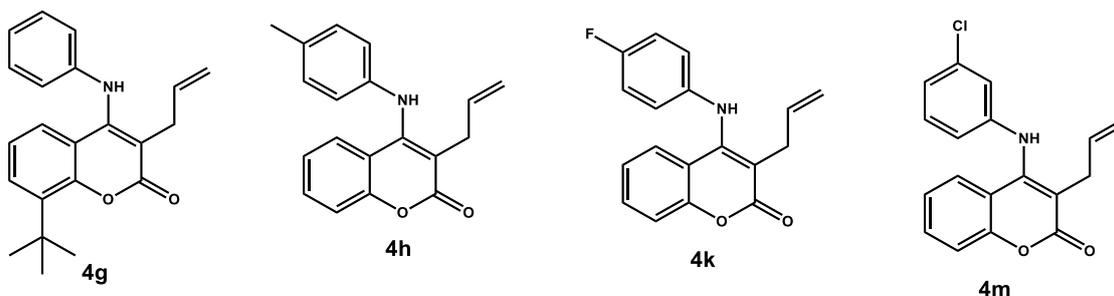


Figura 5.15. 4-(fenilamino)cumarinas sustituidas: **4g**, **4h**, **4k** y **4m**.

Tabla 5.7 Generalización para la obtención de lactamas a seis miembros

Reacción ^a	Sustrato	Pd/L	Temperatura °C	Conversión ^b	Selectividad 5/6/7/H
1	4k	Pd ₂ (dba) ₃ /dppb	110	9	-/100/-/-
2	4m	Pd ₂ (dba) ₃ /dppb	110	NR ^c	-
3	4h	Pd ₂ (dba) ₃ /dppb	110	22	-/69/31/-
4	4g	Pd ₂ (dba) ₃ /dppb	110	88	14/61/24/-
5	4h	Pd ₂ (dba) ₃ /dppb	120	70	-/48/52/-
6	4h	Pd ₂ (dba) ₃ /dppb	120, 30h	100	4/43/42/11
7	4h	Pd ₂ (dba) ₃ /dppb	130	11	8/44/-/47
8	4h	Pd ₂ (dba) ₃ /dppb	140	NR ^c	-

^aCondiciones de reacción: 0.126 mmol **4a**, 3% Pd₂(dba)₃, 6% dppb, 20 h, T [°C], 5 mL Tolueno, 400 psi CO, 200 psi H₂. ^bConversión y selectividad obtenida por RMN ¹H, si uno de los productos no se observó, se coloca un "-". ^cNR: no reacciona.

Cuando se hizo reaccionar al sustrato **4k**, que tiene un sustituyente electroattractor, reacción 1, se observó una conversión del 9% (reacción 1) pero, se mantiene la selectividad hacia el ciclo de seis miembros (**6k**).

Cuando se probó el compuesto **4m**, (reacción 2) sólo se recuperó sustrato.

Al probar la reacción sobre el compuesto **4h**, sustituido con un grupo débilmente electrodonador (*p*-Me) en el fragmento fenilo (reacción 3). Se observó una selectividad del 69% hacia el ciclo de seis miembros, similar a la obtenida con el sustrato modelo, sin embargo, la conversión fue sólo del 22% (reacción 3).

Con el sustrato **4g**, sustituido en el fragmento cumarínico con un *tert*-butil, se encontró una selectividad del 61% hacia el ciclo de seis miembros, no obstante, la conversión fue del 88%.

Se trató de aumentar la conversión del sistema catalítico al aumentar la temperatura. En la reacción 5, con el sustrato **4h**, se aumentó la temperatura del sistema a 120 °C y aunque la conversión subió del 22% al 70%, la selectividad hacia el ciclo a seis miembros disminuyó de 69 a 48%.

En las reacciones 6 y 7 se aumentó aún más la temperatura y se observó una desactivación del catalizador, se recuperó el sustrato de partida.

Las afectaciones observadas sobre la reacción de cicloaminocarbonilación al utilizar los sustratos sintetizados pueden deberse a diferencias en la solubilidad de estos en el disolvente utilizado con respecto al sustrato modelo.

La familia de derivados de lactamas de seis miembros se sintetizaron bajo las condiciones descritas en la reacción 8, Tabla 5.4,:

0.126 mmol **4a-r**, 6.0% mol Xantphos, 3.0% mol Pd₂(dba)₃, 20 h, 110 °C, 5 mL DCM, 400 psi CO, 200 psi H₂,

Distribución de la selectividad esperada: **5a**(9%)/**6a**(40%)/**7a**(51%).

Los productos se aislaron y se caracterizaron. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 5.16.

Con los sustratos **4n** y **4r** se obtuvieron selectivamente las lactamas a siete átomos.

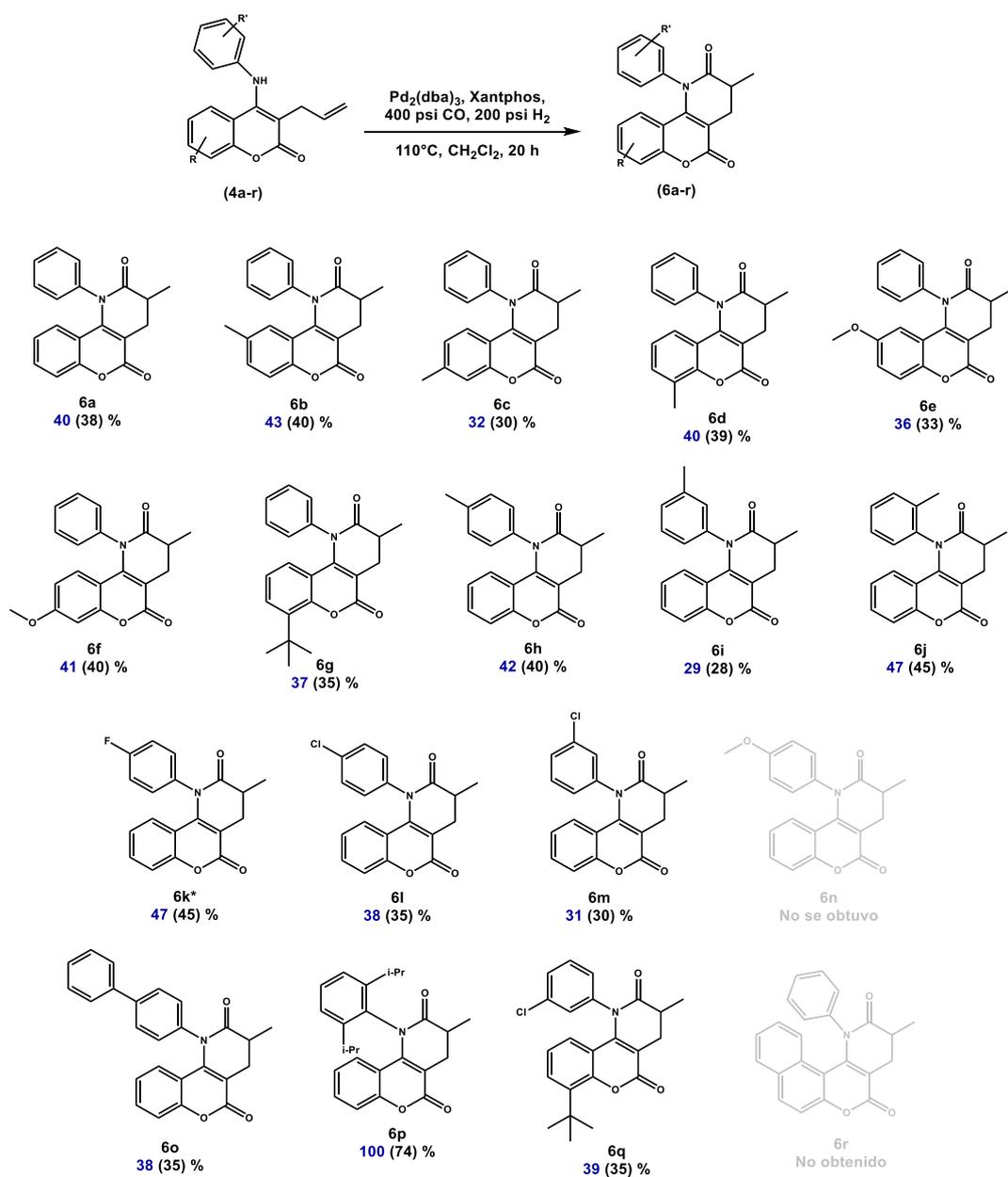


Figura 5.16 Síntesis de lactamas de seis miembros

Condiciones de reacción:

- Fuente de paladio: 3% mol $Pd_2(dba)_3$.
- Ligante: 6% mol Xantphos.
- Presión total: 600 psi, mezcla de CO/H_2 en una relación 4:2.
- Disolvente: diclorometano.
- Tiempo: 20 h.
- Temperatura: 110 °C.
- * Temperatura: 120 °C.

(En azul la selectividad y entre paréntesis el rendimiento obtenido)

5.3.2 Obtención de lactamas de siete miembros

Los sustratos obtenidos se sometieron a las condiciones de reacción encontradas para la obtención del fragmento lactámico a siete átomos: 6% PdBr₂, 400 psi CO, 200 psi H₂, 110 °C, CH₂Cl₂, 6% Xantphos. La distribución de selectividad esperada es **5a**(7%)/**6a**(16%)/**7a**(77%).

Los resultados se muestran en la Figura 5.17.

Los sustratos **4b-4g** contienen sustituyentes electrodonadores en el fragmento cumarínico en distintas posiciones y al hacerlas reaccionar bajo las condiciones de ciclocarbonilación se observaron distribuciones de selectividad similares a las observadas con el sustrato modelo (**4a**), y se obtuvieron los productos **7b-7g** con selectividades entre 67-73%, por lo que puede decirse que estas sustituciones no influyen en la regioselectividad de la reacción.

Los sustratos **4h-4q** contienen sustituciones en el fragmento fenilo del grupo amino. Los sustratos **4h-4j** contienen un grupo metilo, que es un sustituyente débilmente electrodonador, los productos **7h-7j** se obtuvieron con selectividades del 67 a 57%; la mayor diferencia está en el producto **7j**, ya que fue obtenido con la menor selectividad (57%). Esto puede deberse al impedimento estérico debido a la posición del sustituyente metilo.

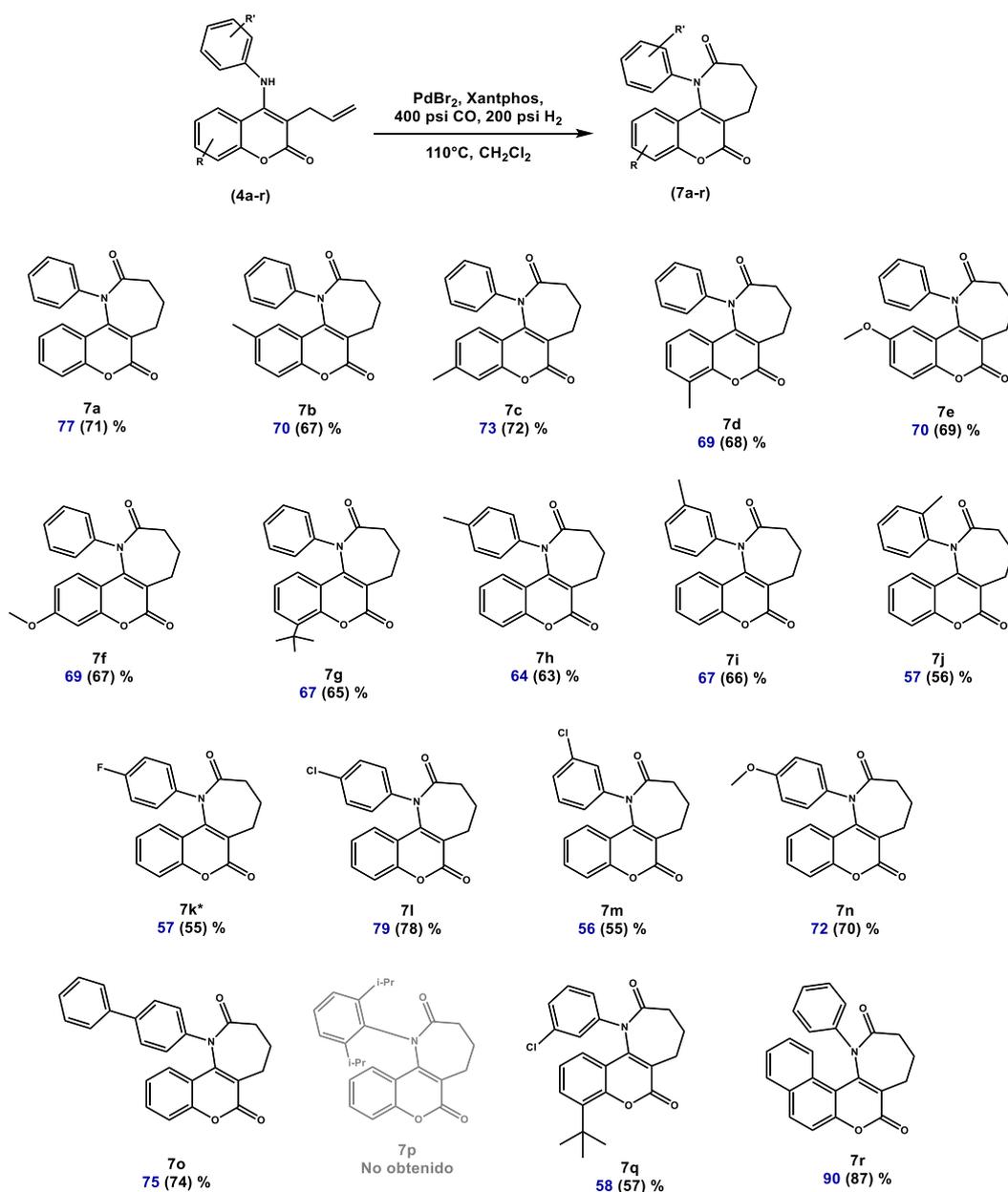


Figura 5.17 Síntesis de lactamas de siete miembros derivados de 3-alil-4-(fenilamino)cumarinas.

En azul la selectividad y entre paréntesis el rendimiento obtenido.

El sustrato **4p** contiene 2 sustituyentes isopropilo en posiciones 2,6 respecto al grupo amino, y no fue posible obtener el producto deseado **7p**, lo cual concuerda con el resultado obtenido anteriormente, donde el impedimento estérico afecta la reacción de cicloaminocarbonilación. Caso contrario, el producto **7r** se obtuvo con la mayor selectividad observada, esto puede deberse a la rigidez del sustrato dada una mayor planaridad del fragmento cumarínico y la conformación final del sustrato **4r**. Estos ejemplos, evidencian la influencia de los efectos del impedimento estérico sobre la selectividad de la reacción de ciclocarbonilación.

El producto **7n** y **7o**, contienen sustituyentes electrodonadores, que no influyeron en la selectividad de la reacción de ciclocarbonilación.

De los productos que contiene cloro, (sustituyente débilmente electroatractor): En posición *para* al grupo amino **7l**, aumentó ligeramente la selectividad de la reacción; En posición *meta* al grupo amino **7m**, disminuyó ligeramente la selectividad de la reacción.

Cuando el sustituyente electroatractor es flúor, la conversión de la reacción disminuyó a menos de la mitad, por lo que se elevó la temperatura a 120 °C, obteniéndose el producto **7k** con una selectividad del 57% y una conversión total.

Al comparar la selectividad obtenida en los productos **7m** y **7q**, que contienen -Cl, un grupo electroatractor en el fragmento *-fenilamino*, confirmamos que no hay efectos de las sustituciones en el fragmento cumarínico.

El mayor efecto observado sobre la selectividad de la reacción es debido a la influencia del impedimento estérico.

Fue posible obtener cristales adecuados de los productos **7k** y **7m** para ser analizados por la técnica de difracción de rayos X. Los cristales se obtuvieron por difusión de hexano en una disolución saturada del compuesto en diclorometano a temperatura ambiente, por 8 días.

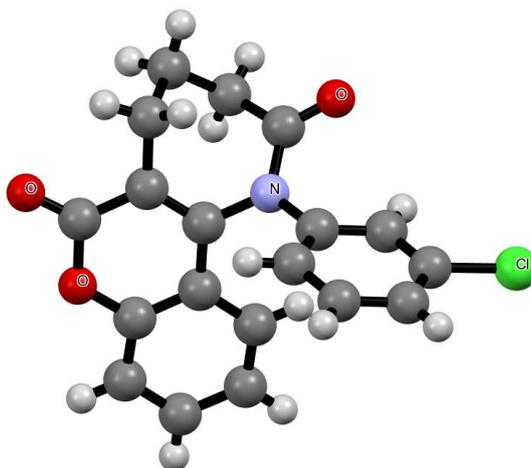


Figura 5.18 Representación ORTEP del producto **7m**.

La representación ORTEP del compuesto **7m** se muestra en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** En la representación tridimensional del producto **7m**, pueden observarse un plano que contiene al fragmento cumarínico (plano color verde en la Figura 5.19). Puede apreciarse que la lactama de siete átomos adopta una conformación de bote torcido. Es notorio que los hidrógenos en el fragmento lactámico son diasterotópicos, es decir, no son químicamente equivalentes, esta propiedad también se ve reflejada en los espectros de RMN ^1H .

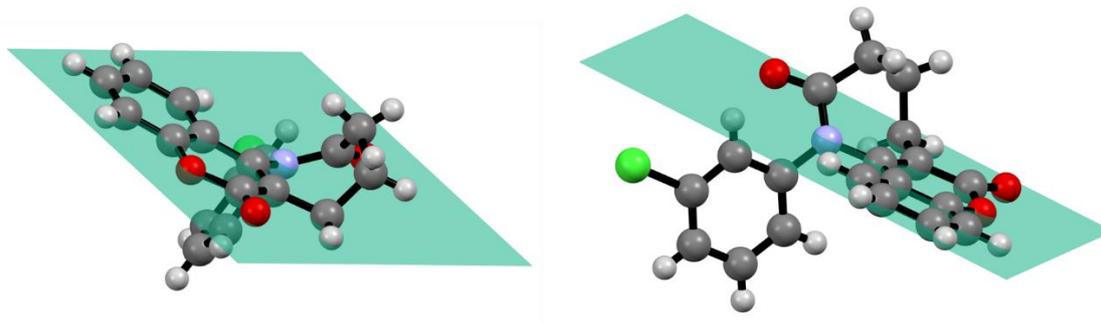


Figura 5.19 Representación ORTEP del producto **7m** con planos.

La representación ORTEP del compuesto **7k** se muestra en la Figura 5.20 es similar a la estructura del compuesto **7m**.

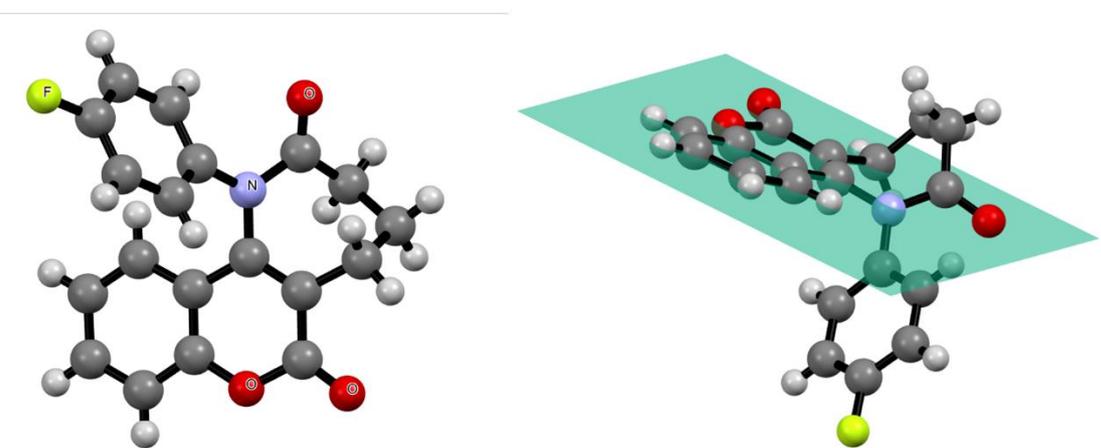


Figura 5.20 Representación ORTEP del producto **7k**.

5.4 PROPUESTA DE MECANISMO DE REACCIÓN

Se propone un mecanismo de reacción promovido por especies de tipo hidruro de paladio (Pd-H) con base en lo reportado en la literatura.^{24,28,47,48}

En presencia de ligantes fosfínicos, CO e H₂, se espera la formación de complejos de tipo [H-PdL_n]⁺. El sustrato se coordina al complejo de paladio (**ii**) y ocurre la inserción de la olefina en el enlace Pd-H para dar una especie alquil-paladio (**iii**), esto puede ocurrir de dos formas, el paladio enlazado al carbono terminal (**iii-7**) o al carbono interno de la doble ligadura inicial (**iii-6**), lo que daría lugar a la formación de las dos especies que son responsables de la generación de los dos heterociclos; el CO entra en la esfera de coordinación (**iv**) y se promueve la inserción de CO en el enlace alquil-Pd dando como resultado una especie acil-Pd (**v**). Finalmente ocurre un ataque nucleofílico del grupo amino sobre el carbonilo regenerando la especie del hidruro de paladio y eliminando el producto de cicloaminocarbonilación.

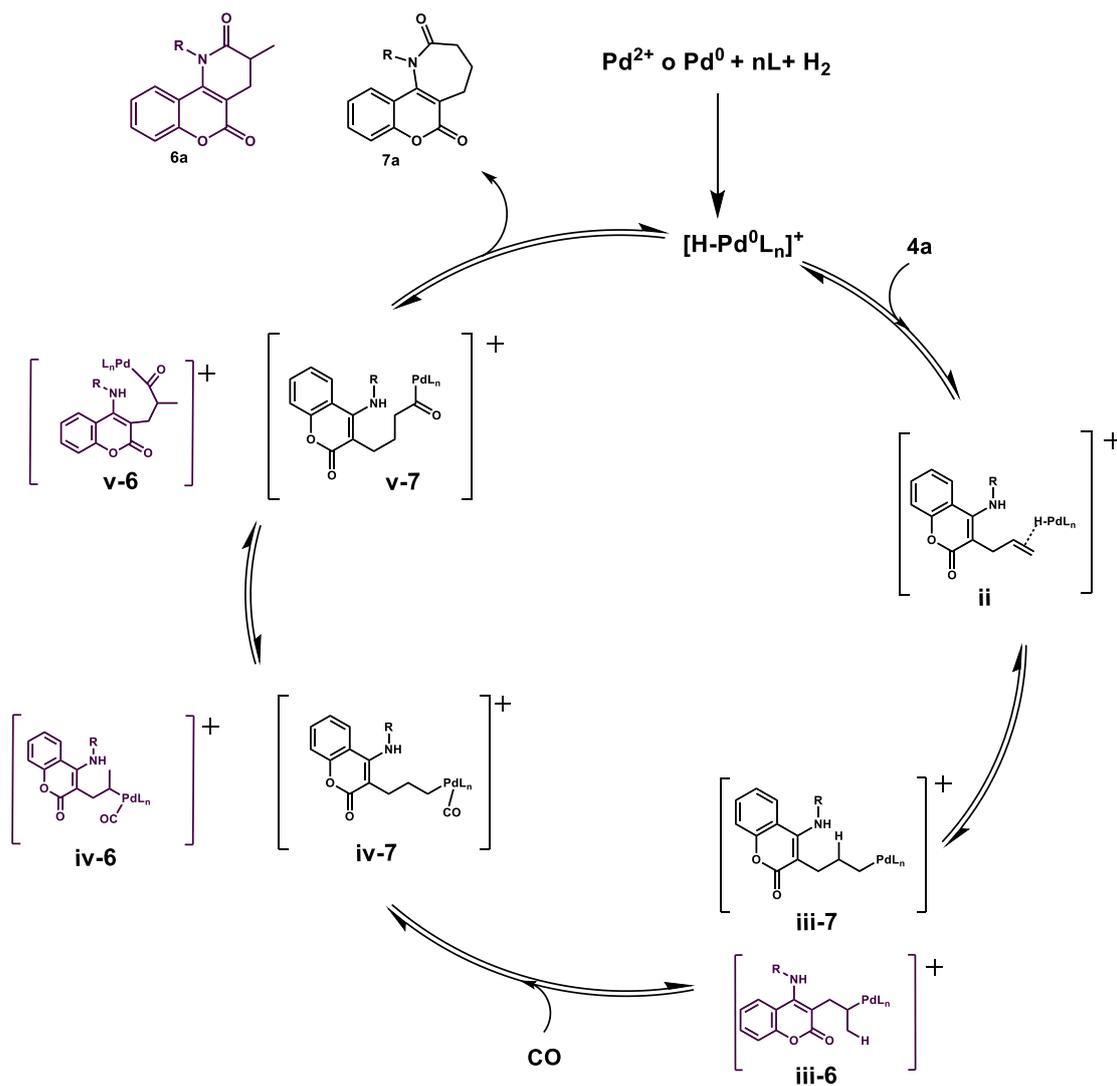


Figura 5.21 Mecanismo propuesto para la reacción de aminocarbonylación intramolecular

5.5 PRUEBAS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se probó la citotoxicidad de algunas de las lactamas sintetizadas a través de un screening primario en cinco líneas celulares cancerosas humanas. Las líneas probadas fueron: U251 (glía de sistema nervioso central), PC-3 (próstata), K562 (leucemia), HCT-15 (colon), y SKLU-1 (pulmón) y en una línea sana de riñón de mono COS-7.

Los ensayos se llevaron a cabo siguiendo el protocolo de Sulforrodamina B descrito por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica, se utilizó una concentración de 25 μM y DMSO como vehículo. Se utilizó como estándar el fluoracilo. Los resultados se muestran en la Figura 5.22 Actividad citotóxica de los compuestos 7a-r en diferentes líneas celulares cancerosas

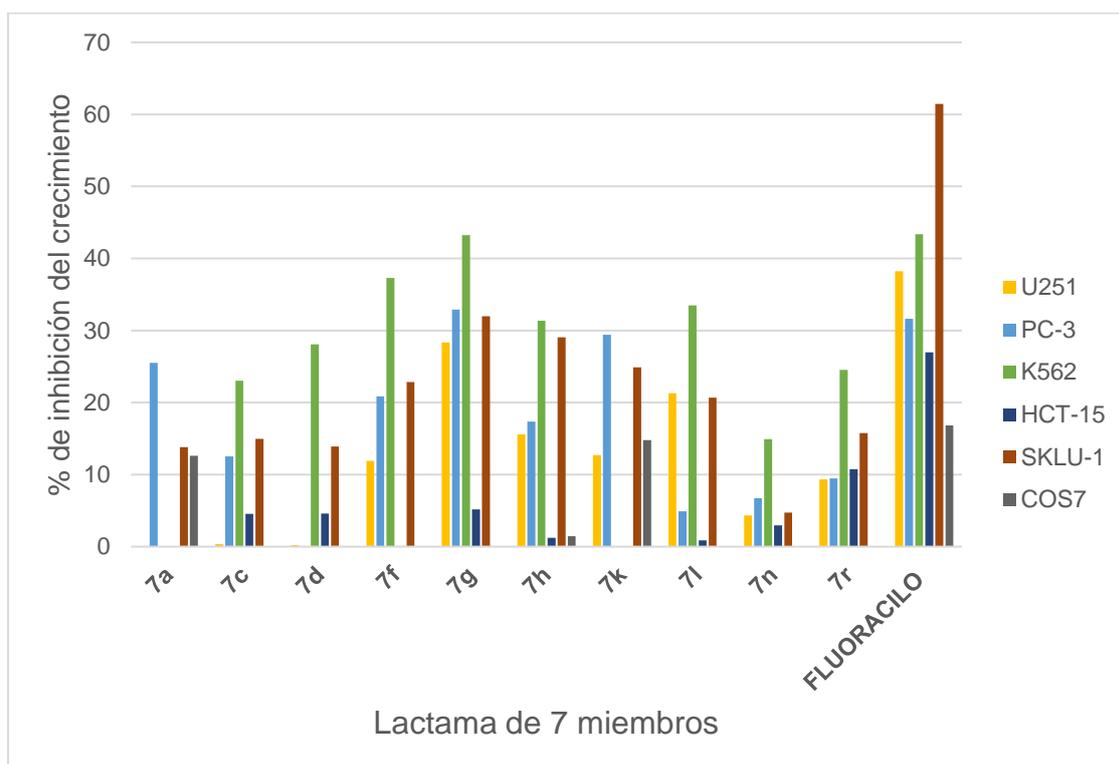


Figura 5.22 Actividad citotóxica de los compuestos 7a-r en diferentes líneas celulares cancerosas.

Las lactamas sintetizadas mostraron mayor actividad en las líneas celulares PC-3, K562 y SKLU-1, mientras que en la línea HCT-15, los productos son poco activos.

Por otro lado, en la línea celular sana de riñón de mono COS-7 la mayoría de los compuestos probados resultaron no citotóxicos y los que muestran citotoxicidad, muestran porcentajes de inhibición del crecimiento menores a los del estándar.

Ninguno de los productos mostró una actividad citotóxica importante, el producto con mayor actividad fue el **7g** (Figura 5.23), que tuvo el 43.25% de inhibición en la línea celular cancerosa K562 (leucemia).

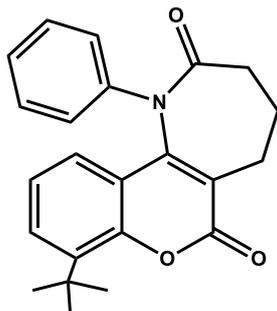


Figura 5.23 Lactama de siete miembros **7g**.

6. CONCLUSIONES

- Se sintetizó una familia de compuestos de 3-alil-4-(fenilamino)cumarinas con distintos sustituyentes, que resultó ser susceptible a una reacción de aminocarbonilación intramolecular.
- Se encontraron las condiciones de reacción óptimas para promover la formación de los productos de ciclocarbonilación a 7 miembros a partir de la 3-alil-4-(fenilamino)cumarina al variar la fuente de paladio, el ligante, el disolvente, la presión del sistema y la relación de los gases.
- En el sistema catalítico de estudio, la selectividad depende de forma conjunta de todas las variables, se observó que al cambiar sólo una de ellas, la selectividad cambia por completo. Por ejemplo, al evaluar la presión en el sistema catalítico se observó que, en las mismas condiciones de presión, temperatura, fuente de paladio, y ligante si se cambia el disolvente, en DCM la selectividad se dirige al producto **7a**, mientras que en tolueno se dirige al producto **6a**.
- Cuando los sustituyentes se encuentran en el fragmento fenilo del grupo amino, se observaron efectos de tipo estérico que afectan la selectividad de la reacción, mientras que no se observaron efectos electrónicos importantes.
- Si los sustituyentes que se encuentran en el anillo bencénico del núcleo cumarínico presentaron poca influencia sobre la selectividad. Esto está asociado a la lejanía de los sustituyentes con respecto a los grupos que se funcionalizan. Por tal motivo la reacción de ciclocarbonilación no se vio afectada electrónica, ni estéricamente.

7. SECCIÓN EXPERIMENTAL

Los reactivos utilizados están disponibles comercialmente y fueron empleados sin purificación previa. Cuando fue utilizado tolueno, este se secó con sodio metálico bajo atmósfera de nitrógeno y posteriormente fue destilado.

7.1 REACCIÓN CATALÍTICA

Se utilizó un recipiente de presión Parr serie 4700 de 45 mL para una temperatura máxima de 300 °C provisto con un manómetro cuyo rango de presión es 100-3000 psi. Se utilizaron disolventes grado HPLC sin tratamiento adicional.

7.2 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 se utilizaron mezclas de acetato de etilo y hexano (previamente tratado con NaOH y destilado).

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

7.3 CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS

Los productos obtenidos fueron caracterizados mediante las técnicas espectroscópicas:

- Resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C en un espectrómetro de RMN Bruker Avance III 400 MHz y Bruker Fourier de 300 MHz. Los experimentos fueron realizados a temperatura ambiente, se utilizó como referencia la señal de CDCl_3 (^1H : $\delta=7.26$ ppm, s; ^{13}C : $\delta=77.16$ ppm)
- Espectrometría de masas en un espectrómetro Jeol The AccuTOF JMS-T100LC a través de la técnica de Análisis Directo en Tiempo Real (DART). Se utilizó polietilenglicol (PEG-600) como estándar interno.
- Espectroscopia de infrarrojo en un Espectrómetro FT-IR Bruker Tensor 27.
- Difracción de rayos X de monocristal en un difractómetro Bruker Modelo D8Venture.

7.4 SÍNTESIS DE LA FAMILIA DE 3-ALIL-4-FENILAMINOCUMARINAS

7.4.1 Síntesis de cumarinas

Paso uno

En un matraz bola se adicionaron un equivalente del alcohol correspondiente y un equivalente de ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona). Sin disolvente, se dejó en agitación con calentamiento a 85 °C durante 16 horas. Pasado el tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio, se agitó durante 20 minutos más. Se realizó una extracción líquido-líquido con acetato de etilo y la fase acuosa se acidificó con HCl hasta un pH \approx 4. El ácido obtenido se extrae con acetato de etilo (Figura 7.1). Posteriormente, se evaporó el disolvente y se obtuvo un sólido (en la mayoría de los casos, cristalino).

Paso dos

En un matraz bola se adicionó el ácido fenoxipropanoico correspondiente (sintetizado en el paso 1) con 10 mL del reactivo de Eaton (pentóxido de fosforo al 7.7% en masa, en ácido metansulfónico) y se dejó en agitación con calentamiento a 80°C durante 2 h. Pasado el tiempo de reacción se agregaron aproximadamente 20 mL de una mezcla de agua/hielo. Se observó la formación de un precipitado (la 4-hidroxicumarina correspondiente), que se filtró al vacío y se lavó con 10 mL de agua destilada, 10 mL de AcOEt frío y 5 mL de dicloro metano frío.

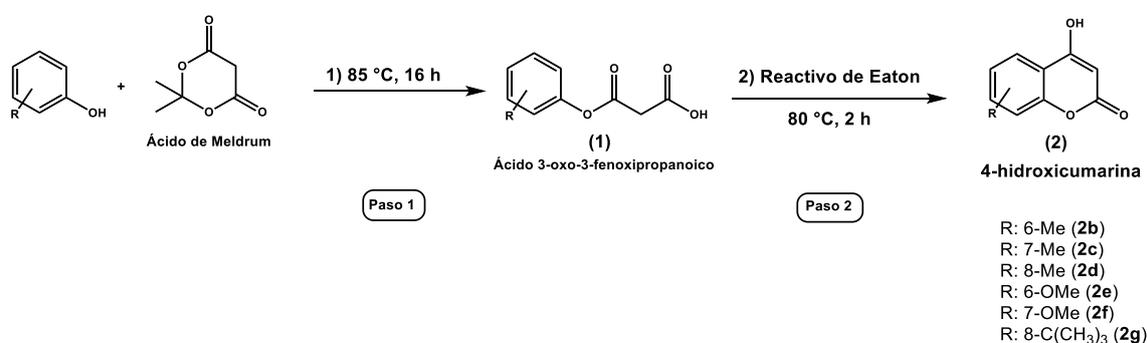


Figura 7.1 Síntesis de 4-Hidroxicumarina

7.4.2 Síntesis de 3-Alil-4-fenilaminocumarinas

Paso 1

Un equivalente de la cumarina previamente sintetizada (5 mmol) y tres equivalentes de anilina (15 mmol) se colocaron en un matraz bola y se calentaron a 100 °C utilizando una mantilla de calentamiento durante dos horas, con agitación, sin disolvente. Pasado el tiempo de reacción, se dejó enfriar y se adicionaron aproximadamente 20 mL de acetato de etilo, se agitó durante 30 minutos, el sólido obtenido se filtró al vacío y se lavó con 30 mL de acetato de etilo frío.

Paso 2

2 mmol de la 4-(fenilamino)cumarina obtenida se agitaron durante 20 minutos en 30 mL de cloruro de metileno, después, se agregaron 30 mL de una disolución al 25% m/v de NaOH, 0.3 mmol de cloruro de benciltrimetilamonio y 4 mL de bromuro de alilo; la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, con ayuda de un embudo de separación, se retiró la fase acuosa y la fase orgánica se lavó por triplicado con agua. Las 3-alil-4-fenilaminocumarinas se purificaron a través de cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de Hexano/acetato de etilo 8:2 (v/v). Los productos obtenidos se caracterizaron con resonancia magnética de protón y carbono 13, espectroscopia de IR y espectrometría de masas.

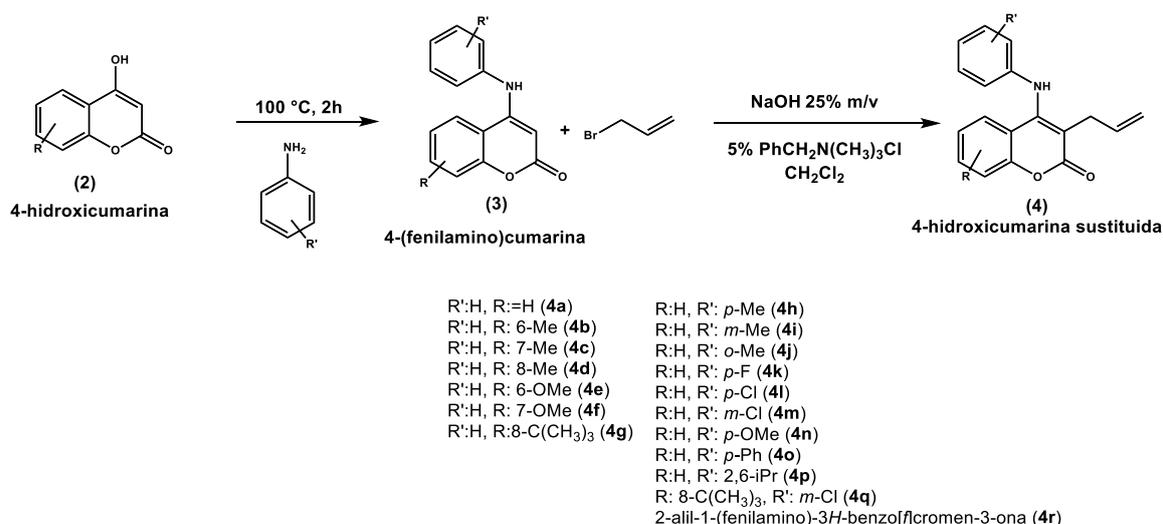
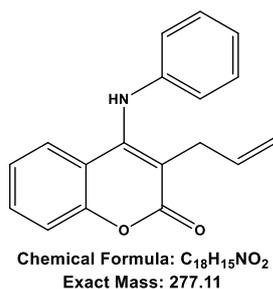


Figura 7.2 Esquema general de la síntesis de 3-Alil-4-aminocumarinas

3-Alil-4-(fenilamino)-2H-croman-2-ona (4a)



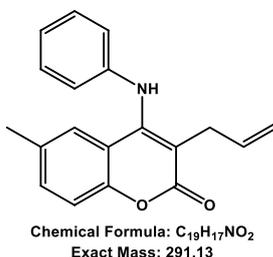
Sólido amarillo. Rendimiento: 80%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.4 (ddd, *J* = 8.6, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.3 – 7.2 (m, 4H), 7.1 – 6.9 (m, 2H), 6.8 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 6.2 (s, 1H), 5.9 (ddt, *J* = 17.5, 9.8, 6.0 Hz, 1H), 5.1 (ddc, *J* = 13.8, 3.5, 1.7 Hz, 2H), 3.4 (dt, *J* = 6.0, 1.8 Hz, 2H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 162.8, 153.0, 148.8, 142.3, 134.2, 131.0, 129.4, 125.6, 123.3, 123.1, 120.1, 117.2, 116.3, 116.1, 110.1, 30.1.

EM (DART) m/z para C₁₈H₁₆NO₂ [M+1]⁺ calculado: 278.11810, encontrado: 278.11692, diferencia (ppm): -1.18. **FTIR** (ATR, cm⁻¹) 3296 (ν N-H), 1656 (ν C=O)

3-Alil-4-(fenilamino)-6-metil-2H-croman-2-ona (4b)



Sólido naranja. Rendimiento: 65%.

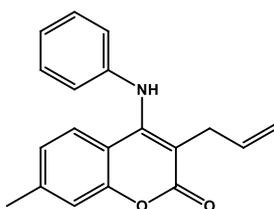
RMN ¹H (301 MHz, CDCl₃) δ: 7.3 – 7.2 (m, 4H), 7.1 – 7.0 (m, 2H), 6.9 – 6.8 (m, 2H), 6.2 (s, 1H), 5.9 (ddt, *J* = 17.8, 9.6, 6.0 Hz, 1H), 5.2 – 5.1 (m, 2H), 3.4 (dt, *J* = 6.0, 1.7 Hz, 2H), 2.2 (s, *J* = 0.8 Hz, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 163.1, 151.2, 148.8, 142.4, 134.3, 132.9, 132.2, 129.4, 125.2, 123.3, 120.0, 116.9, 116.2, 116.0, 110.2, 30.3, 21.0.

EM (DART) m/z para C₁₉H₁₈NO₂ [M+1]⁺ calculado: 292.13375, encontrado: 292.13404, diferencia (ppm): 0.99.

FTIR (ATR, cm⁻¹) 3333 (ν N-H), 1660 (ν C=O)

3-Alil-4-(fenilamino)-7-metil-2H-croman-2-ona (4c)



Chemical Formula: C₁₉H₁₇NO₂
Exact Mass: 291.13

Sólido amarillo. Rendimiento: 55%.

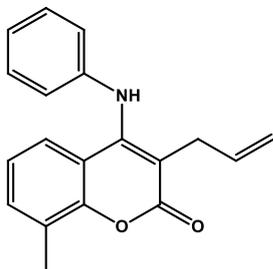
RMN ¹H (301 MHz, CDCl₃) δ: 7.4 – 7.2 (m, 2H), 7.2 – 7.14 (m, 2H), 7.14 – 7.03 (m, 1H), 6.9 – 6.8 (m, 3H), 6.3 (s, 1H), 5.9 (ddt, *J* = 17.5, 9.8, 5.9 Hz, 1H), 5.2 – 5.1 (m, 2H), 3.5 (dt, *J* = 5.9, 1.7 Hz, 2H), 2.4 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 1.6 (s, 2H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 163.1, 153.2, 149.1, 142.4, 142.2, 134.4, 129.4, 125.3, 124.4, 123.3, 120.2, 117.3, 116.2, 113.6, 108.9, 30.1, 21.5.

EM (DART) m/z para C₁₉H₁₈NO₂ [M+1]⁺ calculado: 292.13375, encontrado: 292.13324, diferencia (ppm): -1.75.

FTIR (ATR, cm⁻¹) 3303 (ν N-H), 1663 (ν C=O).

3-Alil-4-(fenilamino)-8-metil-2H-croman-2-ona (4d)



Chemical Formula: C₁₉H₁₇NO₂
Exact Mass: 291.13

Sólido amarillo. Rendimiento: 50%.

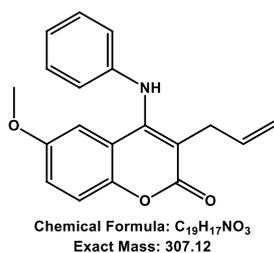
RMN ¹H (301 MHz, CDCl₃) δ: 7.50 – 7.36 (m, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 7.14 – 7.04 (m, 2H), 6.96 – 6.86 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.92 (ddt, *J* = 17.8, 9.6, 5.9 Hz, 1H), 5.22 – 5.10 (m, 2H), 3.46 (dt, *J* = 6.0, 1.7 Hz, 2H), 2.20 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H).

RMN ¹³C (76 MHz, CDCl₃) δ: 163.0, 151.1, 148.7, 142.3, 134.3, 132.8, 132.1, 129.4, 125.2, 123.2, 119.9, 116.9, 116.1, 115.9, 110.2, 30.2, 20.9.

EM (DART) m/z para C₁₉H₁₈NO₂ [M+1]⁺ calculado: 292.13375, encontrado: 292.13324, diferencia (ppm): 0.51

FTIR (ATR, cm⁻¹) 3303 (ν N-H), 1660 (ν C=O)

3-Alil-4-(fenilamino)-6-metoxi-2H-croman-2-ona (4e)



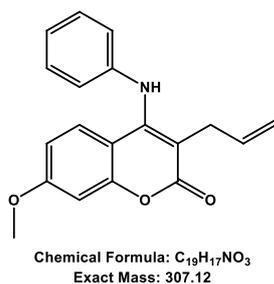
Sólido amarillo. Rendimiento: 20%.

RMN ¹H (301 MHz, CDCl₃) δ: 7.35 – 7.21 (m, 3H), 7.13 – 6.96 (m, 2H), 6.96 – 6.86 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.92 (ddt, *J* = 17.5, 9.8, 5.9 Hz, 1H), 5.17 (ddq, *J* = 14.7, 3.3, 1.7 Hz, 2H), 3.48 (dt, *J* = 5.9, 1.7 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 162.9, 154.9, 148.8, 147.5, 142.1, 134.3, 129.4, 123.6, 120.6, 119.3, 118.2, 116.3, 110.0, 107.9, 55.3, 30.2.

EM (DART) *m/z* para C₁₉H₁₈NO₃ [M+1]⁺ calculado: 308.12867, encontrado: 308.12870, diferencia (ppm): 0.12. **FTIR** (ATR, cm⁻¹) 3327 (ν N-H), 1660 (ν C=O), 2841, 1258 (ν C-O-C)

3-Alil-4-(fenilamino)-7-metoxi-2H-croman-2-ona (4f)



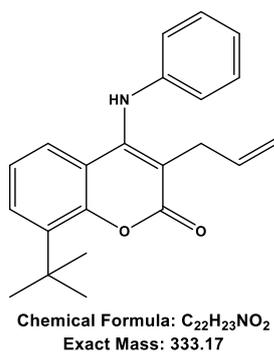
Sólido marrón. Rendimiento: 22%.

RMN ¹H (301 MHz, CDCl₃) δ: 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 1H), 6.96 – 6.88 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.94 (ddt, *J* = 17.4, 9.7, 5.9 Hz, 1H), 5.20 (dq, *J* = 5.9, 1.7 Hz, 1H), 5.15 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (dt, *J* = 5.9, 1.7 Hz, 2H).

RMN ¹³C (76 MHz, CDCl₃) δ: 163, 161.9, 154.8, 149, 142, 134.6, 129, 126.7, 123, 120, 116, 111, 109, 106, 100, 55, 30.

EM (DART) *m/z* para C₁₉H₁₈NO₃ [M+1]⁺ calculado: 308.12867, encontrado: 308.12924, diferencia (ppm): 1.86. **FTIR** (ATR, cm⁻¹) 3327 (ν N-H), 1660 (ν C=O), 2841, 1258 (ν C-O-C)

3-Alil-8-(*tert*-butil)-4-(fenilamino)-2H-croman-2-ona (4g)



Sólido rosado. Rendimiento: 45%.

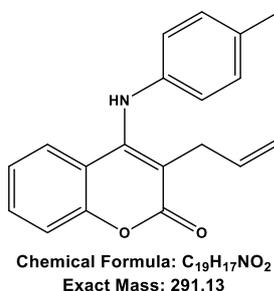
RMN ¹H (400 MHz, Chloroform-*d*) δ: 7.36 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 4H), 7.00 – 6.92 (m, 1H), 6.89 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.81 – 6.74 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.86 (ddt, *J* = 16.5, 10.3, 6.1 Hz, 1H), 5.15 – 5.05 (m, 2H), 3.39 (dt, *J* = 6.0, 1.7 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 161.18, 150.76, 148.38, 141.85, 137.08, 133.39, 128.38, 127.56, 122.78, 121.77, 121.63, 118.42, 115.69, 115.27, 109.70, 34.08, 29.18, 29.03.

EM (DART) *m/z* para C₂₂H₂₄NO₂ [M+1]⁺ calculado: 334.18070, encontrado: 334.18000, diferencia (ppm): -2.11.

FTIR (ATR, cm⁻¹) 3293 (ν N-H), 1650 (ν C=O), 1255, 919 (ν C-C *tert*-butilo)

3-Alil-4-((4-metilfenil)amino)-2H-croman-2-ona (4h)



Sólido amarillo. Rendimiento: 58%.

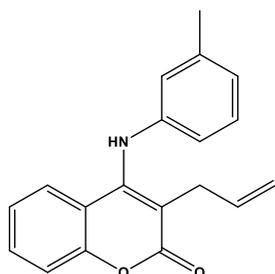
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.48 – 7.24 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 6.87 – 6.78 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.92 (ddt, *J* = 17.6, 9.7, 5.9 Hz, 1H), 5.23 – 5.10 (m, 2H), 3.46 (dt, *J* = 5.9, 1.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 162.83, 153.06, 149.19, 139.66, 134.28, 133.44, 130.90, 129.99, 125.61, 123.02, 120.75, 117.16, 116.17, 116.03, 108.66, 30.06, 20.76.

EM (DART) *m/z* para C₁₉H₁₈NO₂ [M+1]⁺ calculado: 292.13375, encontrado: 292.13456, diferencia (ppm): 2.76.

FTIR (ATR, cm⁻¹) 3297 (ν N-H), 1656 (ν C=O)

3-Alil-4-((3-metilfenil)amino)-2H-croman-2-ona (4i)



Chemical Formula: $C_{19}H_{17}NO_2$
Exact Mass: 291.13

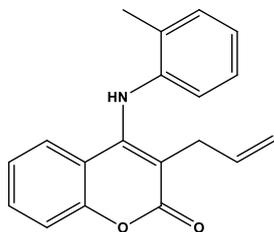
Sólido amarillo. Rendimiento: 18%.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.36 (ddd, $J = 8.6, 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.26 (ddd, $J = 8.1, 5.2, 1.4$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.95 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.85 (ddt, $J = 17.6, 9.8, 6.0$ Hz, 1H), 5.13 – 5.05 (m, 2H), 3.39 (dt, $J = 5.9, 1.7$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.84, 153.04, 148.97, 142.24, 139.55, 134.26, 131.02, 129.24, 125.62, 124.28, 123.14, 120.86, 117.36, 117.18, 116.26, 116.22, 109.75, 30.20, 21.41.

EM (DART) m/z para $C_{19}H_{18}NO_2$ $[M+1]^+$ calculado: 292.13375, encontrado: 292.13438, diferencia (ppm): 2.15. **FTIR** (ATR, cm^{-1}) 3299 (ν N-H), 1653 (ν C=O)

3-Alil-4-((2-metilfenil)amino)-2H-croman-2-ona (4j)



Chemical Formula: $C_{19}H_{17}NO_2$
Exact Mass: 291.13

Aceite café. Rendimiento: 23%.

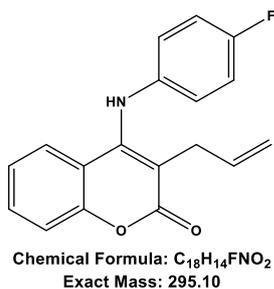
RMN 1H (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.34 (ddd, $J = 8.6, 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.02 – 6.92 (m, 2H), 6.91 (ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 6.66 – 6.57 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.87 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 6.0$ Hz, 1H), 5.17 – 5.06 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.84, 153.07, 149.69, 140.54, 134.97, 131.03, 131.00, 129.03, 126.83, 125.31, 124.10, 123.14, 121.43, 117.24, 116.25, 116.04, 108.25, 30.22, 18.00.

EM (DART) m/z para $C_{19}H_{18}NO_2$ $[M+1]^+$ calculado: 292.13375, encontrado: 292.13261, diferencia (ppm): -3.91.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 3323 (ν N-H), 1672 (ν C=O)

3-Alil-4-((4-fluorofenil)amino)-2H-croman-2-ona (4k)



Sólido violeta. Rendimiento: 41%.

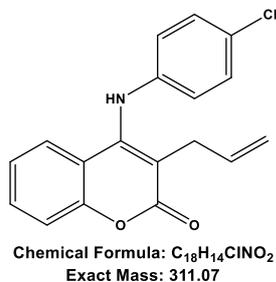
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.36 (ddd, $J = 8.6, 7.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 6.93 (dddd, $J = 17.1, 8.3, 6.9, 1.9$ Hz, 3H), 6.85 – 6.78 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.84 (ddt, $J = 17.5, 9.8, 5.9$ Hz, 1H), 5.10 (h, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.06 (dq, $J = 4.9, 1.6$ Hz, 1H), 3.39 (dt, $J = 6.0, 1.7$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.84, 159.43 (d, $J = 243.6$ Hz), 153.24, 149.12, 138.48 (d, $J = 2.9$ Hz), 134.30, 131.23, 125.52, 123.34, 122.38 (d, $J = 8.1$ Hz), 117.44, 116.47 (d, $J = 8.1$ Hz), 116.29, 115.95, 109.46, 30.20.

EM (DART) m/z para $C_{18}H_{14}FNO_2$ $[M+1]^+$ calculado: 296.10868, encontrado: 296.10976, diferencia (ppm): 3.64.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 3326 (v N-H), 1659 (v C=O)

3-Alil-4-((4-clorofenil)amino)-2H-croman-2-ona (4l)



Sólido amarillo. Rendimiento: 43%.

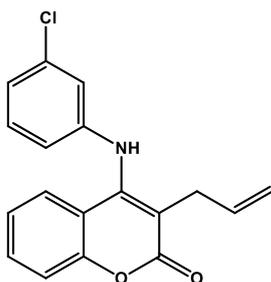
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.45 (ddd, $J = 8.6, 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 7.05 (ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 6.85 – 6.76 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.91 (ddt, $J = 16.5, 10.6, 6.0$ Hz, 1H), 5.20 – 5.10 (m, 2H), 3.45 (dt, $J = 6.0, 1.7$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ : 162, 153, 148, 141, 134, 131, 129, 128, 125, 123, 121, 117, 116.41, 115.98, 111, 30.

EM (DART) m/z para $C_{19}H_{15}ClNO_2$ $[M+1]^+$ calculado: 312.07913, encontrado: 312.07991, diferencia (ppm): 2.50.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 3290 (v N-H), 1678 (v C=O)

3-Alil-4-((3-clorofenil)amino)-2H-croman-2-ona (4m)



Chemical Formula: $C_{18}H_{14}ClNO_2$
Exact Mass: 311.07

Sólido amarillo. Rendimiento: 43%.

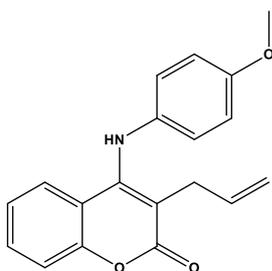
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.39 (ddd, $J = 8.6, 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.27 (ddd, $J = 12.4, 8.2, 1.4$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (ddd, $J = 8.2, 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J = 8.0, 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.67 – 6.60 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.84 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.0$ Hz, 1H), 5.14 – 5.03 (m, 2H), 3.46 – 3.34 (m, 2H).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.58, 152.98, 148.09, 143.74, 135.21, 134.04, 131.34, 130.43, 125.28, 123.51, 122.98, 119.28, 117.39, 117.29, 116.51, 116.13, 112.33, 30.29.

EM (DART) m/z para $C_{19}H_{15}ClNO_2$ $[M+1]^+$ calculado: 312.07913, encontrado: 312.07993, diferencia (ppm): 2.56.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 3329 (ν N-H), 1663 (ν C=O)

3-Alil-4-((4-metoxifenil)amino)-2H-croman-2-ona (4n)



Chemical Formula: $C_{19}H_{17}NO_3$
Exact Mass: 307.12

Sólido incoloro. Rendimiento: 38%.

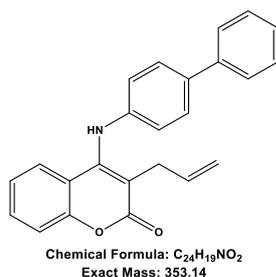
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.33 (ddd, $J = 8.5, 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 6.91 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 6.87 – 6.81 (m, 2H), 6.80 – 6.72 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.84 (ddt, $J = 16.5, 10.4, 5.9$ Hz, 1H), 5.10 (dq, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.06 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.39 (dt, $J = 5.9, 1.8$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.88, 156.68, 153.17, 149.55, 135.17, 134.33, 130.85, 125.55, 123.26, 122.98, 117.25, 116.13, 115.82, 114.74, 106.94, 55.55, 29.96.

EM (DART) m/z para $C_{19}H_{18}NO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 308.12867, encontrado: 308.12987, diferencia (ppm): 3.81.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 3326 (ν N-H), 1666 (ν C=O), 719 (ν O-C)

4-([1,1'-bifenil]-4-ilamino)-3-alil-2H-cromen-2-one (4o)



Sólido amarillo. Rendimiento: 18%.

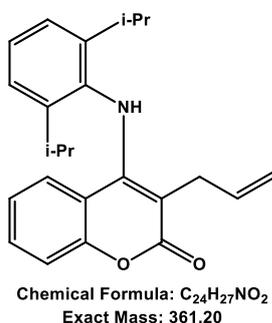
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.53 – 7.22 (m, 10H), 6.99 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.87 (ddt, *J* = 17.6, 9.8, 5.9 Hz, 1H), 5.17 – 5.07 (m, 2H), 3.42 (dt, *J* = 5.9, 1.7 Hz, 2H), 1.18 (s, 1H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 162.76, 153.07, 148.73, 141.63, 140.20, 136.22, 134.25, 131.13, 128.86, 128.06, 127.19, 126.71, 125.62, 123.27, 120.22, 117.25, 116.38, 110.45, 30.24.

EM (DART) m/z para C₂₄H₂₀NO₂ [M+1]⁺ calculado: 354.14940, encontrado: 354.14961, diferencia (ppm): 0.59.

FTIR (ATR, cm⁻¹) 3290 (ν N-H), 1678 (ν C=O)

3-Alil-4-((2,6-diisopropilfenil)amino)-2H-croman-2-ona (4p)



Sólido amarillo. Rendimiento: 14 %.

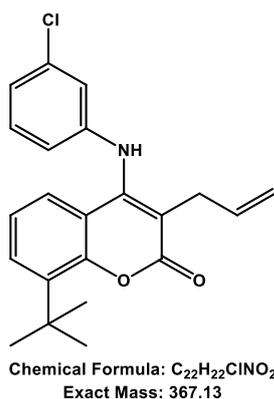
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.46 – 7.17 (m, 6H), 6.85 – 6.73 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.30 – 5.15 (m, 2H), 3.55 (dt, *J* = 6.0, 1.8 Hz, 2H), 3.19 – 2.97 (m, 2H), 1.16 (dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 6H), 0.98 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 6H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 163.0, 153.2, 151.2, 146.0, 135.1, 134.9, 131.1, 128.6, 124.3, 124.1, 122.7, 117.6, 116.2, 115.0, 97.6, 30.3, 28.6, 24.3, 22.6.

EM (DART) m/z para C₂₄H₂₈NO₂ [M+1]⁺ calculado: 362.21200, encontrado: 362.21161, diferencia (ppm): -1.07

FTIR (ATR, cm⁻¹) 3297 (ν N-H), 1655 (ν C=O).

3-Alil-8-*tert*-butil-4-((3-clorofenil)amino)-2H-croman-2-ona (4q)



Sólido rosado. Rendimiento: 47%

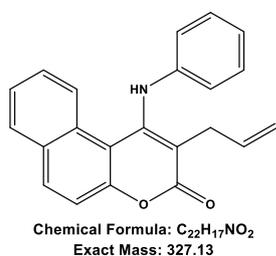
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.46 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (ddd, *J* = 7.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.83 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.69 – 6.62 (m, 1H), 6.01 – 5.84 (m, 1H), 5.23 – 5.10 (m, 2H), 3.44 (dt, *J* = 6.1, 1.7 Hz, 2H), 1.54 (s, 8H).

RMN ¹³C (76 MHz, CDCl₃) δ: 161.99, 151.73, 148.61, 144.25, 138.24, 135.16, 134.21, 130.38, 128.92, 123.46, 123.00, 122.46, 118.61, 116.78, 116.70, 116.51, 112.81, 35.12, 30.32, 30.03.

EM (DART) m/z para C₂₂H₂₃ClNO₂ [M+1]⁺ calculado: 368.14173, encontrado: 368.14261, diferencia (ppm): 2.37.

FTIR (ATR, cm⁻¹) 3256 (ν N-H), 1672 (ν C=O).

2-alil-1-(fenilamino)-3H-benzo[f]cromen-3-ona (4r)



Sólido amarillo brillante. Rendimiento: 30%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.7 (dq, *J* = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 7.9 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.8 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.5 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.4 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.3 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.1 – 7.05 (m, 2H), 6.9 (ddt, *J* = 8.5, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.7 – 6.6 (m, 2H), 6.6 (s, 1H), 6.0 (ddt, *J* = 17.3, 10.1, 6.0 Hz, 1H), 5.5 – 5.16 (m, 2H), 3.6 (dt, *J* = 6.0, 1.8 Hz, 2H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 162.8, 153.5, 150.7, 142.4, 134.4, 133.4, 130.6, 129.4, 128.5, 128.3, 127.3, 125.6, 125.4, 122.3, 117.7, 117.4, 116.7, 113.1, 110.6, 30.4.

EM (DART) m/z para C₂₂H₁₈NO₂ [M+1]⁺ calculado: 328.13375, encontrado: 328.13270, diferencia (ppm): -21.

FTIR (ATR, cm⁻¹) 3354 (ν N-H), 1672 (ν C=O)

7.5 PRUEBAS CATALÍTICAS EN LA REACCIÓN DE CICLOCARBONILACIÓN

En la celda de vidrio de un recipiente de presión de Parr se agregaron 35 mg (0.126 mmol) del sustrato modelo (**4a**), 6% mol de [Pd] (7.56×10^{-3} mmol de una fuente monomérica de [Pd] o 3.78×10^{-3} mmol de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), 7.56×10^{-3} mmol de un ligante fosfínico bidentado (o 1.51×10^{-2} mmol de un ligante fosfínico monodentado) y 5 mL de disolvente. El recipiente se cerró, se acondicionó con un manómetro para medir la presión interna y se cerró el sistema. El sistema cerrado, se purgó por triplicado con H_2 , después, se presurizó con una mezcla de monóxido de carbono e hidrógeno y se calentó con agitación durante 20 h. Pasado el tiempo, a temperatura ambiente, se despresurizó el sistema y la mezcla de reacción se filtró utilizando celita. Se evaporó el disolvente y a continuación, la mezcla de reacción se analizó por espectroscopia de RMN ^1H en CDCl_3 para determinar la selectividad del sistema catalítico.

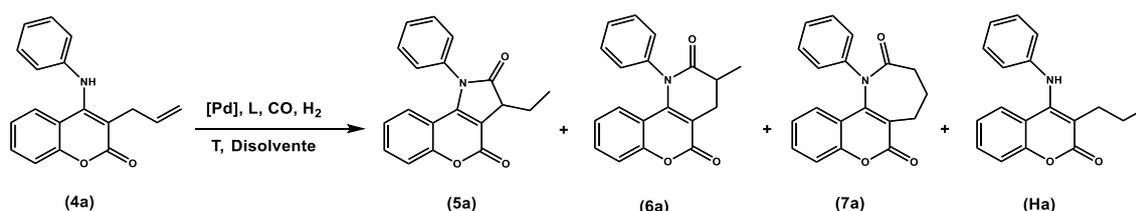
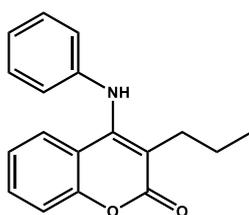


Figura 7.3 Reacción general de ciclocarbonilación

4-(Fenilamino)-3-propil-2H-cromen-2-ona (Ha)



Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$
Exact Mass: 279.13

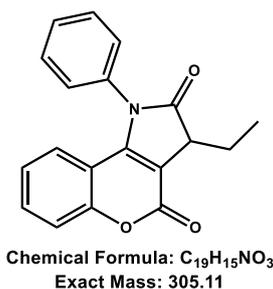
Aceite amarillo

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 (ddd, $J = 8.5, 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.09 – 7.00 (m, 2H), 6.91 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 2H), 1.63 – 1.55 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.3$

Hz, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 163.05, 152.89, 147.56, 142.95, 130.87, 129.59, 125.49, 123.36, 123.32, 120.16, 117.19, 116.59, 114.58, 28.09, 21.64, 14.27.

3-Etil-1-fenil-1,3-dihidrocromen[4,3-b]pirrol-2,4-diona (5a)



Sólido incoloro. p. f. 150-155 °C

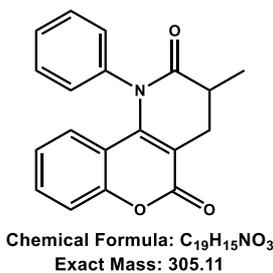
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.3 (s, 1H), 7.9 (dt, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.4 (ddt, J = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.3 – 7.2 (m, 2H), 7.1 (tdd, J = 7.1, 3.1, 1.5 Hz, 2H), 7.0 – 6.9 (m, 2H), 4.2 (ddd, J = 6.5, 4.6, 2.2 Hz, 1H), 1.7 (dddd, J = 12.7, 7.9, 6.2, 2.0 Hz, 1H), 1.6 (dddd, J = 13.7, 7.6, 5.5, 3.3 Hz, 1H), 0.7 (tt, J = 7.5, 1.4 Hz, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 161.9, 152.8, 144.7, 136.7, 131.0, 129.0, 126.9, 124.5, 123.6, 123.3, 121.4, 117.4, 115.3, 113.7, 97.1, 36.5, 30.3, 9.4

EM (DART) m/z para C₁₉H₁₆NO₃ [M+1]⁺ calculado: 306.11302, encontrado: 306.11321, diferencia (ppm): 0.63.

FTIR (ATR, cm⁻¹) 1658 (ν C=O), 1618 (ν C=O)

1-Fenil-3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen[4,3-b]piridin-2,5(1H)-diona (6a)



Sólido incoloro. p. f. 161-163 °C Rendimiento 71%

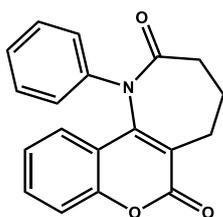
RMN ¹H (301 MHz, CDCl₃) δ: 7.45 – 7.29 (m, 7H), 6.85 (ddd, J = 8.4, 6.3, 2.2 Hz, 1H), 6.75 (ddd, J = 8.4, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 16.7, 5.6 Hz, 1H), 2.85 (dq, J = 13.2, 6.6, 5.5 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 16.7, 13.0 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 173.71, 161.20, 153.49, 147.45, 139.20, 130.92, 129.24, 127.99, 125.60, 123.43, 123.37, 117.54, 114.66, 111.27, 35.83, 27.00, 14.86.

EM (DART) m/z para C₁₉H₁₆NO₃ [M+1]⁺ calculado: 306.11302, encontrado: 306.11289. diferencia (ppm): -0.13

FTIR (ATR, cm⁻¹) 1694 (ν C=O), 1618 (ν C=O)

1-Fenil-1,3,4,5-tetrahidrocromen[4,3-b]azepin-2,6-diona (7a)



Chemical Formula: $C_{19}H_{15}NO_3$
Exact Mass: 305.11

Sólido incoloro. p. f. 183-185 °C. Rendimiento 71%

RMN 1H (301 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.5 – 7.3 (m, 6H), 7.3 – 7.2 (m, 1H), 7.2 – 7.2 (m, 1H), 7.0 (ddd, $J = 8.3, 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.3 (dd, $J = 13.3, 6.3$ Hz, 1H), 2.8 – 2.5 (m, 4H), 2.3 – 2.2 (m, 1H).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.19, 161.51, 153.04, 149.14, 138.97, 131.36, 129.22, 127.17, 125.75, 125.24, 124.23, 123.06, 117.16, 116.40, 34.50, 28.76, 23.24.

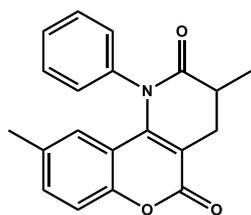
EM (DART) m/z para $C_{19}H_{16}NO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 306.11302, encontrado: 306.11289, diferencia (ppm): -0.42.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1690 (ν C=O), 1610 (ν C=O)

7.6 OBTENCIÓN DE LACTAMAS A 6 MIEMBROS (A-Q)

En la celda de vidrio del recipiente de presión, se colocaron 0.126 mmol del sustrato correspondiente (**4a-q**), 3% mol de Pd₂(dba)₃, 6% mol de Xantphos, 5 mL de DCM. El recipiente se purgó con hidrógeno por triplicado, se presurizó con 400 psi de CO y 200 psi de H₂. Se calentó con agitación durante 20 h a 110 °C. Los productos se purificaron utilizando cromatografía en columna.

1-Fenil-3,9-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen[4,3-b]piridin-2,5(1H)-diona (**6b**)



Chemical Formula: C₂₀H₁₇NO₃
Exact Mass: 319.12

Sólido amarillo. p. f. 201-204 °C Rendimiento 43%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.47 – 7.33 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 2H), 6.53 – 6.48 (m, 1H), 3.23 (dd, *J* = 16.9, 5.7 Hz, 1H), 2.92 – 2.78 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 16.9, 13.0 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

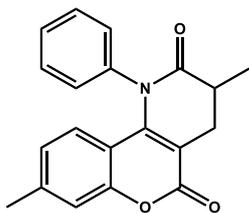
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 173.84, 161.48, 151.70, 147.47, 139.39, 133.03, 131.98, 129.22, 128.01, 125.83, 125.80, 117.23, 114.34, 111.07, 35.90, 27.12, 20.94, 14.96.

EM (DART) m/z para C₂₀H₁₈NO₃ [M+1]⁺ calculado: 320.12867, encontrado: 320.12775, diferencia (ppm): -2.86

FTIR (ATR, cm⁻¹) 1693 (ν C=O), 1617 (ν C=O)

1-Fenil-3,8-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen[4,3-b]piridin-2,5(1H)-diona (6c)

Sólido amarillo. p. f. 159-164 °C. Rendimiento 30%



Chemical Formula: $C_{20}H_{17}NO_3$
Exact Mass: 319.12

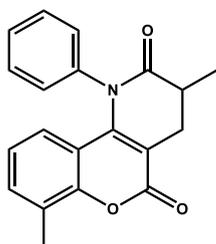
RMN 1H (301 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.4 – 7.2 (m, 6H), 6.9 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.7 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 3.2 (dd, $J = 16.8, 5.5$ Hz, 1H), 2.8 (dtd, $J = 13.2, 6.6, 5.5$ Hz, 1H), 2.6 (dd, $J = 16.8, 13.1$ Hz, 1H), 1.3 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.2 (s, 3H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.5, 160.9, 153.4, 146.9, 140.2, 134.8, 131.1, 130.0, 128.2, 125.3, 123.6, 117.71, 114.3, 111.8, 35.8, 29.7, 26.9, 14.8. **EM (DART)** m/z para $C_{20}H_{18}NO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 320.12867, encontrado: 320.12775, diferencia (ppm): -0.92

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1697 (ν C=O), 1611 (ν C=O)

1-Fenil-3,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen[4,3-b]piridin-2,5(1H)-diona (6d)

Sólido amarillo. Punto de descomposición: 200 °C Rendimiento 39%



Chemical Formula: $C_{20}H_{17}NO_3$
Exact Mass: 319.12

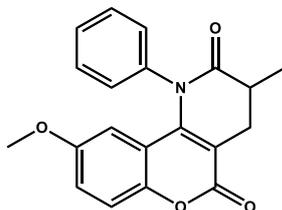
RMN 1H (301 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.4 (d, $J = 9.3$ Hz, 4H), 7.2 – 7.1 (m, 3H), 6.5 (s, 1H), 3.2 (dd, $J = 16.8, 5.6$ Hz, 1H), 2.8 (dt, $J = 12.9, 6.3$ Hz, 1H), 2.7 – 2.6 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.3 (dd, $J = 6.7, 1.5$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.01, 161.60, 151.61, 149.03, 139.03, 134.09, 132.40, 129.16, 127.14, 125.75, 125.10, 122.98, 116.86, 116.06, 34.47, 28.76, 23.22, 20.92.

EM (DART) m/z para $C_{20}H_{18}NO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 320.12867, encontrado: 320.12989, diferencia (ppm): 3.82.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1691 (ν C=O), 1603 (ν C=O)

1-Fenil-3-metil-9-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen[4,3-b]piridin-2,5(1H)-diona (6e)



Chemical Formula: $C_{20}H_{17}NO_4$
Exact Mass: 335.12

Sólido incoloro. p. f. 205-210 °C Rendimiento 69%

RMN 1H (301 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.69 – 7.59 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.39 – 7.24 (m, 3H), 6.73 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.11 (dd, $J = 16.6, 5.6$ Hz, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 1H),

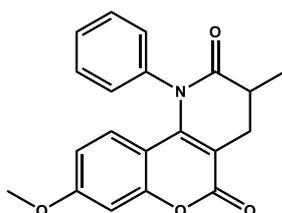
2.55 (dd, $J = 16.6, 13.0$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.8, 161.6, 155.4, 147.8, 139.3, 129.2, 127.9, 126.6, 111.7, 107.9, 107.8, 101.1, 55.7, 35.9, 26.8, 14.8.

EM (DART) m/z para $C_{20}H_{18}NO_4$ $[M+1]^+$ calculado: 336.12358, encontrado: 336.12488, diferencia (ppm): 1.3.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1691 (ν C=O), 1603 (ν C=O)

1-Fenil-3-metil-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen[4,3-b]piridin-2,5(1H)-diona (6f)



Chemical Formula: $C_{20}H_{17}NO_4$
Exact Mass: 335.12

Sólido incoloro. Punto de descomposición: 243 °C Rendimiento 40%

RMN 1H (301 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.69 – 7.59 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.39 – 7.24 (m, 3H), 6.73 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H), 3.72

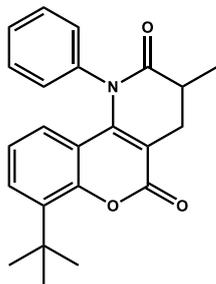
(s, 3H), 3.11 (dd, $J = 16.6, 5.6$ Hz, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 2.55 (dd, $J = 16.6, 13.0$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.8, 161.6, 155.4, 147.8, 139.3, 129.2, 127.9, 126.6, 111.7, 107.9, 107.8, 101.1, 55.7, 35.9, 26.8, 14.8.

EM (DART) m/z para $C_{20}H_{18}NO_4$ $[M+1]^+$ calculado: 336.12358, encontrado: 336.12249, diferencia (ppm): -3.24.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1699 (ν C=O), 1607 (ν C=O)

7-(*tert*-butil)-1-fenil-3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen[4,3-*b*]piridin-2,5(1H)-diona (6g)



Chemical Formula: $C_{23}H_{23}NO_3$
Exact Mass: 361.17

Sólido incoloro. punto de descomposición: 145 °C.
Rendimiento 35%

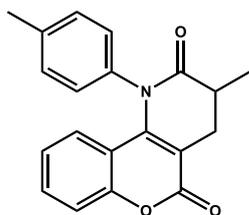
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.67 – 7.43 (m, 1H), 7.38 – 7.21 (m, 5H), 6.75 – 6.66 (m, 2H), 3.15 (dd, $J = 16.8, 5.7$ Hz, 1H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 2.57 (dd, $J = 16.9, 13.1$ Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.29 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.9, 160.7, 152.3, 148.2, 139.6, 138.3, 129.1, 128.5, 127.7, 123.8, 122.7, 115.0, 111.3, 35.9, 35.2, 30.0, 26.9, 15.7.

EM (DART) m/z para $C_{23}H_{24}NO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 362.17562, encontrado: 362.17466. diferencia (ppm): -2.64.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1720 (ν C=O), 1702 (ν C=O)

3-metil-1-(*p*-tolil)-3,4-dihidro-2H-cromen[4,3-*b*]piridin-2,5(1H)-diona (6h)



Chemical Formula: $C_{20}H_{17}NO_3$
Exact Mass: 319.12

Sólido incoloro. p. f. 155-158 °C. Rendimiento 40%

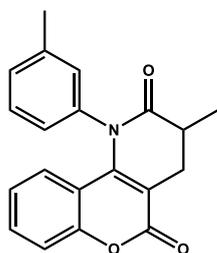
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.13 (s, 4H), 6.80 (ddd, $J = 8.3, 6.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 16.9, 5.7$ Hz, 1H), 2.75 (td, $J = 12.6, 6.7$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 16.9, 13.0$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.8, 161.3, 153.5, 147.5, 138.0, 136.5, 130.8, 129.9, 125.7, 123.4, 117.5, 114.7, 110.9, 35.8, 26.9, 21.2, 14.9.

EM (DART) m/z para $C_{20}H_{18}NO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 320.12867, encontrado: 320.12793, diferencia (ppm): -2.29.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1696 (ν C=O), 1615 (ν C=O)

3-metil-1-(m-tolil)-3,4-dihidro-2H-cromen[4,3-b]piridin-2,5(1H)-diona (6i)



Chemical Formula: $C_{20}H_{17}NO_3$
Exact Mass: 319.12

Sólido amarillo. p. f. 110-114 °C. Rendimiento 28%

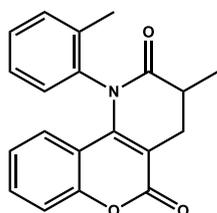
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.34 – 7.22 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.16 – 7.02 (m, 2H), 6.79 (ddd, $J = 8.3, 6.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 16.8, 5.7$ Hz, 1H), 2.75 (td, $J = 12.7, 6.7$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 16.9, 13.1$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.8, 161.2, 153.5, 147.5, 139.3, 139.1, 130.8, 128.9, 128.8, 125.6, 123.4, 117.5, 114.7, 111.0, 35.8, 27.0, 21.3, 14.8.

EM (DART) m/z para $C_{20}H_{18}NO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 320.12867, encontrado: 320.12872, diferencia (ppm): 0.17.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1698 (ν C=O), 1604 (ν C=O)

3-metil-1-(o-tolil)-3,4-dihidro-2H-cromen[4,3-b]piridin-2,5(1H)-diona (6j)



Chemical Formula: $C_{20}H_{17}NO_3$
Exact Mass: 319.12

Sólido amarillo. p. f. 177-179 °C. Rendimiento 45%

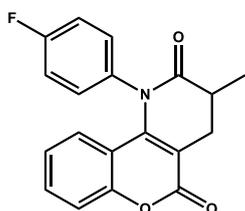
RMN 1H (301 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.29 – 7.23 (m, 3H), 7.14 – 6.90 (m, 2H), 6.86 – 6.71 (m, 2H), 6.70 – 6.52 (m, 1H), 3.19 (ddd, $J = 17.0, 5.7, 1.3$ Hz, 1H), 2.92 – 2.72 (m, 1H), 2.70 – 2.54 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.14, 161.33, 153.53, 148.01, 139.02, 137.08, 131.50, 131.06, 128.95, 127.41, 127.17, 124.88, 123.82, 117.73, 114.90, 110.12, 35.53, 27.56, 18.58, 15.11.

EM (DART) m/z para $C_{20}H_{18}NO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 320.12867, encontrado: 320.12949, diferencia (ppm): 2.58.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1698 (ν C=O), 1612 (ν C=O)

1-(4-Fluorofenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen[4,3-b]piridin-2,5(1H)-diona (6k)



Chemical Formula: $C_{19}H_{14}FNO_3$
Exact Mass: 323.10

Sólido incoloro. p. f. 140-145 °C Rendimiento 45%

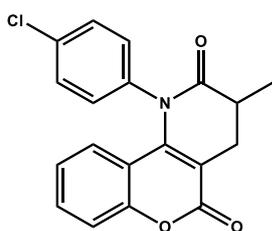
RMN 1H (301 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.46 – 7.25 (m, 4H), 7.18 – 7.07 (m, 2H), 6.92 (ddd, $J = 8.4, 6.7, 1.8$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 16.8, 5.6$ Hz, 1H), 2.85 (dtd, $J = 13.2, 6.6, 5.5$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 16.8, 13.1$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.89, 161.77 (d, $J = 248.8$ Hz), 161.18, 153.64, 147.28, 135.20 (d, $J = 3.4$ Hz), 131.17, 129.36, 125.53, 123.67, 117.80, 116.37 (d, $J = 22.9$ Hz), 114.58, 111.54, 35.93, 27.07, 14.95.

EM (DART) m/z para $C_{20}H_{15}FNO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 324.10360, encontrado: 324.10278, diferencia (ppm): -2.52.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1693 (ν C=O), 1614 (ν C=O)

1-(4-Clorofenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen[4,3-b]piridin-2,5(1H)-diona (6l)



Chemical Formula:
 $C_{19}H_{14}ClNO_3$
Exact Mass: 339.07

Sólido amarillo. p. f. 169-172 °C. Rendimiento 35%.

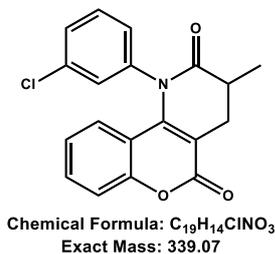
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.35 – 7.23 (m, 4H), 7.18 – 7.02 (m, 2H), 6.85 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 17.0, 5.7$ Hz, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.57 (dd, $J = 17.0, 13.1$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.6, 161.0, 153.5, 147.0, 137.6, 133.6, 131.1, 129.4, 129.4, 125.3, 123.6, 117.6, 114.3, 111.7, 35.8, 26.9, 14.8.

EM (DART) m/z para $C_{20}H_{15}ClNO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 340.07405, encontrado: 340.07312, diferencia (ppm): -2.73.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1700 (ν C=O), 1617 (ν C=O)

1-(3-Clorofenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen[4,3-b]piridin-2,5(1H)-diona (6m)



Sólido amarillo. p. f. 110-112 °C. Rendimiento 30%

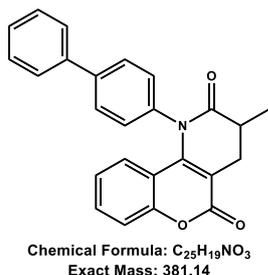
RMN ¹H (301 MHz, CDCl₃) δ: 7.49 – 7.29 (m, 6H), 6.94 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 16.8, 5.5 Hz, 1H), 2.85 (dtd, *J* = 13.2, 6.6, 5.5 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 16.8, 13.1 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

RMN ¹³C (76 MHz, CDCl₃) δ: 173.5, 160.9, 153.4, 146.9, 140.2, 134.8, 131.1, 130.0, 128.2, 125.3, 123.6, 117.7, 114.3, 111.8, 35.8, 26.9, 14.8.

EM (DART) m/z para C₂₀H₁₅ClNO₃ [M+1]⁺ calculado: 340.07405, encontrado: 340.07483, diferencia (ppm): -2.09.

FTIR (ATR, cm⁻¹) 1691 (ν C=O), 1603 (ν C=O)

1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen[4,3-b]piridin-2,5(1H)-diona (6o)



Sólido naranja. p. f. 185-189 °C. Rendimiento 35%

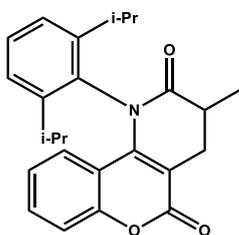
RMN ¹H (301 MHz, CDCl₃) δ: 7.63 – 7.48 (m, 4H), 7.44 – 7.22 (m, 7H), 6.84 – 6.75 (m, 2H), 3.16 (dd, *J* = 16.7, 5.5 Hz, 1H), 2.79 (ddt, *J* = 12.8, 11.8, 6.6 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 16.7, 13.0 Hz, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

RMN ¹³C (76 MHz, CDCl₃) δ: 173.82, 161.19, 153.52, 147.36, 140.78, 139.81, 138.27, 130.97, 128.92, 127.81, 127.79, 127.10, 127.07, 125.64, 123.54, 117.58, 114.68, 111.41, 35.90, 27.01, 14.88.

EM (DART) m/z para C₂₅H₁₉NO₃ [M+1]⁺ calculado: 382.14432, encontrado: 382.14408, diferencia (ppm): 0.61.

FTIR (ATR, cm⁻¹) 1724 (ν C=O), 1695 (ν C=O)

1-(2,6-diisopropylphenyl)-3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen[4,3-b]piridin-2,5(1H)-diona (6p)



Chemical Formula: $C_{25}H_{27}NO_3$
Exact Mass: 389.20

Sólido incoloro. p. f. 127-130 °C. Rendimiento 74%

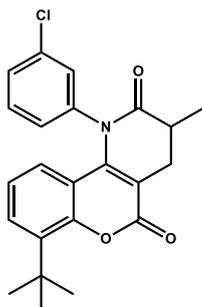
RMN 1H (301 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.76 – 7.59 (m, 1H), 7.57 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 6.79 (ddd, $J = 8.6, 6.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.60 – 6.51 (m, 1H), 3.32 (dd, $J = 16.9, 5.9$ Hz, 1H), 3.12 – 2.90 (m, 2H), 2.81 – 2.72 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 3.3$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ : 172.28, 165.60, 151.96, 150.10, 146.35, 136.63, 134.49, 128.45, 127.15, 125.31, 124.63, 116.80, 115.67, 105.17, 34.85, 30.39, 29.21, 24.18, 15.96.

EM (DART) m/z para $C_{25}H_{28}NO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 390.20317, encontrado: 390.20692, diferencia (ppm): -9.62

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1697 (ν C=O), 1589(ν C=O).

7-(tert-butil)-1-(3-clorofenil)-3,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen[4,3-b]piridin-2,5(1H)-diona (6q)



Chemical Formula: $C_{23}H_{22}ClNO_3$
Exact Mass: 395.13

Sólido incoloro. p. f. 88-90 °C. Rendimiento 35%

RMN 1H (301 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.45 – 7.30 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 6.87 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 16.7, 5.5$ Hz, 1H), 2.84 (dtd, $J = 13.3, 6.7, 5.6$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 16.7, 13.1$ Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.7, 160.4, 152.2, 147.6, 140.6, 138.5, 134.7, 129.9, 128.8, 127.9, 123.5, 123.0, 114.7, 111.8, 36.0, 35.2, 29.9, 26.8, 14.8.

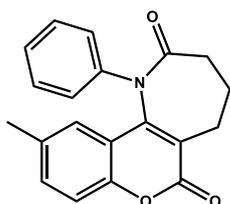
EM (DART) m/z para $C_{23}H_{23}ClNO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 396.13665, encontrado: 396.13562, diferencia (ppm): -2.59.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1697 (ν C=O), 1589(ν C=O).

7.7 OBTENCIÓN DE LACTAMAS A 7 MIEMBROS (A-R)

En la celda de vidrio del recipiente de presión, se colocaron 0.126 mmol del sustrato correspondiente (**4a-q**), 0.06 equivalentes de PdBr₂, 0.06 equivalentes de Xantphos, 5 mL de DCM. Se presurizó con 400 psi de CO y 200 psi de H₂. Se calentó con agitación durante 20 h a 110 °C. Los productos se purificaron utilizando cromatografía en columna.

1-fenil-6-metil-1,3,4,5-tetrahidrocromen[4,3-b]azepin-2,6-diona (**7b**)



Chemical Formula: C₂₀H₁₇NO₃
Exact Mass: 319.12

Sólido incoloro. p. f. 222-225 °C Rendimiento 47%

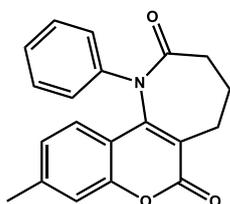
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.39 – 7.20 (m, 4H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 2H), 6.95 – 6.90 (m, 1H), 3.26 (ddd, J = 13.5, 6.4, 1.1 Hz, 1H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 2.60 – 2.55 (m, 1H), 2.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.53 – 2.38 (m, 1H), 2.25 – 2.11 (m, 1H), 2.10 (s, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 173.25, 161.75, 151.27, 149.16, 139.10, 133.94, 132.46, 129.22, 127.20, 125.83, 125.18, 122.96, 116.92, 116.13, 34.54, 28.83, 23.29, 20.99.

EM (DART) m/z para C₂₀H₁₈NO₃ [M+1]⁺ calculado: 320.12867, encontrado: 320.12973, diferencia (ppm): -2.86

FTIR (ATR, cm⁻¹) 1697 (ν C=O), 1609 (ν C=O)

1-fenil-7-metil-1,3,4,5-tetrahidrocromen[4,3-b]azepin-2,6-diona (**7c**)



Chemical Formula: C₂₀H₁₇NO₃
Exact Mass: 319.12

Sólido incoloro. p. f. 197-200 °C. Rendimiento 72%

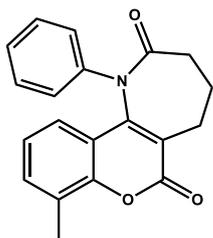
RMN ¹H (301 MHz, CDCl₃) δ: 7.4 – 7.0 (m, 7H), 6.9 – 6.8 (m, 1H), 3.2 (dd, J = 13.5, 6.1 Hz, 1H), 2.7 – 2.4 (m, 4H), 2.2 (dddt, J = 17.0, 10.3, 6.7, 3.2 Hz, 1H), 2.1 (s, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 173.23, 161.78, 153.15, 149.33, 142.64, 139.07, 129.17, 127.09, 125.76, 125.47, 124.92, 121.79, 117.24, 113.89, 34.53, 29.72, 28.77, 23.14.

EM (DART) m/z para C₂₀H₁₈NO₃ [M+1]⁺ calculado: 320.12867, encontrado: 320.12775, diferencia (ppm): -2.87.

FTIR (ATR, cm⁻¹) 1697 (ν C=O), 1658 (ν C=O)

1-fenil-8-metil-1,3,4,5-tetrahidrocromen[4,3-b]azepin-2,6-diona (7d)



Chemical Formula: $C_{20}H_{17}NO_3$
Exact Mass: 319.12

Sólido incoloro. p. f. 203-205 °C. Rendimiento 68%

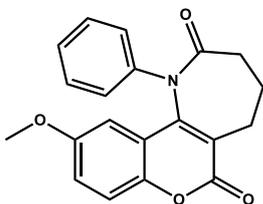
RMN 1H (301 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.4 – 7.0 (m, 7H), 6.9 – 6.8 (m, 1H), 3.2 (dd, $J = 13.5, 6.1$ Hz, 1H), 2.7 – 2.4 (m, 4H), 2.2 (dddt, $J = 17.0, 10.3, 6.7, 3.2$ Hz, 1H), 2.1 (s, 3H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.2, 161.7, 151.2, 149.1, 139.0, 133.9, 132.4, 129.2, 127.1, 125.8, 125.1, 122.9, 116.96, 116.1, 34.5, 28.8, 23.2, 20.9.

EM (DART) m/z para $C_{20}H_{18}NO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 320.12867, encontrado: 320.12838, diferencia (ppm): -0.90.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1697 (ν C=O), 1658 (ν C=O)

1-Fenil-9-metoxi-1,3,4,5-tetrahidrocromen[4,3-b]azepin-2,6-diona (7e)



Chemical Formula: $C_{20}H_{17}NO_4$
Exact Mass: 335.12

Sólido incoloro. p. f. 200-206 °C Rendimiento 64%

RMN 1H (301 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.31 – 7.12 (m, 4H), 6.90 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.24 (ddd, $J = 13.5, 6.4, 1.1$ Hz, 1H), 2.68 – 2.51 (m, 3H), 2.54 – 2.37 (m, 1H), 2.24 – 2.09 (m,

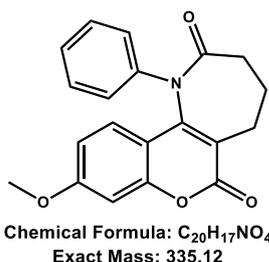
1H).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.35, 161.81, 155.83, 149.08, 147.62, 139.28, 129.43, 127.37, 125.95, 123.29, 120.01, 118.33, 116.77, 107.15, 55.61, 34.68, 28.91, 23.51.

EM (DART) m/z para $C_{20}H_{18}NO_4$ $[M+1]^+$ calculado: 336.12358, encontrado: 336.12233, diferencia (ppm): -1.25.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1710 (ν C=O), 1685 (ν C=O)

1-Fenil-9-metoxi-1,3,4,5-tetrahidrocromen[4,3-b]azepin-2,6-diona (7f)



Sólido incoloro. p. f. 206-209 °C. Rendimiento 67%

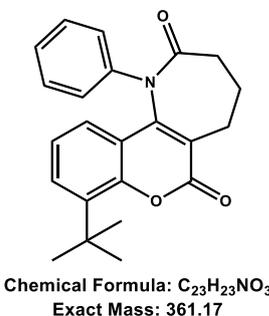
RMN 1H (301 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.4 – 7.3 (m, 2H), 7.3 – 7.2 (m, 3H), 7.1 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.8 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.6 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.3 (dd, $J = 13.8, 5.8$ Hz, 1H), 2.7 – 2.4 (m, 4H), 2.3 – 2.2 (m, 1H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.3, 162.2, 161.9, 154.8, 149.5, 139.1, 129.2, 127.1, 126.3, 125.8, 119.6, 112.5, 109.7, 100.9, 55.7, 34.6, 28.7, 23.0.

EM (DART) m/z para $C_{20}H_{18}NO_4$ $[M+1]^+$ calculado: 336.12358, encontrado: 336.12249, diferencia (ppm): -3.25.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1710 (ν C=O), 1685 (ν C=O)

8-(*tert*-butil)-1-fenil-1,3,4,5-tetrahidrocromen[4,3-b]azepin-2,6-diona (7g)



Sólido rosado. Punto de descomposición: 170 °C. Rendimiento 65%

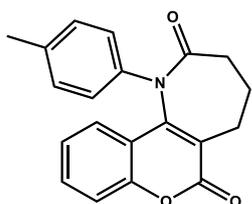
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.4 – 7.3 (m, 3H), 7.4 – 7.3 (m, 2H), 7.3 – 7.2 (m, 1H), 7.1 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.9 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.4 – 3.3 (m, 1H), 2.7 – 2.5 (m, 3H), 2.5 (ddd, $J = 14.3, 12.5, 6.6$ Hz, 1H), 2.4 – 2.2 (m, 1H), 1.5 (s, 9H).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.3, 161.0, 151.8, 149.7, 139.2, 138.2, 129.2, 129.0, 126.9, 125.7, 123.6, 123.5, 122.5, 116.7, 35.1, 34.5, 29.9, 28.7, 23.0.

EM (DART) m/z para $C_{22}H_{24}NO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 362.17562, encontrado: 362.17518, diferencia (ppm): -1.22.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1706 (ν C=O), 1687 (ν C=O)

1-(4-metilfenil)-1,3,4,5-tetrahidrocromen[4,3-b]azepin-2,6-diona (7h)



Chemical Formula: $C_{20}H_{17}NO_3$
Exact Mass: 319.12

Sólido incoloro. p. f. 109-114 °C. Rendimiento 63%

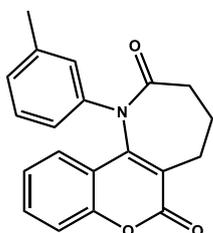
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.4 (ddd, $J = 8.5, 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.3 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.2 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.1 (s, 4H), 7.02 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 3.3 (ddd, $J = 13.5, 6.4, 1.1$ Hz, 1H), 2.7 – 2.5 (m, 3H), 2.5 – 2.4 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.2 – 2.1 (m, 1H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.3, 161.5, 153.0, 149.2, 137.1, 136.3, 131.3, 129.8, 125.5, 125.3, 124.2, 122.8, 117.1, 116.4, 29.7, 28.8, 23.2, 21.0.

EM (DART) m/z para $C_{20}H_{18}NO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 320.12867, encontrado: 320.12793 diferencia (ppm): -2.29.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1715 (ν C=O), 1683 (ν C=O)

1-(3-metilfenil)-1,3,4,5-tetrahidrocromen[4,3-b]azepin-2,6-diona (7i)



Chemical Formula: $C_{20}H_{17}NO_3$
Exact Mass: 319.12

Sólido amarillo. p. f. 170-179 °C Rendimiento 66%

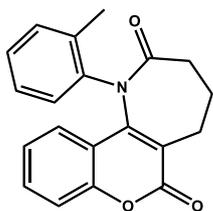
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.3 (ddd, $J = 8.6, 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.3 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.2 – 7.1 (m, 2H), 7.1 – 6.9 (m, 4H), 3.2 (ddd, $J = 13.5, 6.3, 1.1$ Hz, 1H), 2.7 – 2.5 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.23 – 2.1 (m, 1H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.3, 161.6, 153.0, 149.3, 139.3, 138.9, 131.3, 128.9, 128.1, 126.2, 125.3, 124.2, 123.0, 122.9, 117.1, 116.5, 34.5, 28.8, 23.3, 21.4.

EM (DART) m/z para $C_{20}H_{18}NO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 320.12867, encontrado: 320.12773, diferencia (ppm): -2.93.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1713 (ν C=O), 1686 (ν C=O)

1-(2-metilfenil)-1,3,4,5-tetrahidrocromen[4,3-b]azepin-2,6-diona (7j)



Chemical Formula: $C_{20}H_{17}NO_3$
Exact Mass: 319.12

Sólido amarillo. p. f 177-179 °C. Rendimiento 56%.

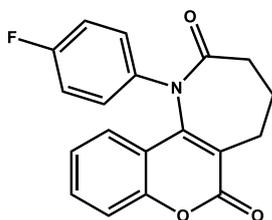
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.3 (ddd, $J = 8.6, 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.3 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.2 – 7.1 (m, 2H), 7.1 – 6.9 (m, 4H), 3.2 (ddd, $J = 13.5, 6.3, 1.1$ Hz, 1H), 2.7 – 2.5 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.23 – 2.1 (m, 1H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.36, 161.76, 152.91, 150.04, 138.52, 135.94, 131.76, 131.43, 128.24, 127.13, 125.07, 124.50, 124.42, 122.15, 117.30, 116.80, 34.31, 29.53, 23.76, 19.34.

EM (DART) m/z para $C_{20}H_{18}NO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 320.12867, encontrado: 320.12781, diferencia (ppm): -2.69.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1698 (ν C=O), 1612 (ν C=O)

1-(4-Fluorofenil)-1,3,4,5-tetrahidrocromen[4,3-b]azepin-2,6-diona (7k)



Chemical Formula:
 $C_{19}H_{14}FNO_3$
Exact Mass: 323.10

Sólido amarillo. p. f. 170-173 °C. Rendimiento 55%

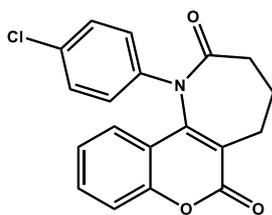
RMN 1H (301 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.4 (ddd, $J = 8.6, 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.3 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.3 – 7.2 (m, 2H), 7.1 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.0 (tdd, $J = 8.2, 5.0, 1.8$ Hz, 3H), 3.3 (dd, $J = 13.3, 5.7$ Hz, 1H), 2.7 – 2.6 (m, 3H), 2.6 – 2.4 (m, 1H), 2.3 – 2.2 (m, 1H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.23, 161.35, 160.97 (d, $J = 248.0$ Hz), 153.02, 148.82, 134.85 (d, $J = 3.2$ Hz), 131.49, 127.40 (d, $J = 8.3$ Hz), 125.05, 124.29, 122.99, 117.22, 116.29 (d, $J = 22.9$ Hz), 115.99, 34.33, 28.70, 23.23.

EM (DART) m/z para $C_{19}H_{15}FNO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 324.10360, encontrado: 324.10333, diferencia (ppm): -0.26.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1714 (ν C=O), 1693 (ν C=O)

1-(4-Clorofenil)-1,3,4,5-tetrahidrocromen[4,3-b]azepin-2,6-diona (7l)



Chemical Formula:
 $C_{19}H_{14}ClNO_3$
Exact Mass: 339.07

Sólido café. p. f. 216-221 °C. Rendimiento 78%.

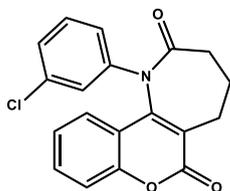
RMN 1H (301 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.4 (ddd, $J = 8.6, 6.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.3 – 7.2 (m, 2H), 7.2 – 7.1 (m, 3H), 7.1 (ddd, $J = 8.1, 1.7, 0.5$ Hz, 1H), 6.9 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 3.2 (dd, $J = 13.1, 6.0$ Hz, 1H), 2.7 – 2.4 (m, 4H), 2.3 – 2.1 (m, 1H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.20, 161.44, 153.19, 148.77, 137.55, 132.85, 131.69, 129.53, 127.01, 125.17, 124.50, 123.43, 117.42, 116.23, 34.54, 28.79, 23.37.

EM (DART) m/z para $C_{19}H_{15}ClNO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 340.07405, encontrado: 340.07389, diferencia (ppm): -0.47.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1711 (ν C=O), 1687 (ν C=O)

1-(3-Clorofenil)-1,3,4,5-tetrahidrocromen[4,3-b]azepin-2,6-diona (7m)



Chemical Formula: $C_{19}H_{14}ClNO_3$
Exact Mass: 339.07

Sólido incoloro. punto de descomposición: 184 °C.
Rendimiento 55%

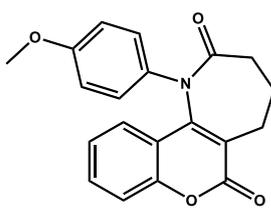
RMN 1H (301 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.5 (ddd, $J = 8.6, 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.4 – 7.3 (m, 3H), 7.3 (ddd, $J = 8.0, 1.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.2 – 7.1 (m, 2H), 7.1 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 3.3 (dd, $J = 19.2, 5.6$ Hz, 1H), 2.7 – 2.5 (m, 4H), 2.3 – 2.2 (m, 1H).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 172.9, 161.3, 153.1, 148.5, 139.9, 134.9, 131.6, 130.1, 127.4, 125.9, 124.9, 124.4, 123.9, 123.4, 117.3, 116.1, 34.4, 28.6, 23.2.

EM (DART) m/z para $C_{19}H_{15}ClNO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 340.07405, encontrado: 340.07483, diferencia (ppm): 2.32.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1719 (ν C=O), 1693 (ν C=O)

1-(4-Metoxifenil)-1,3,4,5-tetrahidrocromen[4,3-b]azepin-2,6-diona (7n)



Chemical Formula: $C_{20}H_{17}NO_4$
Exact Mass: 335.12

Sólido incoloro. p. f. 214-216 °C. Rendimiento 70%.

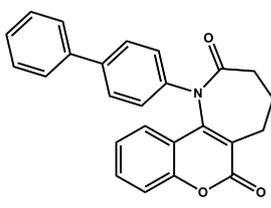
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.4 (ddd, $J = 8.6, 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.4 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.3 – 7.2 (m, 3H), 7.1 (ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 6.9 – 6.8 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.3 (dd, $J = 13.6, 5.2$ Hz, 1H), 2.7 – 2.6 (m, 3H), 2.6 – 2.5 (m, 1H), 2.3 (ttd, $J = 13.3, 6.5, 2.4$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.5, 161.6, 158.3, 153.0, 149.2, 131.8, 131.3, 126.9, 125.3, 124.2, 122.6, 117.1, 116.5, 114.4, 55.5, 34.4, 28.9, 23.3.

EM (DART) m/z para $C_{20}H_{18}NO_4$ $[M+1]^+$ calculado: 336.12358, encontrado: 336.12386, diferencia (ppm): 0.84.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1712 (ν C=O), 1680 (ν C=O).

1-([1,1'-bifenil]-4-il)-1,3,4,5-tetrahidrocromen[4,3-b]azepin-2,6-diona (7o)



Chemical Formula: $C_{25}H_{19}NO_3$
Exact Mass: 381.14

Sólido amarillo. p. f. 162-170 °C. Rendimiento 74%

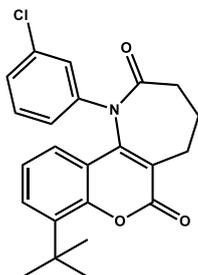
RMN 1H (301 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.5 – 7.4 (m, 4H), 7.4 – 7.3 (m, 3H), 7.2 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 7.1 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.9 (ddd, $J = 8.3, 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 3.2 (dd, $J = 13.5, 6.0$ Hz, 1H), 2.7 – 2.3 (m, 4H), 2.2 (ttd, $J = 12.8, 6.1, 2.9$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.4, 161.6, 153.2, 149.2, 140.1, 140.0, 138.2, 131.6, 129.0, 127.9, 127.7, 127.2, 126.1, 125.4, 124.5, 123.2, 117.3, 116.5, 34.6, 28.9, 23.4.

EM (DART) m/z para $C_{25}H_{20}NO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 382.14432, encontrado: 382.14383, diferencia (ppm): -1.28.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1709 (ν C=O), 1693 (ν C=O)

**8-(tert-butil)-1-(3-clorofenil)-1,3,4,5-tetrahidrocromen[4,3-b]azepin-2,6--
diona (7q)**



Chemical Formula: $C_{23}H_{22}ClNO_3$
Exact Mass: 395.13

Sólido incoloro. p. f. 87-89 °C Rendimiento 57%

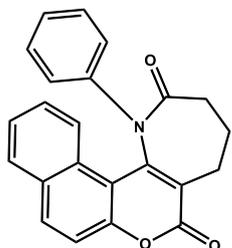
RMN 1H (301 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.4 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.3 (q, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.3 – 7.2 (m, 1H), 7.2 – 7.1 (m, 1H), 7.1 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.0 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.3 (dd, $J = 13.4, 6.1$ Hz, 1H), 2.7 – 2.4 (m, 5H), 2.2 (dtd, $J = 13.2, 7.4, 5.3$ Hz, 1H), 1.5 (s, 9H).

RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.1, 160.8, 151.8, 149.2, 140.2, 138.4, 134.8, 130.0, 129.3, 127.2, 125.8, 123.89, 123.86, 123.22, 122.9, 116.5, 35.1, 34.4, 29.9, 28.5, 23.0.

EM (DART) m/z para $C_{23}H_{23}ClNO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 396.13665, encontrado: 396. 13568, diferencia (ppm): -2.42.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1700 (ν C=O), 1694 (ν C=O)

1-fenil-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[5,6]cromen[4,3-b]azepine-2,6-diona (7r)



Chemical Formula: $C_{23}H_{17}NO_3$
Exact Mass: 355.12

Sólido amarillo. p. f. > 230 °C. Rendimiento 85% .

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.5 (dt, $J = 8.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.8 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.6 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.4 – 7.3 (m, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 7.1 – 7.0 (m, 2H), 6.97 – 6.8 (m, 1H), 3.3 (dd, $J = 13.8, 6.0$ Hz, 1H), 2.8 (td, $J = 12.0, 8.6$ Hz, 1H), 2.7 – 2.6 (m, 2H), 2.6 – 2.4 (m, 1H), 2.3 – 2.1 (m, 1H).

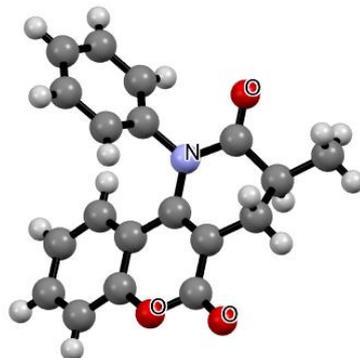
RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 172.5, 161.3, 153.8, 150.1, 137.1, 133.6, 130.5, 128.6, 128.1, 127.5, 127.2, 126.4, 125.7, 124.9, 124.8, 123.5, 116.8, 109.9, 34.5, 27.9, 22.9.

EM (DART) m/z para $C_{23}H_{18}NO_3$ $[M+1]^+$ calculado: 356.12867, encontrado: 356.12826, diferencia (ppm): -1.23.

FTIR (ATR, cm^{-1}) 1690 (ν C=O), 1623 (ν C=O)

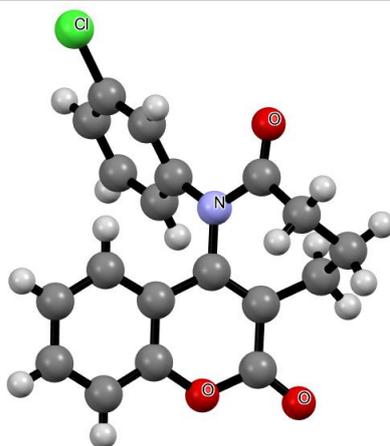
8. ANEXO

Tabla 8.1 Información cristalográfica del producto **6a**.



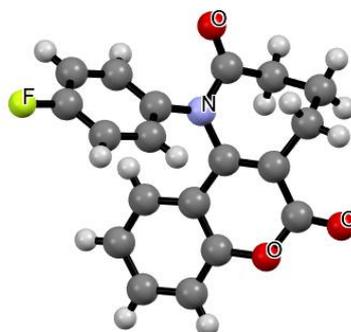
6a (C₁₉ H₁₅ N O₃)		
Peso molecular	305.32	
Temperatura	298 K	
Grupo espacial	P-1	
Tamaño de la celda unitaria	a = 6.3087(2) Å	α = 85.9420(10)°
	b = 8.7918(2) Å	β = 86.2710(10)°
	c = 14.1088(3) Å	γ = 73.3630(10)°
Volumen	747.08(3) Å ³	
Z	2	
Densidad	1.357 g/cm ³	

Tabla 8.2 Información cristalográfica del producto **7m**.



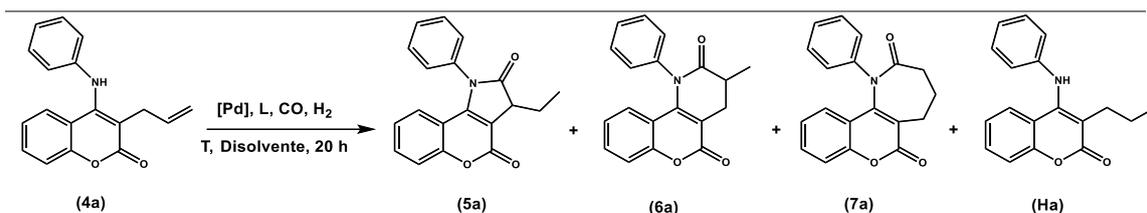
Peso molecular	339.76	
Temperatura (K)	298(2) K	
Grupo espacial	P b c a	
Tamaño de la celda unitaria	a = 11.5437 (4) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 12.0919 (7) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 23.1467 (16) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	3230.9 (3) Å ³	
Z	8	
Densidad	1.3975 g/cm ³	

Tabla 8.3 Información cristalográfica del producto **7k**.



Peso molecular	323.31	
Temperatura (K)	298(2) K	
Grupo espacial	P 21/n	
Tamaño de la celda unitaria	a = (2) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = (2) Å	$\beta = 98.129(2)^\circ$
	c = (3) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	1481.95 Å ³	
Z	4	
Densidad	1.449 g/cm ³	

Tabla 8.4 Efecto de la temperatura

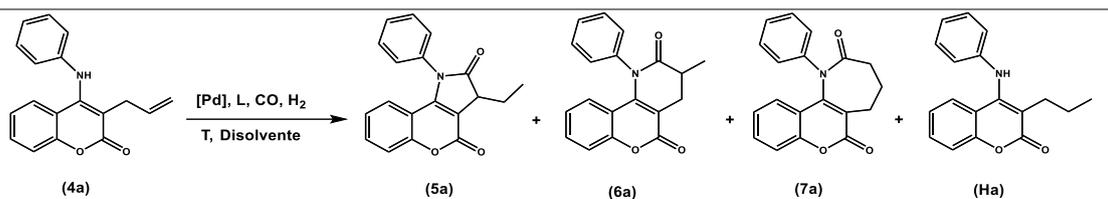


Reacción	[Pd]	Temperatura °C	Conversión ^a %	Distribución ^a 5a/6a/7a/8a
1	Pd(OAc) ₂	110	100	10/24/58/8
2	Pd(OAc) ₂	120	100	25/31/35/9
3	Pd ₂ (dba) ₃	110	100	11/28/61/-
4	Pd ₂ (dba) ₃	120	100	23/30/43/4
5	Pd ₂ (dba) ₃	110	60	-/31/69/-
6	Pd ₂ (dba) ₃	120	100	-/42/53/5

^a Conversión y selectividad obtenida por RMN ¹H. Condiciones de reacción:

- 0.126 mmol **4a**, 3.78x10⁻³ mmol Pd₂(dba)₃, 7.56x10⁻³ mmol dppb, 300 psi CO, 300 psi H₂, 20 h, 5 mL Disolvente.
- 0.126 mmol **4a**, 7.56x10⁻³ mmol Pd(OAc)₂, 7.56x10⁻³ mmol dppb, 300 psi CO, 300 psi H₂, 20 h, 5 mL DCM.

Tabla 8.5 Efecto de distintos ligantes fosfínicos cuando el disolvente es tolueno



Reacción ^a	Fuente de paladio	Ligante	Conversión ⁱ %	Distribución ⁱ 5a/6a/7a/Ha
1	Pd ₂ (dba) ₃	Dppf	-	-
2	Pd ₂ (dba) ₃	XantPhos	4	-/88/-/12
3	Pd ₂ (dba) ₃	Rac-Binap	29	-/-/-/100
4	Pd ₂ (dba) ₃	Dppp	NR ^c	-
5	Pd ₂ (dba) ₃	Dppe	2	-/-/-/100
6	Pd ₂ (dba) ₃	PPh ₃	4	100/-/-/-
7	Pd ₂ (dba) ₃	CYTOP 292	6	100/-/-/-
8	Pd ₂ (dba) ₃	CYTOP 412	6	50/-/-/50

^aCondiciones de reacción: 0.126 mmol 4a, 3.0% Pd₂(dba)₃, 6% Ligante, 20 h, 110 °C, 5 mL Tolueno, 400 psi CO, 200 psi H₂. ^bConversión y selectividad obtenida por RMN ¹H. ^cNR: No reacciona

9. REFERENCIAS

1. Pinede, L., Duhaut, P. & Ninet, J. Management of oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *Eur. J. Intern. Med.* **12**, 75–85 (2001).
2. Kontogiorgis, C., Detsi, A. & Hadjipavlou-Litina, D. Coumarin-based drugs: A patent review (2008 - present). *Expert Opinion on Therapeutic Patents* vol. 22 437–454 (2012).
3. Rawat, A. & Vijaya Bhaskar Reddy, A. Recent advances on anticancer activity of coumarin derivatives. *Eur. J. Med. Chem. Reports* 100038 (2022)
4. Patil, S. B. Medicinal significance of novel coumarin analogs: Recent studies. *Results Chem.* **4**, 100313 (2022).
5. Katsori, A. M. & Hadjipavlou-Litina, D. Coumarin derivatives: An updated patent review (2012-2014). *Expert Opinion on Therapeutic Patents* vol. 24 1323–1347 (2014).
6. Sharma, S. J. & Sekar, N. Deep-red/NIR emitting coumarin derivatives - Synthesis, photophysical properties, and biological applications. *Dye. Pigment.* **202**, 110306 (2022).
7. Li, C. *et al.* Synthesis and photophysical properties of vertically π -expanded coumarins. *Dye. Pigment.* **186**, 108956 (2021).
8. Al-Rifai, A. A., Ayoub, M. T., Shakya, A. K., Abu Safieh, K. A. & Mubarak, M. S. Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of some new coumarin derivatives. *Med. Chem. Res.* **21**, 468–476 (2012).
9. Kaur, P., Gill, R. K., Singh, G. & Bariwal, J. Synthesis, Cytotoxic Evaluation, and In Silico Studies of 4-Substituted Coumarins. *J. Heterocycl. Chem.* **53**, 1519–1527 (2016).
10. Salehian, F. *et al.* A review: Biologically active 3,4-heterocycle-fused coumarins. *Eur. J. Med. Chem.* **212**, 113034 (2021).
11. Abou-Hussein, A. A. & Linert, W. Synthesis, spectroscopic studies and inhibitory activity against bacteria and fungi of acyclic and macrocyclic transition metal complexes containing a triamine coumarine Schiff base

- ligand. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **141**, 223–232 (2015).
12. Khoobi, M. *et al.* Coumarin-Based Bioactive Compounds: Facile Synthesis and Biological Evaluation of Coumarin-Fused 1,4-Thiazepines. *Chem. Biol. Drug Des.* **78**, 580–586 (2011).
 13. Torssell, S., Wanngren, E. & Somfai, P. Total synthesis of (-)-stemoamide. *J. Org. Chem.* **72**, 4246–4249 (2007).
 14. Eicher, T., Hauptmann, S. & Speicher, A. *The Chemistry of Heterocycles. The Chemistry of Heterocycles* (Wiley, 2003).
 15. Ouvry, G. Recent applications of seven-membered rings in drug design. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* vol. 57 (2022).
 16. de Oliveira, K. T., Servilha, B. M., de C. Alves, L., Desiderá, A. L. & Brocksom, T. J. The Synthesis of Seven-Membered Rings in Natural Products. in 421–463 (2014).
 17. Ryan, J. H. *et al.* *Seven-Membered Rings. Progress in Heterocyclic Chemistry* vol. 27 (Elsevier, 2015).
 18. Bremner, J. B. & Samosorn, S. Chapter 7 Seven-membered rings. *Prog. Heterocycl. Chem.* **19**, 437–464 (2008).
 19. Majumdar, K. C., Chakravorty, S., Ghosh, T. & Sridhar, B. Palladium-mediated reductive Heck cyclization for the formation of dibenzoazepinone framework. *Synlett* 3127–3130 (2009)
 20. Casadei, M. A., Galli, C. & Mandolini, L. Ring-Closure Reactions. 22. Kinetics of Cyclization of Diethyl (ω -Bromoalkyl)malonates in the Range of 4-to 21-Membered Rings. Role of Ring Strain. *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 1051–1056 (1984).
 21. Galli, C. & Mandolini, L. The Role of Ring Strain on the Ease of Ring Closure of Bifunctional Chain Molecules. *Eur. J. Chem.* 3117–3125 (2000).
 22. Francis A. Carey Richard J. Sundberg. *Advanced Organic Chemistry.* (Springer US, 2007).

23. Wiese, K. D. & Obst, D. Hydroformylation. in *Topics in Organometallic Chemistry* (ed. Beller, M.) vol. 18 1–33 (Springer, Berlin, Heidelberg, 2006).
24. Hartwig., J. F. Catalytic carbonylation. in *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis* 745–816 (University Science Books, 2009).
25. Haynes, A. Carbonylation Reactions. in *Comprehensive Inorganic Chemistry II (Second Edition): From Elements to Applications* vol. 6 1–24 (Elsevier Ltd, 2013).
26. Peng, J. B. & Wu, X. F. Ligand- and Solvent-Controlled Regio- and Chemodivergent Carbonylative Reactions. *Angewandte Chemie - International Edition* vol. 57 1152–1160 (2018).
27. Peng, J. B., Liu, X. L., Li, L. & Wu, X. F. Palladium-catalyzed enantioselective carbonylation reactions. *Science China Chemistry* vol. 65 441–461 (2022).
28. Liang, W. Y. *et al.* Pd-catalyzed alkoxycarbonylation of alkenes promoted by H₂O free of auxiliary acid additive. *Mol. Catal.* **482**, (2020).
29. Quintero-Duque, S., Dyballa, K. M. & Fleischer, I. Metal-catalyzed carbonylation of alkynes: Key aspects and recent development. *Tetrahedron Lett.* **56**, 2634–2650 (2015).
30. Matteoli, U., Scrivanti, A. & Beghetto, V. Aminocarbonylation of phenylacetylene catalysed by palladium acetate in combination with (2-pyridyl)diphenylphosphine and methanesulfonic acid. *J. Mol. Catal. A Chem.* **213**, 183–186 (2004).
31. Ali, B. El & Alper, H. Regioselective palladium (II) catalyzed hydroesterification of alkynes and alkynols using formate esters. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **96**, 197–201 (1995).
32. Xu, T., Sha, F. & Alper, H. Highly Ligand-Controlled Regioselective Pd-Catalyzed Aminocarbonylation of Styrenes with Aminophenols. *J. Am. Chem. Soc.* **138**, 6629–6635 (2016).
33. 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).
34. Hu, Y. & Huang, H. Highly selective construction of medium-sized lactams by palladium-catalyzed intramolecular hydroaminocarbonylation of aminoalkynes. *Org. Lett.* **19**, 5070–5073 (2017).
 35. Lu, S. M. & Alper, H. Sequence of intramolecular carbonylation and asymmetric hydrogenation reactions: Highly regio- and enantioselective synthesis of medium ring tricyclic lactams. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 6451–6455 (2008).
 36. Almaraz Macuil, K. V. Ciclocarbonilación regioselectiva catalizada por paladio de compuestos derivados de quinolona . (Universidad Nacional Autónoma de México, 2020).
 37. 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 . *European J. Org. Chem.* **2019**, 4682–4687 (2019).
 38. Sosa Núñez, D. O. Ciclocarbonilación regioselectiva de 3-alil-4-hidroxycumarinas catalizada por paladio. (Universidad Nacional Autónoma de México, 2019).
 39. Weng, Y., Zhou, H., Sun, C., Xie, Y. & Su, W. Copper-Catalyzed Cyclization for Access to 6H-Chromeno[4,3-b]quinolin-6-ones Employing DMF as the Carbon Source. *J. Org. Chem.* **82**, 9047–9053 (2017).
 40. 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).
 41. 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).

42. El Ali, B. & Alper, H. Lactonization of Unsaturated Alcohols Catalyzed by Palladium Complexes under Neutral Conditions. *J. Org. Chem.* **56**, 5357–5360 (1991).
43. Kochi, T., Kanno, S. & Kakiuchi, F. Nondissociative chain walking as a strategy in catalytic organic synthesis. *Tetrahedron Lett.* **60**, 150938 (2019).
44. Larionov, E., Lin, L., Guénée, L. & Mazet, C. Scope and mechanism in palladium-catalyzed isomerizations of highly substituted allylic, homoallylic, and alkenyl alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 16882–16894 (2014).
45. Navarro, M., Rosar, V., Montini, T., Milani, B. & Albrecht, M. Olefin Dimerization and Isomerization Catalyzed by Pyridylidene Amide Palladium Complexes. *Organometallics* **37**, 3619–3630 (2018).
46. Kranenburg, M., Kamer, P. C. J. & van Leeuwen, P. W. N. M. The Effect of the Bite Angle of Diphosphane Ligands on Activity and Selectivity in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 155–157 (1998).
47. Scrivanti, A., Beghetto, V., Campagna, E., Zanato, M. & Matteoli, U. Mechanism of the alkoxycarbonylation of alkynes in the presence of the Pd(OAc)₂/PPh₂PY/CH₃SO₃H catalytic system. *Organometallics* **17**, 630–635 (1998).
48. Chen, J., Huang, M., Ren, W., Chu, J. & Shi, Y. Pd-Catalyzed Regioselective Hydroesterification of Olefins with 2,2,2-Trifluoroethyl Formate. *European J. Org. Chem.* **2020**, 1078–1083 (2020).