



# *UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO*



---

## **FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA**

“OBTENCIÓN DE ALCOHOLES ALÍLICOS MEDIANTE LA REACCIÓN MORITA-BAYLIS-HILLMAN”

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

PRESENTA:

**pQFB. TANIA NATIVIDAD MARTÍNEZ GARNICA**

ASESOR:

M.C. RAMÓN GUZMÁN MEJÍA

CO-ASESORES:

D.C. JUDIT ARACELI AVIÑA VERDUZCO

M.C. JUAN CARLOS JIMÉNEZ CRUZ

MORELIA, MICHOACÁN

JUNIO, 2020

# “Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”

## “Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Química Orgánica del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la dirección del M.C. Ramón Guzmán Mejía, la D.C. Judit Araceli Aviña Verduzco y el M.C. Juan Carlos Jiménez Cruz.

Este trabajo se presentó en:

- 14<sup>a</sup> Congreso Estatal de Ciencia Tecnología e Innovación y 8<sup>o</sup> Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, 2019. Morelia Michoacán.

## DEDICATORIA

Dedico esta tesis principalmente a **Dios** por darme vida para alcanzar esta meta.

A mis padres **Yola Garnica** y **Samuel Martínez**, por toda su paciencia, por su amor incondicional, por la confianza que depositaron en mí, ustedes son mis pilares, mi fuerza y mi valentía. Dedico también esta tesis a mi amado hermano mayor **Oswaldo Martínez** por ser mi guía, por darme siempre ánimo, por tus consejos y todo tu amor. Los amo infinitamente.

Ustedes fueron la parte fundamental para que esto fuera posible, gracias por sus oraciones y por extenderme su mano cada vez que lo necesitaba, ustedes son mi motivación día a día.

Dedico también esta tesis a mi papá y pastor **José Luis Montaña** por creer en mí desde el principio, por su apoyo y por cada oración a mi favor.

**Chaparro** como no mencionarte en esta tesis si eres muy importante para mí, gracias por darme siempre lo mejor de ti y aunque a veces no apoyabas mis propósitos nunca te opusiste para no cumplirlos, gracias por cada peso invertido en mis carreras, sé que te esforzaste mucho.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco infinitamente a **Dios** por permanecer a mi lado, por la fuerza, la capacidad y la valentía que me dio, le agradezco por cada persona que puso en mi camino, fueron de gran bendición.

Agradezco con un corazón contento a mi co-asesora la **D.C. Judit Aviña** por permitirme ser parte de su equipo de trabajo en el laboratorio, por la confianza que me tuvo, por todo el valioso conocimiento que compartió conmigo y todas esas pláticas amenas y reconfortantes, gracias también al **M.C. Ramón Guzmán** por asesorarme, por su paciencia, por su confianza y por su apoyo. Igualmente agradezco a mi co-asesor el **M.C. Juan Carlos Jiménez** gracias por toda la atención que me brindó, por su apoyo, por su paciencia, por compartir su enorme conocimiento conmigo, por su amistad. Agradezco también a la **M.C. Concepción Armenta Salinas** y al **Q.F.B. José Manuel Zaragoza Ríos** por su apoyo en la obtención de los espectros de RMN, así como al **M.C. José Luis Salvador Hernández** y al **D.C. Juan Pablo García Merino**, por la obtención de los espectros de masas e IR, gracias por siempre recibirme con una sonrisa. Agradezco al todo el personal que de manera directa o indirecta han contribuido con este proyecto. Sin ustedes no lo hubiera logrado.

Aprecio y agradezco el tiempo que mis sinodales tomaron para hacer cada revisión de esta tesis al **D.C. Juan Diego Hernández Hernández**, al **D.C. Hugo Alejandro García Gutiérrez**, a la **M.C. Sandra Gabriela Barbosa Muñoz**, a la **D.C. Mireya Ramos Rendón** y a la **D.C. Janett Betzabe González Campos**.

También quiero agradecer a cada uno de mis compañeros de laboratorio por cada asesoría y por hacer las tardes más divertidas; **Stephanie García Zavala**, **Adán Sánchez Vasquez**, **Yvonne Moreno Nicasio**, **Adriana Ríos Alegre** y **Fredy G. Morales Palacios** gracias por su apoyo.

## ÍNDICE

<b>DEDICATORIA</b> .....	IV
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	V
<b>ÍNDICE</b> .....	VI
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	VII
<b>RESUMEN</b> .....	VIII
<b>ABSTRACT</b> .....	IX
<b>1. ABREVIATURAS, FÓRMULAS Y SÍMBOLOS</b> .....	X
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>a. Síntesis orgánica</b> .....	1
<b>b. Paladio (Pd)</b> .....	5
<b>c. Reacción de Morita-Baylis-Hillman (MBH)</b> .....	8
<b>3. ANTECEDENTES</b> .....	9
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b> .....	14
<b>5. OBJETIVOS</b> .....	15
<b>a. Objetivo general</b> .....	15
<b>b. Objetivos específicos</b> .....	15
<b>6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b> .....	16
<b>a. Complejo Pro-PdCl<sub>2</sub></b> .....	16
<b>b. Reacción de Morita-Baylis-Hillman</b> .....	20
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	31
<b>8. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	32
<b>a. Aspectos Generales</b> .....	32
<b>b. Complejo Pro-PdCl<sub>2</sub></b> .....	33
<b>c. Reacción de Morita-Baylis-Hillman</b> .....	34
<b>d. 2-([4-clorofenil]-hidroximetil)-ciclohexen-2-ona (2)</b> .....	34
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	35

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA</b>		<b>PÁGINA</b>
<b>1</b>	Estructura de la <i>N,N</i> -Diisopropiletilamina (DIEA)	2
<b>2</b>	Posición de los grupos funcionales en los aminoácidos	2
<b>3</b>	Formas iónicas de un aminoácido	3
<b>4</b>	Clasificación de los aa de acuerdo al sustituyente en el C- $\alpha$	4
<b>5</b>	Ubicación del Pd dentro de la tabla periódica de los elementos	5
<b>6</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz en $\text{CD}_3\text{OD}$ del complejo Pro-PdCl <sub>2</sub> <b>1</b> (negro) y de la <i>L</i> -prolina (rojo)	17
<b>7</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ en $\text{CD}_3\text{OD}$ a 101 MHz del complejo Pro-PdCl <sub>2</sub> <b>1</b> (negro) y de la <i>L</i> -prolina (rojo)	18
<b>8</b>	Estructura del complejo Pro-PdCl <sub>2</sub> ( <b>1</b> )	18
<b>9</b>	Espectro comparativo de IR de <i>L</i> -Pro (azul) vs complejo <b>1</b> (rojo)	19
<b>10</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ obtenido a 400 MHz del alcohol alílico <b>2</b> , en $\text{CDCl}_3$ con respecto al $^{13}\text{C}$	22
<b>11</b>	Ampliación de las señales 7.30 y 2.43 ppm.	23
<b>12</b>	RMN $^{13}\text{C}$ obtenido en $\text{CDCl}_3$ con respecto al $^1\text{H}$ a 102 MHz de la 2-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-ciclohexen-2-ona ( <b>2</b> )	24
<b>13</b>	Espectro HETCOR del compuesto <b>2</b>	25
<b>14</b>	Cromatograma de la mezcla racémica de <b>2</b>	27
<b>15</b>	Cromatograma de la mezcla de enantiómeros de <b>2</b> obtenida de la reacción de MBH catalizada con <i>L</i> -Pro	28
<b>16</b>	Cromatograma de la mezcla de enantiómeros del alcohol alílico <b>2</b> obtenida de la reacción de MBH catalizada por el complejo <b>1</b>	30

## RESUMEN

Una de las reacciones más interesantes dentro de la síntesis orgánica es la reacción de Morita Baylis Hillman (MBH) descrita en los años 1968 y 1970 por los científicos Ken-ichi Morita, Anthony Baylis y Melville Hillman. Esta metodología describe la preparación de alcoholes alílicos a partir de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados y aldehídos, en presencia de una base no nucleofílica como DBU, DBN y DABCO.

Esta reacción procede por una adición de la base al compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado lo que produce un intermediario zwitterión que se adiciona al aldehído produciendo el ceto-alcohol, finalmente la eliminación de la base genera el doble enlace.

Se han reportado el uso de catalizadores quirales como moduladores de reacción, basados en derivados de BINAP, así como tioureas, complejos de rutenio, aminoácidos y derivados de aminoácidos. Dando un aumento en el porcentaje de rendimiento muy significativo de los alcoholes alílicos producidos.

De acuerdo a lo anterior en el presente trabajo se describe la reacción entre el 4-clorobenzaldehído y la 2-ciclohexen-1-ona para la obtención de alcohol alílico, pudiendo destacar rendimientos de reacción del 90% con el catalizador Pro-PdCl<sub>2</sub>. El producto obtenido se elucidó a través de RMN, espectrometría de masas, infrarrojo y HPLC.

**Palabras clave:** aminoácidos, MBH, catalizador, alcoholes alílicos, rendimiento.

## ABSTRACT

One of the most interesting reactions within organic synthesis is the Morita Baylis Hillman reaction (MBH) described in 1968, 1970 by researchers Ken-ichi Morita, Anthony Baylis and Melville Hillman; this methodology describes the allylic alcohols from  $\alpha,\beta$ -unsaturated compounds and aldehydes in the presence of a non-nucleophilic base as DBU, DBN and DABCO.

This reaction proceeds by an addition of the base to the unsaturated ketone which produces a zwitterionic intermediate that will be added to the aldehyde producing the keto-alcohol, finally the removal of the base will generate the double bond.

The uses of chiral catalysts as reaction modulators based on BINAP derivatives, has been reported, as well as thioureas, ruthenium complexes, amino acids and derived amino acids, giving an increase in the percentage of very significant yield of the allyl alcohols produced.

In accordance with the foregoing, in this work is described the reaction between 4-chlorobenzaldehyde and 2-cyclohexene-1-one as substrates in order to obtain allyl alcohol, being able to highlight 90% yields with the Pro-PdCl<sub>2</sub> catalyst. The product obtained was eluted through NMR, mass spectrometry, infrared and HPLC.

**Keywords:** amino acid, MBH, catalyst, allyl alcohols, yield.

## 1. ABREVIATURAS, FÓRMULAS Y SÍMBOLOS

- °C Grados Celsius
- $\mu\text{m}$  Micrómetros
- aa Aminoácido
- AcOEt Acetato de etilo
- $\text{Al}(\text{OH})_3$  Hidróxido de aluminio
- BINAP 2,2-bis-(difenilfosfin)-1,1-binaftilo
- C Carbono
- cat Catalizador
- CCF Cromatografía en capa fina
- $\text{CDCl}_3$  Cloroformo deuterado
- $\text{CD}_3\text{OD}$  Metanol deuterado
- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  Diclorometano
- $\text{CH}_3\text{CN}$  Acetonitrilo
- $\text{cm}^3$  Centímetros cúbicos
- d Señal doble
- DABCO 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]-octano
- DBU 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno
- dd Señal doble de dobles
- ddd Señal doble de doble de dobles
- DIEA *N,N*-diisopropiletilamina
- DMSO Dimetilsulfóxido
- e.e. Exceso enantiomérico
- eq. Equivalente químico
- etc. Etcétera
- $\text{Fe}(\text{OH})_2$  Hidróxido de hierro II
- g Gramos
- Gli Glicina
- h Horas

## “Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”

- H Hidrógeno
- H<sub>2</sub>O dest. Agua destilada
- hex Hexano
- HPLC Cromatografía de líquidos de alta eficiencia
- Hz Hertz
- iPrOH Isopropanol
- IR Infrarrojo
- *J* Constante de acoplamiento
- KOH Hidróxido de potasio
- LiOH Hidróxido de litio
- *L*-Pro *L*-Prolina
- *m* Señal múltiple
- MBH Morita-Baylis-Hillman
- MeOH Metanol
- MHz Mega Hertz
- min Minutos
- mL Mililitros
- N Nitrógeno
- Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> Sulfato de sodio
- NaOH Hidróxido de sodio
- O Oxígeno
- OH Hidroxilo
- pág. Página
- Pd Paladio
- PdCl<sub>2</sub> Cloruro de Paladio
- ppm Partes por millón
- Pro Prolina
- Pro-PdCl<sub>2</sub> Complejo *L*-prolina-PdCl<sub>2</sub>
- RMN Resonancia Magnética Nuclear
- *s* Señal simple

“Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”

- t Señal triple
- t. amb. Temperatura ambiente
- THF Tetrahidrofurano
- UV Ultravioleta
- $\alpha$  Alfa
- $\beta$  Beta
- $\delta$  Desplazamiento químico

## 2. INTRODUCCIÓN

### a. Síntesis orgánica

La química orgánica es la ciencia que estudia diversas sustancias que contienen carbono (C), hidrógeno (H), oxígeno (O) y nitrógeno (N) principalmente, además de otros elementos de la tabla periódica. La unión generada por la interacción de los electrones de los elementos es conocida como enlace covalente, siendo los más comunes los enlaces carbono-carbono (C-C), carbono-hidrógeno (C-H) y carbono-oxígeno (C-O).<sup>1</sup> Una de las características del átomo de carbono es que en su capa más externa tiene 4 electrones y según la regla del octeto necesita ocho para completarla; por lo cual, forma cuatro enlaces simples cuando el átomo de carbono tiene una hibridación  $sp^3$ , pudiendo formar también enlaces dobles o triples si la hibridación es  $sp^2$  o  $sp$ , respectivamente.<sup>2</sup> Dentro de la química orgánica la síntesis de compuestos es una de las áreas más importantes, siendo la obtención de urea a partir de cianato amónico la primera síntesis orgánica reportada en el año 1828, por Friedrich Wöhler.<sup>3</sup> Desde entonces más de 10 millones de compuestos orgánicos han sido sintetizados.

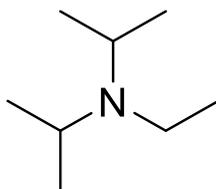
Dentro de los compuestos químicos de mayor utilidad en la química orgánica se pueden destacar las bases, tanto las bases inorgánicas y las bases no nucleofílicas llamadas bases orgánicas.<sup>4</sup> Las bases inorgánicas, también denominadas bases de Brønsted-Lowry son sustancias que pueden aceptar un ión  $H^+$ . Algunos ejemplos son:  $Al(OH)_3$ ,  $Fe(OH)_2$ ,  $NaOH$ ,  $LiOH$ ,  $NaOH$ .<sup>5</sup>

Las bases orgánicas por lo general, contienen átomos de nitrógeno, que pueden ser fácilmente protonados, además de tener la facilidad de poder donar el par electrónico presente en el átomo de N por lo que también son denominadas bases de Lewis. Algunos ejemplos de estas bases son: piridina, metilamina, imidazol, bencimidazol, histidina, guanidina, trietilamina, piperidina, diisopropiletilamina, etc.<sup>6</sup>

Particularmente, la *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA)<sup>7</sup> es una amina utilizada como base debido a que su átomo de nitrógeno está apantallado por los dos grupos isopropilo y un grupo etilo lo que le

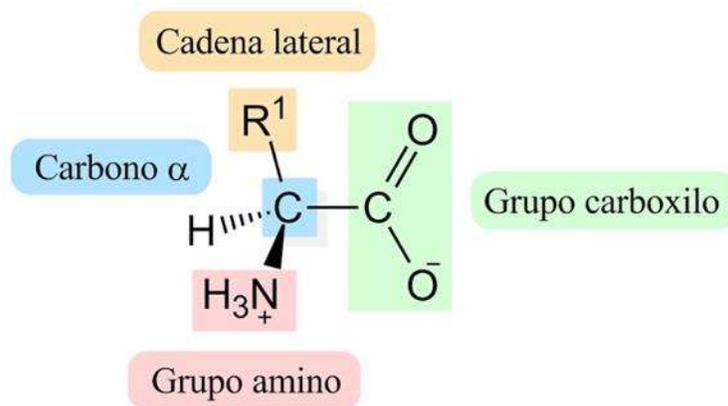
## “Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”

confiere impedimento estérico, por lo que solo un protón es suficientemente pequeño para entrar y ser captado por el par electrónico libre del átomo de nitrógeno (figura 1).



**Figura 1.** Estructura de la *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA).

En la naturaleza existen también un número interesante de moléculas que contienen en su estructura un grupo básico, tal es el caso de los aminoácidos,<sup>8</sup> los cuales, además de ser los constituyentes de las proteínas, están conformados por un grupo amino ( $\text{NH}_3^+$ ) y un grupo carboxilo ( $\text{CO}_2^-$ ) unidos al mismo átomo de carbono, llamado carbono alfa, los cuales difieren entre sí en su grupo R o cadena lateral unida al carbono alfa (figura 2).



**Figura 2.** Posición de los grupos funcionales en los aminoácidos.

## “Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”

Químicamente el grupo amino acepta un protón hasta convertirse en un ión  $\text{NH}_3^+$  y el grupo carboxilo dona un protón convirtiéndose en ión  $\text{CO}_2^-$  disociado, siendo el equilibrio entre esta dos especies denominado como zwitterión (figura 3).

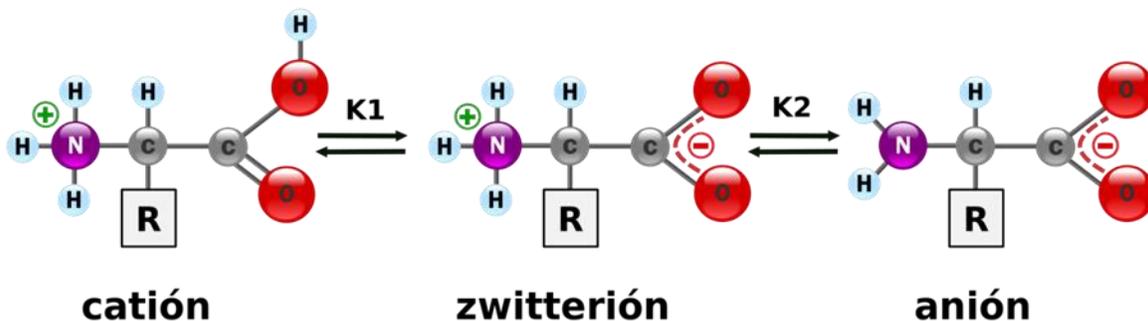


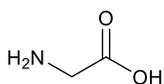
Figura 3. Formas iónicas de un aminoácido.

Existen veinte aminoácidos formando las proteínas,<sup>9</sup> donde el sustituyente R es característico para cada uno. Se clasifican como aminoácidos esenciales y no esenciales. Los esenciales son aquellos que el cuerpo humano no puede sintetizar y se obtienen por medio de la dieta; por ejemplo, valina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, tirosina, treonina, triptófano, arginina e histidina. Los aminoácidos no esenciales son aquellos que el cuerpo humano sintetiza como glicina, glutamina, serina, alanina, asparagina, cisteína, tirosina, ácido aspártico, ácido glutámico y prolina.

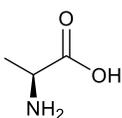
Otra de las clasificaciones de los aminoácidos es de acuerdo a la naturaleza de la cadena lateral, pudiendo distinguir entre aminoácidos alifáticos, aromáticos, básicos y ácidos (figura 4).

# “Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”

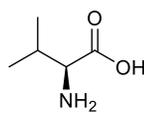
## AMINOÁCIDOS ALIFÁTICOS:



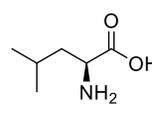
Glicina



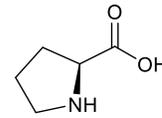
Alanina



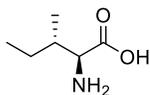
Valina



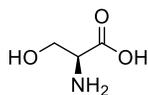
Leucina



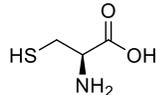
Prolina



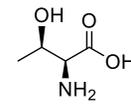
Isoleucina



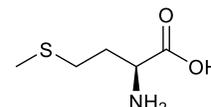
Serina



Cisteína

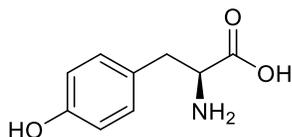


Treonina

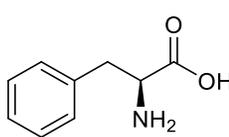


Metionina

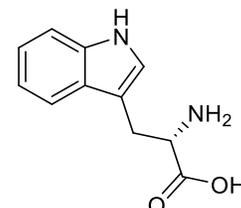
## AMINOÁCIDOS AROMÁTICOS:



Tirosina

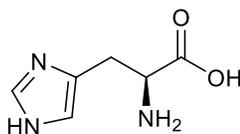


Fenilalanina

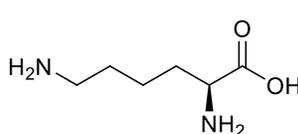


Triptófano

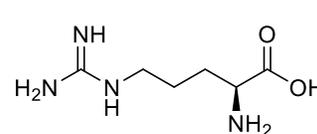
## AMINOÁCIDOS BÁSICOS:



Histidina

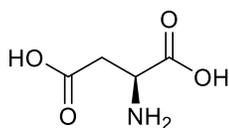


Lisina

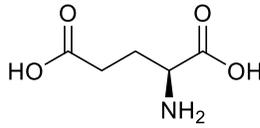


Arginina

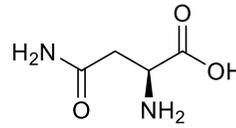
## AMINOÁCIDOS ÁCIDOS Y SUS AMIDAS:



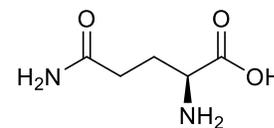
Ácido Aspártico



Ácido Glutámico



Asparagina



Glutamina

Figura 4. Clasificación de los aa de acuerdo al sustituyente en el C- $\alpha$ .

## b. Paladio (Pd)

El Paladio (Pd) es un metal de transición con número atómico 46, fue descubierto en 1803 por William Hyde Wollaston, en Inglaterra.<sup>10,11</sup> Su nombre procede del asteroide "Palas" y de la diosa griega de la sabiduría y de la inteligencia aplicada a cualquier arte o ciencia, "Pallas". Se ubica en el bloque 10 (figura 5), presenta una configuración electrónica [Kr] 4d<sup>9</sup> y sus estados de oxidación son 0, I, II y IV.<sup>12</sup> Físicamente es un sólido blanco, duro y maleable, se combina fácilmente con azufre, selenio y otros metales; se disuelve en soluciones altamente ácidas derivadas de HCl, HNO<sub>3</sub> ó H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, o agua regia.

Se le puede encontrar en la naturaleza combinado con el platino y representa aproximadamente  $1.5 \times 10^{-6}$  en peso en la corteza terrestre, pudiéndolo encontrar en forma nativa como Pd (0) o en su forma iónica como Pd (II).<sup>13</sup>

La imagen muestra una tabla periódica de los elementos con un fondo de textura de arena. El elemento Paladio (Pd) con el número atómico 46 está circulado en rojo. La tabla está organizada en 18 columnas numeradas en la parte superior y 7 filas numeradas a la izquierda. Los elementos están representados por sus símbolos químicos y números atómicos.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1 H																	2 He
3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
55 Cs	56 Ba		72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
87 Fr	88 Ra		104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Cn	113 Uut	114 Fl	115 Uup	116 Lv	117 Uus	118 Uuo
			57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu
			89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr

Figura 5. Ubicación del Pd dentro de la tabla periódica de los elementos.

## “Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”

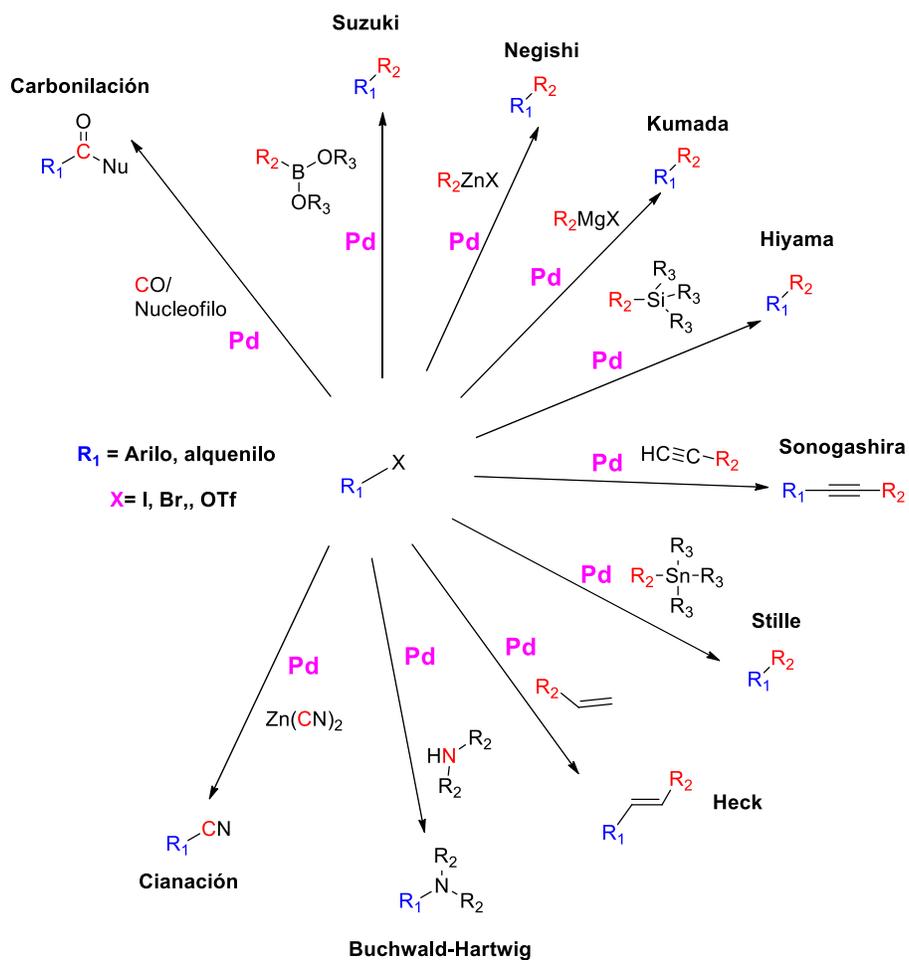
El Pd es particularmente útil y versátil en química debido principalmente a tres factores:<sup>14</sup>

- La variedad de posibilidades para catalizar la formación de enlaces carbono-carbono.
- Estabilidad para formar enlaces entre moléculas que contienen heteroátomos.
- Capacidad de absorber hidrógeno (75 cm<sup>3</sup>/g).

En este contexto, una característica importante del Pd es su capacidad de generar complejos de coordinación, esto debido a la fuerte afinidad que tiene con distintos heteroátomos que se encuentran presentes en moléculas orgánicas, siendo estos complejos de coordinación formados excelentes catalizadores en la formación de enlaces C-C principalmente a través de acoplamientos cruzados, de ahí que sea considerado como el metal más explotado y ampliamente utilizado en la síntesis química.<sup>15</sup>

Los acoplamientos cruzados (esquema 1) fueron descritos por primera vez hace poco más de 40 años y actualmente son una de las estrategias sintéticas más utilizadas para llevar a cabo la formación de enlaces C-C. Estos acoplamientos son utilizados para la obtención de moléculas complejas como fármacos, productos naturales y moléculas con actividad biológica.<sup>16</sup>

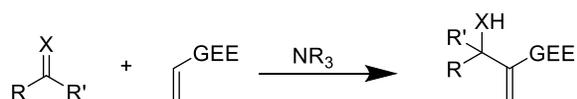
“Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”



Esquema 1. Acoplamientos cruzados catalizados por Pd.

### c. Reacción de Morita-Baylis-Hillman (MBH)

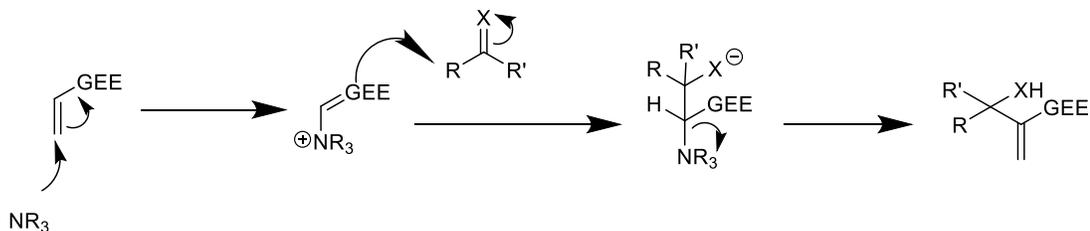
La reacción de Morita-Baylis-Hillman (MBH) también conocida como reacción de Baylis-Hillman, es una reacción en la cual se forma un enlace C-C entre un compuesto carbonílico  $\alpha$ -insaturado y un aldehído o una cetona activada catalizada por DABCO, aminas terciarias o fosfinas (esquema 2)<sup>17</sup>.



X= O, NH<sub>2</sub>      GEE= Grupo de Electrones Extraídos (COOMe, COOEt, CN, COMe)

**Esquema 2.** Reacción general de MBH catalizada por una amina terciaria.

En esta reacción el catalizador activa al compuesto carbonílico conjugado para formar un anión nucleofílico zwitteriónico activado, como se observa en el esquema 3, el cual posteriormente ataca al electrófilo (aldehído o cetona activada) produciendo un ceto-alcohol. Finalmente, procede una  $\beta$  eliminación generando un alcohol alílico y regenerando el catalizador.

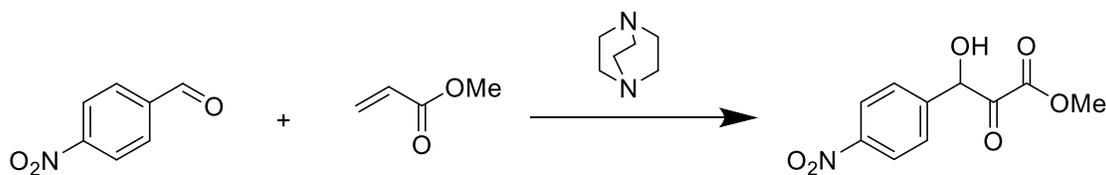


**Esquema 3.** Mecanismo general de la reacción de MBH.

### 3. ANTECEDENTES

Las reacciones que forman enlaces C-C son de suma importancia dentro de la síntesis orgánica. Dentro de las reacciones formadoras de enlaces C-C encontramos la reacción de Morita Baylis Hillman; la cual se ha convertido en la más útil y popular por su potencial. El origen de la reacción MBH puede remontarse a los años 1968 y 1970 por los científicos Ken-ichi Morita, Anthony Baylis y Melville Hillman.<sup>18</sup> Aunque esta reacción fue prometedora y fascinante, desafortunadamente, la ignoraron durante casi una década, no fue sino hasta principios de la década de 1980 que los químicos Drewes, Hoffmann, Perlmutter y Basavaiah exploraron varios aspectos de esta importante reacción.<sup>19</sup>

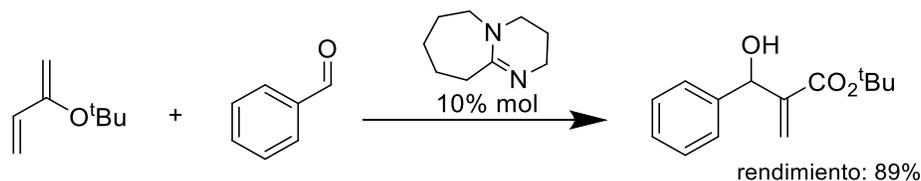
Esta metodología describe la preparación de compuestos alílicos a partir de compuestos carbonílicos  $\alpha$ - $\beta$  insaturados y aldehídos o cetonas activadas en presencia de una base no nucleofílica como catalizador, siendo DBU, DBN y DABCO los catalizadores de elección (esquema 4).<sup>20</sup>



**Esquema 4.** Reacción de Morita Baylis Hillman catalizada con DABCO.

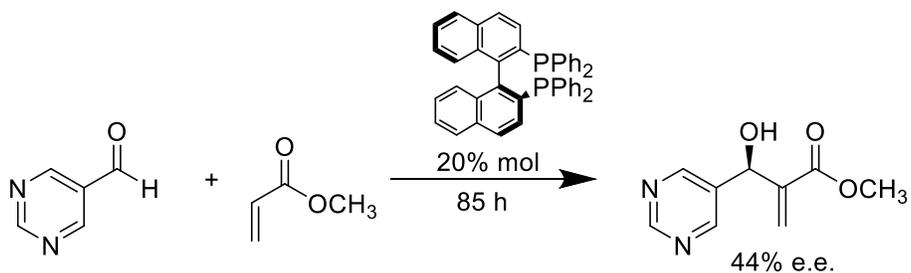
El uso de bases distintas a DABCO fue reportado por Aggarwal y Mereu.<sup>21</sup> Ellos observaron que al utilizar DBU generaba cambios significativos en la velocidad de reacción obteniendo mejores resultados (esquema 5).

“Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”



**Esquema 5.** Reacción de MBH catalizada con DBU reportada por Aggarwal y Mereu.

A principios de la década pasada, el descubrimiento de la reacción asimétrica de MBH incrementó la atención de la comunidad sintética. En este sentido, se ha reportado el uso de catalizadores quirales basados en derivados de BINAP (esquema 6), así como tioureas y complejos quirales de rutenio como como moduladores de reacción.<sup>22</sup>

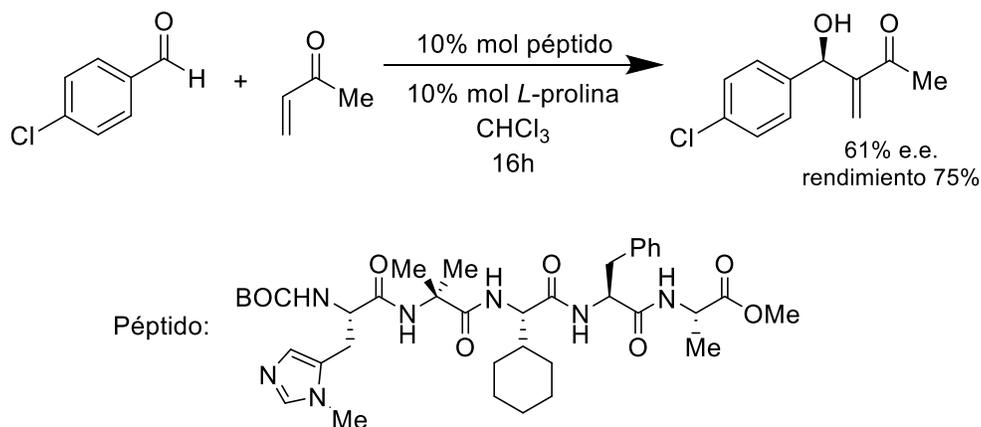


**Esquema 6.** Reacción de MBH catalizada con BINAP.

Por otro lado el uso de aminoácidos y derivados como catalizadores fue también reportado por varios investigadores. Uno de los trabajos pioneros fue publicado por Miller y colaboradores,<sup>23</sup> en este trabajo se describe la condensación de aldehídos aromáticos con metilvinil cetona por medio de una reacción de MBH asimétrica catalizada por péptidos de 2, 3, 4, 5, 6 y 7 fragmentos de aminoácidos y co-catalizada por prolina. La combinación del co-catalizador genera los alcoholes

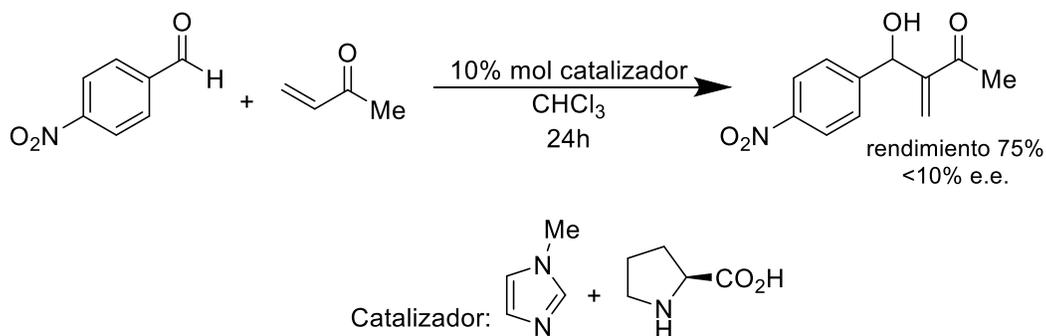
## “Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”

alílicos con enantioselectividades mayores al 81%. Ellos también reportan que el tamaño del péptido es importante en la estereoselectividad, mostrando los mejores resultados con el uso del pentapéptido como catalizador (esquema 7).



**Esquema 7.** Reacción de MBH catalizada por un péptido.

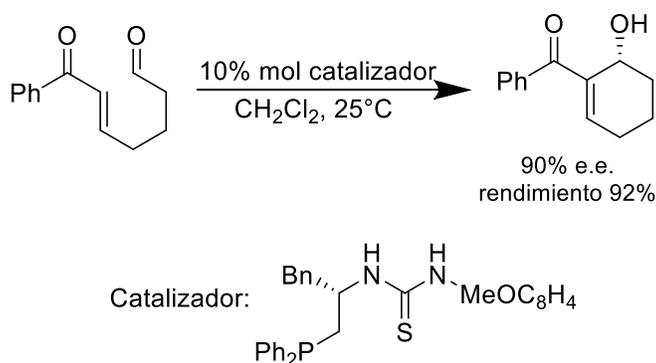
En este contexto, Shi y colaboradores<sup>24</sup> reportaron una reacción de MBH con arilaldehídos y metil vinilcetona catalizada por una base de Lewis débil como imidazol y trietil amina en presencia de cantidades catalíticas de *L*-prolina, generando los alcoholes alílicos en buenos rendimientos a pesar de que el producto se obtuvo como mezcla racémica. (Esquema 8).



**Esquema 8.** Reacción de MHB catalizada con imidazol y prolina.

## “Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”

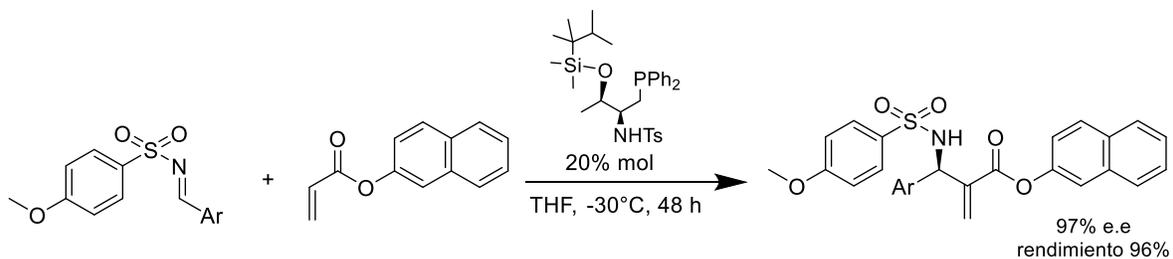
En el año 2010 Wu y colaboradores<sup>25</sup> reportaron que el uso de una serie de fosfintioreas bifuncionales quirales derivadas de *L*-aminoácidos promovían la reacción enantioselectiva intramolecular de MBH de un arilcetoaldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado (esquema 9). La reacción generó la hidroxilenona cíclica con excesos enantioméricos (e.e.) superiores al 84% y buenos rendimientos bajos condiciones de reacción suaves. Años más tarde, Lu y colaboradores reportaron el uso de fosfintioreas bifuncionales quirales derivadas de *L*-treonina con excelentes enantioselectividades (>90% e.e.).<sup>26</sup>



**Esquema 9.** Reacción de MBH usando fosfintioreas bifuncionales quirales derivadas de *L*-aminoácidos.

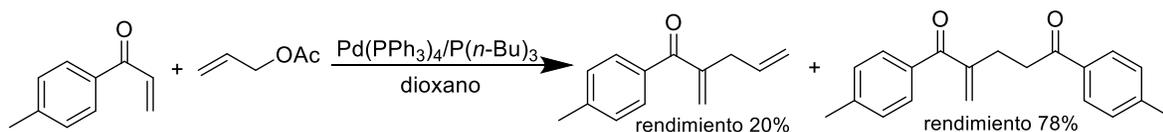
Ese mismo año, Lu reportó una serie de fosfinsulfonamidas bifuncionales quirales derivadas de *L*-treonina como organocatalizadores en reacciones enantioselectivas aza-MBH (esquema 10). Los aductos resultantes se obtuvieron en altos rendimientos y excelentes enantioselectividades (88-97% e.e.).<sup>27</sup>

## “Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”



**Esquema 10.** Uso de fosfinsulfonamida quiral como organocatalizador en reacciones enantioselectivas aza-MBH.

Por otra parte el uso de complejos de paladio como catalizadores en la reacción de MBH fue recientemente reportada por Huang y colaboradores ellos describieron la reacción intermolecular de MBH con cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas y acetatos alílicos catalizada por tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0) y co-catalizada por tributilfosfina en presencia de ácido acético, generando con alta regioselectividad y estereoselectividad dos productos derivados de  $\alpha$ -acoplamiento (esquema 11).<sup>28</sup>



**Esquema 11.** Reacción de MBH catalizada por complejos de Pd(0).

## 4. JUSTIFICACIÓN

Los alcoholes alílicos han adquirido gran importancia, debido que se utilizan para diferentes aplicaciones por ejemplo: bactericidas, funguicida, plaguicidas, para la fabricación de plásticos, preparación de cosméticos, intermediarios de la fabricación de resinas, la producción de glicerol, fabricación de fármacos, entre otros.

Se ha descrito en la literatura que la obtención de alcoholes alílicos se produce a partir de las reacciones de Heck, MBH, esta última reacción a pesar de que fue prometedora, no ha sido bien estudiada.

Para la obtención de alcoholes alílicos por medio de la reacción de MBH se utilizan catalizadores como DABCO, DBN, DBU, BINAP alcanzando rendimientos alrededor del 40%. Se ha reportado el uso de péptidos y fragmentos de aminoácidos como catalizadores en reacciones de MBH asimétricas logrando buenos rendimientos y excesos enantioméricos significativos. De la misma manera se reportaron con buenos resultados reacciones de MBH catalizadas con metales de transición como Pd. Por lo anterior, en el presente proyecto se pretende evaluar la eficacia del complejo Pro-PdCl<sub>2</sub> como catalizador en la reacción asimétrica de MBH para la obtención de alcoholes alílicos.

## 5. OBJETIVOS

### a. Objetivo general

Evaluar la eficiencia del complejo Pro-PdCl<sub>2</sub> como catalizador en la reacción de Morita-Baylis-Hillman con 2-ciclohexen-1-ona y 4-clorobenzaldehído.

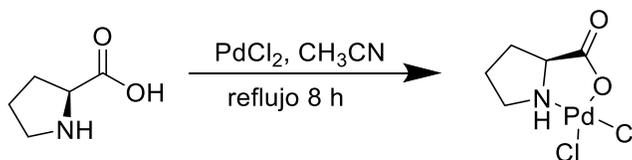
### b. Objetivos específicos

- a) Obtener el complejo Pro-PdCl<sub>2</sub>.
- b) Realizar la reacción de Morita-Baylis-Hillman con 2-ciclohexen-1-ona y 4-clorobenzaldehído como sustratos y glicina, prolina como catalizadores.
- c) Realizar la reacción de Morita-Baylis-Hillman con 2-ciclohexen-1-ona y 4-clorobenzaldehído utilizando el complejo Pro-PdCl<sub>2</sub> como catalizador.
- d) Determinar la estereoselectividad de las reacciones de MBH por medio de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

## 6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### a. Complejo Pro-PdCl<sub>2</sub>

Como primer paso de síntesis se procedió con la obtención del complejo Pro-PdCl<sub>2</sub> (**1**) (esquema 12) a través de la reacción entre 1 equivalente de cloruro de paladio (PdCl<sub>2</sub>) con 2 equivalentes de *L*-prolina, utilizando como disolvente acetonitrilo (CH<sub>3</sub>CN).



**Esquema 12.** Obtención del complejo Pro-PdCl<sub>2</sub> **1**.

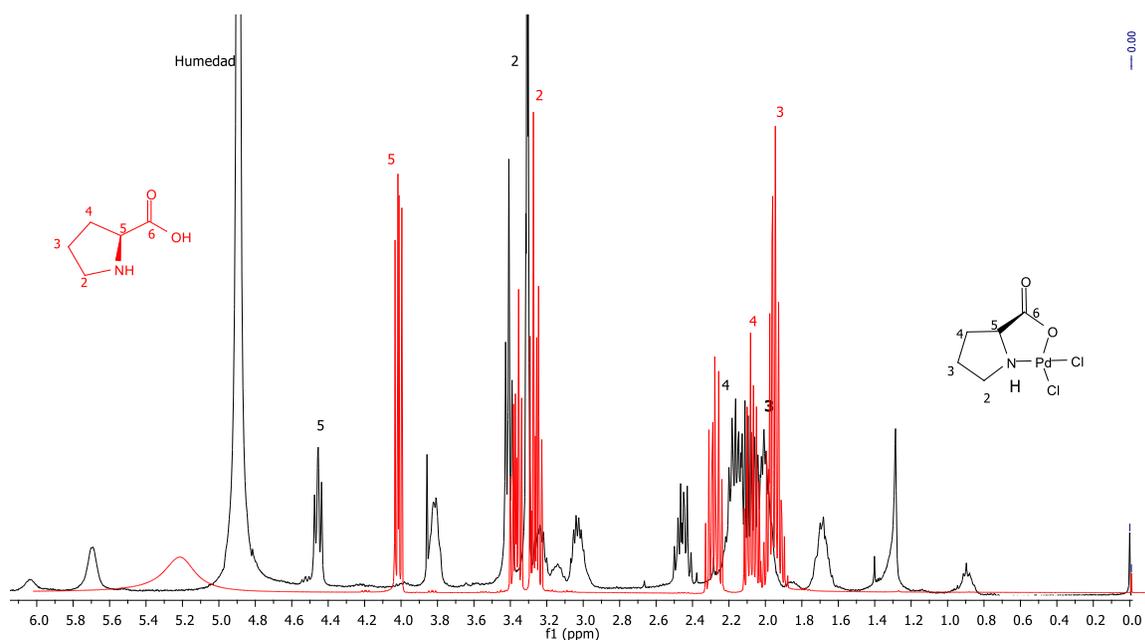
El producto de la reacción se obtuvo como un polvo fino color anaranjado, que fue lavado con CH<sub>3</sub>CN a 50 °C para retirar el PdCl<sub>2</sub> excedente y el H<sub>2</sub>O; enseguida el exceso de disolvente fue retirado bajo presión reducida. El sólido resultante fue secado y posteriormente se compararon sus propiedades físicas con respecto al aminoácido de partida (tabla 1).

**Tabla 1.** Comparativo de las propiedades físicas del complejo **1** vs *L*-Pro.

<b>Característica</b>	<b><i>L</i>-Pro</b>	<b>Pro-PdCl<sub>2</sub></b>
Estado físico	Sólido	Sólido
Color	Blanco	Anaranjado
Punto de fusión	221 °C	186-188 °C
Solubilidad	H <sub>2</sub> O y DMSO	MeOH, EtOH y CH <sub>3</sub> CN

## “Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”

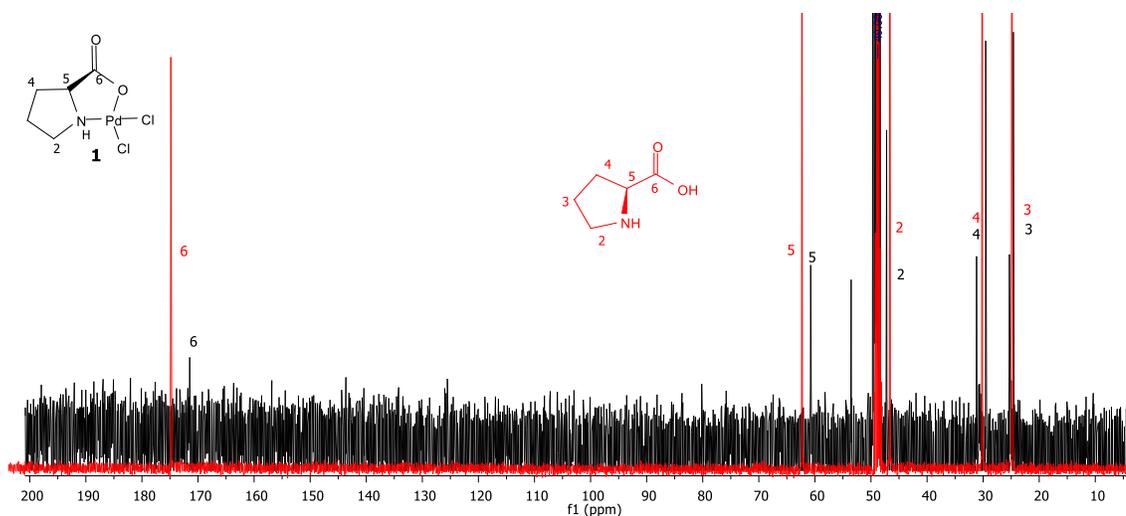
En la figura 6 se muestra un comparativo de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  del complejo **1** vs *L*-Pro. En el espectro se observa un corrimiento hacia campo bajo de las señales correspondiente a los hidrógenos H-2, H-3, H-4 y H-5 del complejo (color negro) respecto a la *L*-pro (color rojo). La diferencia más significativa se observa en las señales correspondientes a los hidrógenos del metino H-5, que se encuentran unidas al nitrógeno enlazado al centro metálico, los cuales se desplazan 0.4 ppm respecto a la misma señal en el heterociclo de la *L*-Pro.



**Figura 6.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$  del complejo  $\text{Pro-PdCl}_2$  **1** (negro) y de la *L*-Pro (rojo).

En el comparativo del espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  se observaron las 5 señales de la molécula con desplazamientos notables en comparación con las señales características del aminoácido (figura 7); marcando énfasis en la señal observada en 171.48 ppm característica del carbonilo C-6 (negro), desplazada en contraste con la señal emitida por el C-6 del aminoácido (rojo), a campo bajo.

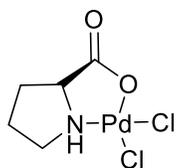
## “Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”



**Figura 7.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CD}_3\text{OD}$  a 101 MHz del complejo Pro-PdCl<sub>2</sub> **1** (negro) y de la L-Pro (rojo).

El resto de las señales se presentan sin cambios significativos, observándose la señal del C-5 en 60.75 ppm en **1**, mientras que en la L-Pro se encuentra a 62.46 ppm. El C-4 y C-3 se observan a 29.54 y 24.61 ppm en **1** mientras el de la L-Pro se encuentran en 30.43 y 25.15 ppm. Por último, se observó el C-2 de **1** en 47.21 ppm y el de la L-Pro en 46.86 ppm.

Con base en los espectros de RMN se determinó que la estructura del complejo **1** es la mostrada en la figura 8, donde un mol de L-pro se coordina con un mol de PdCl<sub>2</sub> a través de la interacción del nitrógeno del grupo amino y el oxígeno del carboxilo del aminoácido con el metal.



**Figura 8.** Estructura del complejo Pro-PdCl<sub>2</sub> **1**.

## “Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”

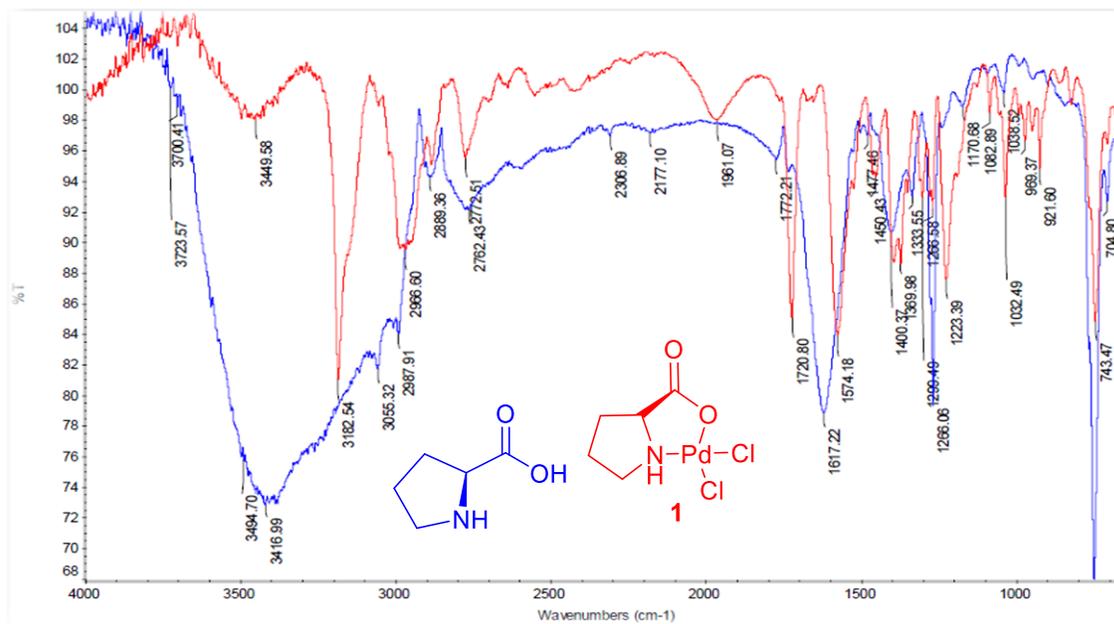


Figura 9. Espectro comparativo de IR de L-prolina (azul) vs complejo 1 (rojo).

En el espectro IR (figura 9) podemos apreciar en 3416 cm<sup>-1</sup> una señal ancha e intensa de la tensión O-H del aminoácido, mientras que para el complejo la señal en 3449 cm<sup>-1</sup> se encuentra en el área de mínima intensidad, debido a la rigidez que el metal de transición le confiere al átomo de nitrógeno, lo cual indica que la coordinación ocurrió sobre ese átomo.

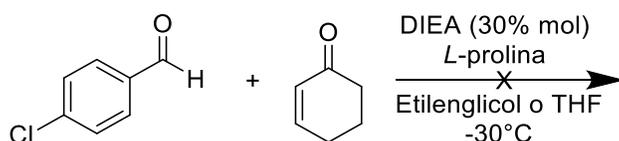
De igual manera se observa un cambio significativo en la señal emitida por el carbonilo, dentro del espectro del aminoácido la señal en 1617 cm<sup>-1</sup> es intensa, mientras que en el espectro del catalizador esta señal disminuye en intensidad se encuentra notablemente desplazada en 1720 cm<sup>-1</sup>, lo cual es indicativo de que este grupo funcional de la molécula también entra en coordinación con el metal.

## b. Reacción de Morita-Baylis-Hillman

La reacción de MBH es una de las principales metodologías en la obtención de alcoholes alílicos. En este sentido, el desarrollo y uso de catalizadores quirales ha permitido generar estos compuestos por medio de la reacción de MBH enantioselectiva. Como se mencionó anteriormente, el uso de aminoácidos y sus derivados como catalizadores ha llevado a alcanzar enantioselectividades superiores al 80% (e.e.).<sup>29</sup>

El uso de complejos metálicos derivados de aminoácidos en la reacción de MBH asimétrica resulta interesante, por lo que en esta parte del trabajo se pretende evaluar la eficiencia del complejo **1** como catalizador.

Con la finalidad de comparar la eficiencia del complejo **1** vs *L*-prolina como catalizador, se comenzó llevando a reaccionar 5 equivalentes de 2-ciclohexen-1-ona, 1 equivalente de 4-clorobenzaldehído, 30% mol de DIEA y 30% mol de *L*-prolina en etilenglicol. La mezcla de reacción se llevó a agitación a una temperatura de -30 °C (esquema 13). La reacción no procedió debido a que el punto de congelación del etilenglicol es menor a 10 °C, provocando el congelamiento de la mezcla de reacción; por tal motivo se cambió de disolvente empleando ahora tetrahidrofurano (THF). La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina (CCF) y después de 145 h en agitación, se observó solamente materia prima en la mezcla contenida en el matraz.

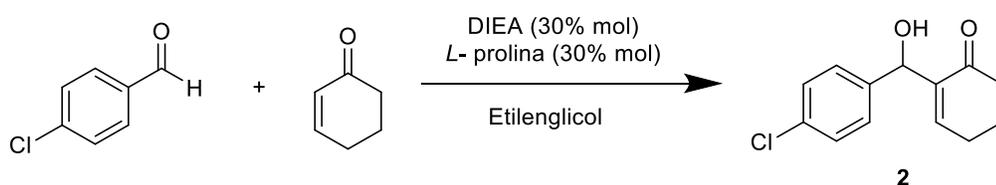


**Esquema 13.** Reacción de MBH con *L*-prolina como catalizador.

## “Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”

La reacción se llevó a cabo nuevamente aumentando la temperatura a 4°C y temperatura ambiente, como se observa en la tabla 2. En ambos casos se observó la aparición de un producto mayoritario, el cual se extrajo de la reacción y purificó por medio de cromatografía en columna con gel de sílice, en un sistema hex/AcOEt (7:3).

**Tabla 2.** Obtención del alcohol alílico **2**.



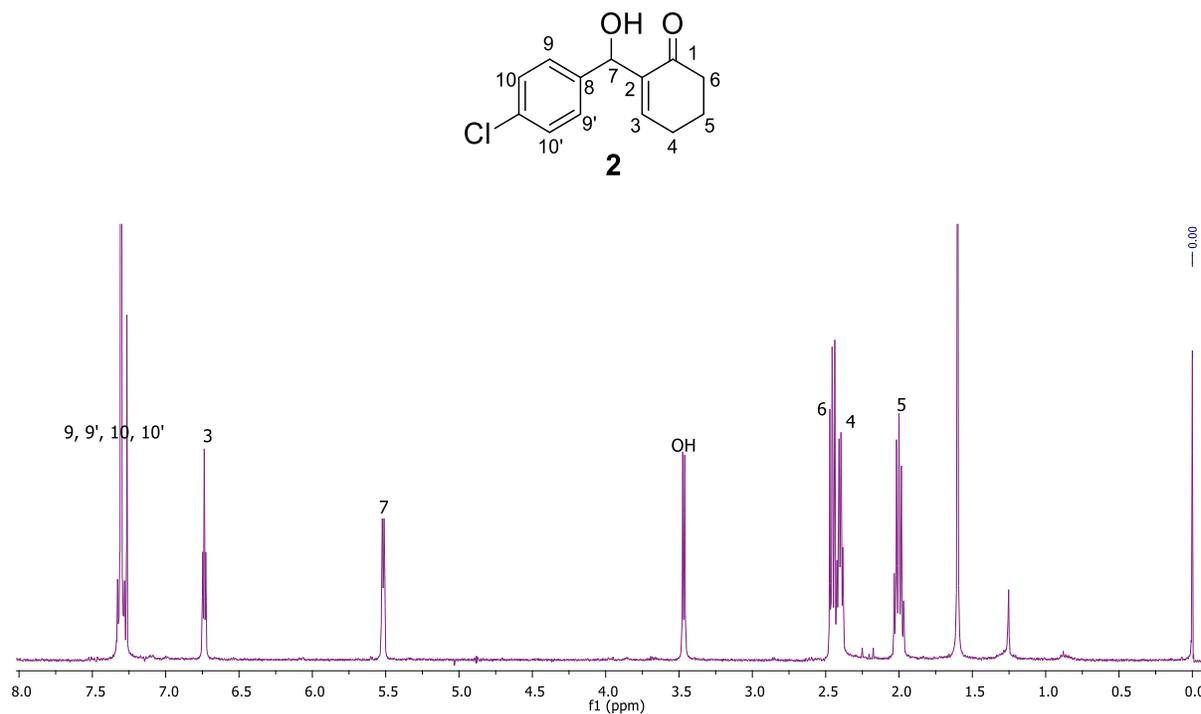
Ensayo	Temperatura	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	4°C	120	31
2	T. amb.	168	84

Como se puede observar en la tabla 2, los mejores resultados se obtuvieron a temperatura ambiente y 168 h de reacción obteniendo la 2-([4-clorofenil]-hidroximetil]-ciclohexen-2-ona (**2**) en un 84% de rendimiento, como una miel ambar, viscosa, soluble en MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, acetona, AcOEt, DMSO y THF.

El alcohol alílico **2** se elucidó a través espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (figuras 10 y 11). En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H se observa en 7.30 ppm una señal múltiple (ampliación mostrada en la figura 11) la cual integra para 4 hidrógenos, asignada a los protones aromáticos H-9, H-9', H-10 y H-10'; posteriormente, en 6.74 ppm se observa una señal triple (*J*=4.1 Hz), que integra para un protón correspondiente al hidrógeno vinílico H-3; en 5.52 ppm se designa

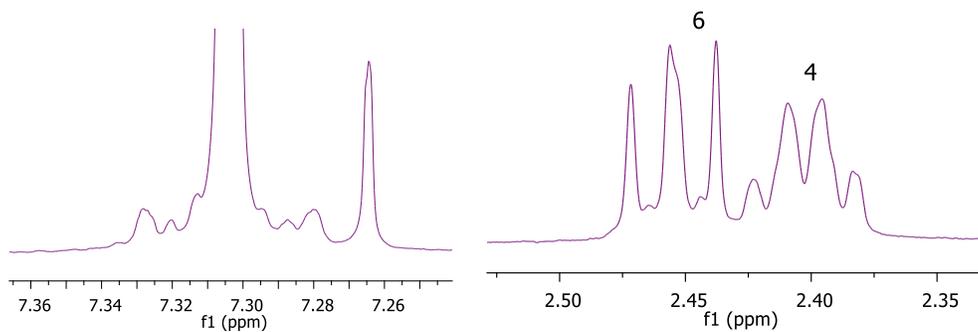
## “Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”

una señal doble ( $J=4.9$  Hz), con una integral de uno, al hidrógeno del centro estereogénico H-7; en 3.47 ppm se observa una señal doble ( $J=5.0$  Hz) correspondiente al hidrógeno del grupo hidroxilo. Así mismo, en 2.43 ppm se aprecia una señal múltiple ( $J=10.7, 5.2$  Hz) esta señal con una integral para 2 se le asignó a los hidrógenos H-4 y H-6 (figuras 10 y 11). Finalmente, en 2.00 ppm observamos una señal múltiple con una integral para dos hidrógenos y fue asignada para el metileno H-5.



**Figura 10.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtenido a 400 MHz del alcohol alílico **2**, en  $\text{CDCl}_3$  con respecto al  $^{13}\text{C}$ .

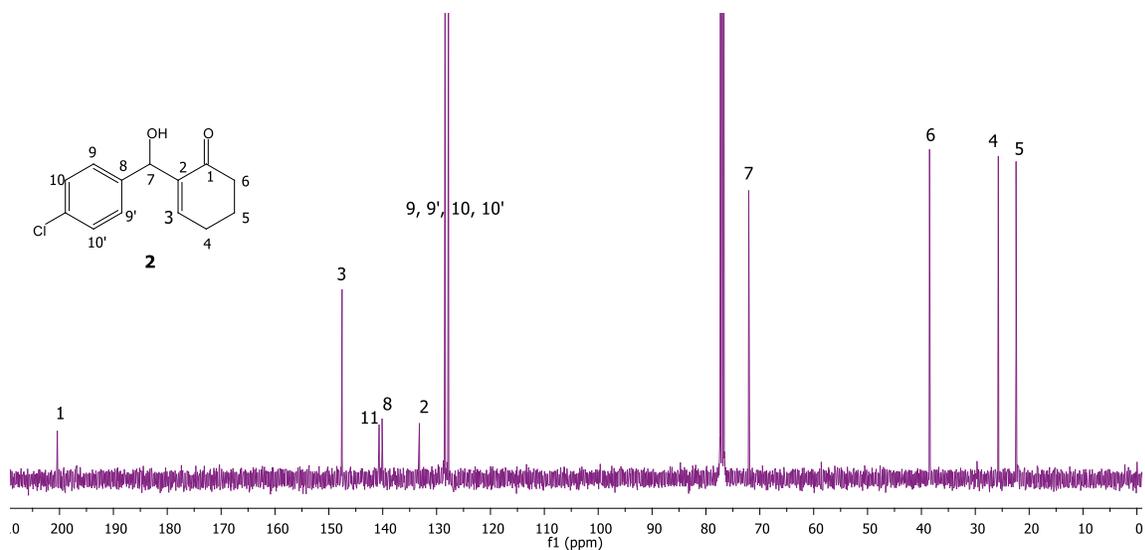
## “Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”



**Figura 11.** Ampliación de las señales en 7.30 y 2.43 ppm.

La estructura asignada se corroboró con el espectro de RMN <sup>13</sup>C (Figura 12) en el que se observa en 200.42 ppm una señal correspondiente al carbonilo C-1, la señal en 147.56 ppm se le asignó al carbono olefínico C-3; posteriormente, en 140.69 y 140.13 ppm es posible observar las señales para C-11 y C-8, en 133.20 ppm se observa el carbono olefínico C-2, en 128.44 y 127.81 ppm es posible observar las señales asignadas para los carbonos C-9, C-9', C-10 y C-10'; y en 72.07 ppm se aprecia la señal que corresponde al carbono del metino C-7. Finalmente, en 38.51, 25.73 y 22.44 ppm se observan 3 señales las cuales fueron asignadas a los metilenos C-6, C-4 y C-5, respectivamente.

## “Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”



**Figura 12.** RMN <sup>13</sup>C obtenido en CDCl<sub>3</sub> con respecto al <sup>1</sup>H a 102 MHz de la 2-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-ciclohexen-2-ona (**2**).

La información antes mencionada fue corroborada a través del experimento HETCOR (figura 13). Una vez asignada la estructura del compuesto **2**, el siguiente objetivo fue medir la enantioselectividad con la que se formó el nuevo centro estereogénico C-7; para ello fue necesario llevar a cabo nuevamente la reacción de MBH con 2-ciclohexen-1-ona y 4-clorobenzaldehído, de acuerdo al esquema 15 y la tabla 3. En este caso se utilizó glicina (gli) como catalizador con la finalidad de obtener la mezcla racémica del alcohol alílico **2**.

“Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”

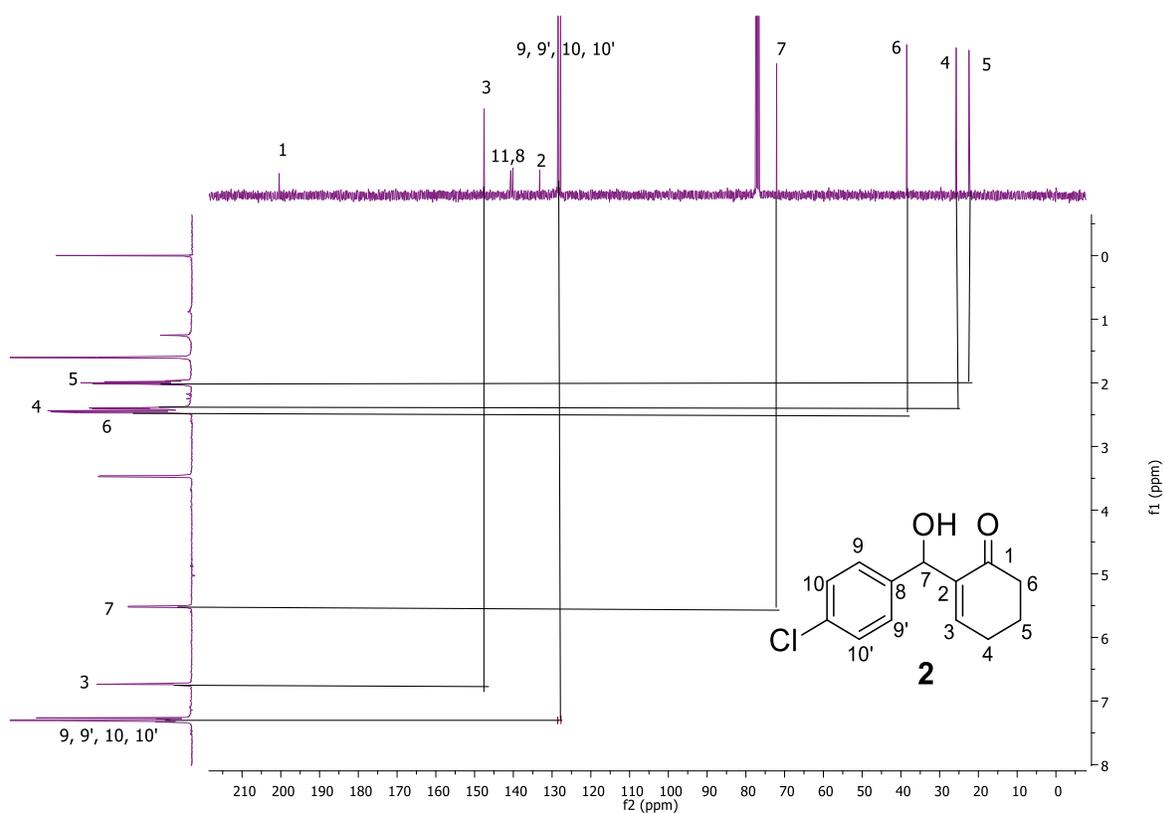
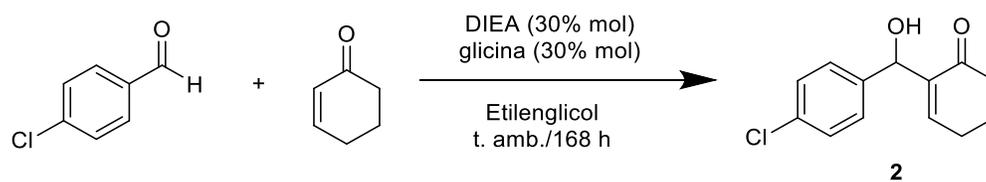


Figura 13. Espectro HETCOR del compuesto 2.



Esquema 15. Reacción de MBH catalizada con glicina.

“Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”

**Tabla 3.** Reacción de MBH catalizada con glicina.

Ensayo	Temperatura	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	4°C	120	34
2	T. amb.	168	50

Como se puede observar el mejor rendimiento se obtuvo al llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente y 168 horas de reacción, obteniendo 50% de rendimiento.

Una vez obtenida la mezcla racémica de **2**, fue purificada por cromatografía en columna y analizada por medio de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC) utilizando una columna quiral chiracel-OD-H, con una fase móvil hex/iPrOH 99:1 y un flujo de 0.6 mL/min (figura 14).

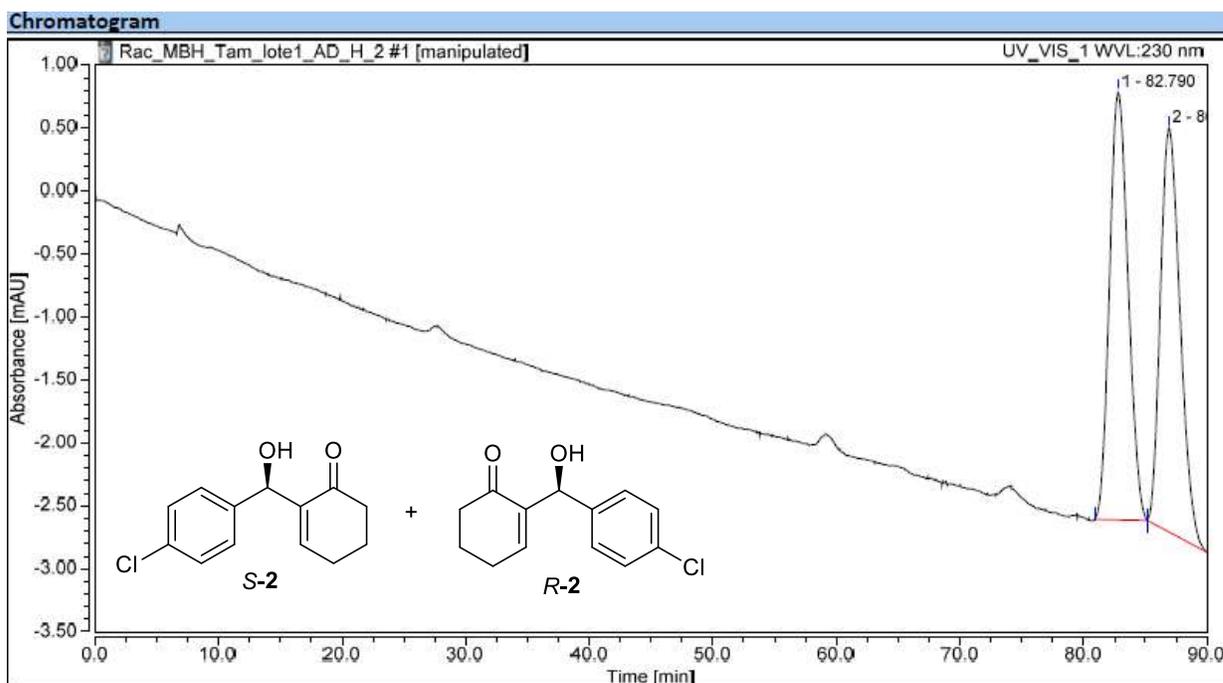


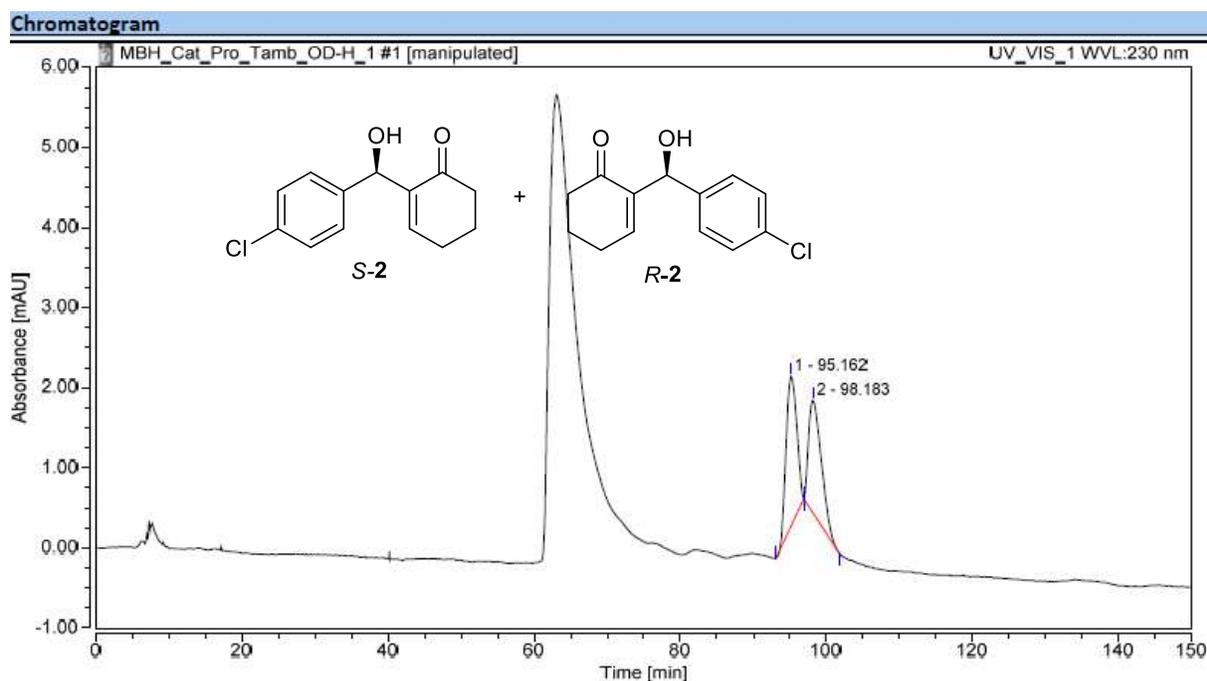
Figura 14. Cromatograma de la mezcla racémica de 2.

En la figura 15 se observan dos picos con tiempos de retención de 82.79 y 86.93 minutos, con 5.922 y 5.919 umas de área bajo la curva y un porcentaje de área relativo de 50.01 y 49.99%. Los dos picos se observan con una relación enantiomérica (re) 50:50, lo que es de esperarse al ser una mezcla racémica y cada pico corresponde a uno de los dos enantiómeros presentes (enantiómero de configuración *R* y enantiómero de configuración *S*).

Enseguida se analizó por medio de HPLC el alcohol 2 obtenido de la reacción de MBH catalizada con *L*-Pro (Figura 16), bajo las mismas condiciones descritas anteriormente (columna chiracel-OD-H, fase móvil hex/*i*prOH 99:1, flujo 0.6 mL/min). Los resultados muestran la presencia de los dos enantiómeros, uno de ellos se encuentra en mayor proporción, a juzgar por la intensidad de los dos picos presentes en el cromatograma, con 3.158 y 2.869 umas de área bajo la curva y un

## “Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”

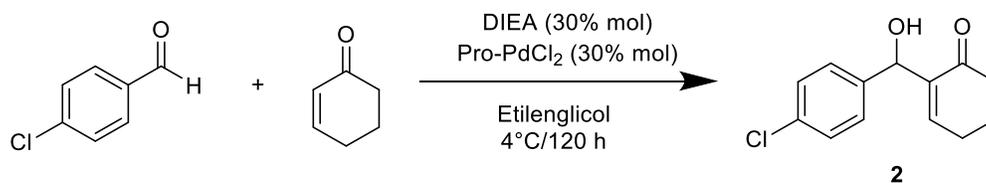
porcentaje de área relativo de 52.40 y 47.60%. El enantiómero mayoritario se encuentra en un exceso enantiomérico (e.e.) del 4.8%. Como se puede observar el e.e. enantiomérico en la reacción asimétrica de MBH catalizada por *L*-Pro fue muy pobre, definiendo que el uso de Pro como catalizador y bajo estas condiciones de reacción no es prometedor.



**Figura 15.** Cromatógrama de la mezcla de enantiómeros de **2** obtenida de la reacción de MBH catalizada con *L*-Pro.

Una vez analizada la enantioselectividad de la reacción con *L*-Pro como catalizador, el siguiente paso fue evaluar la eficiencia como catalizador del complejo **1** en la reacción de MBH. Para ello se hizo reaccionar 2-ciclohexen-1-ona y 4-clorobenzaldehído con DIEA como base y 30% mol del complejo **1**, de acuerdo al esquema 13 y la tabla 4.

“Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”



**Esquema 13.** Reacción de MBH catalizada con Pro-PdCl<sub>2</sub>.

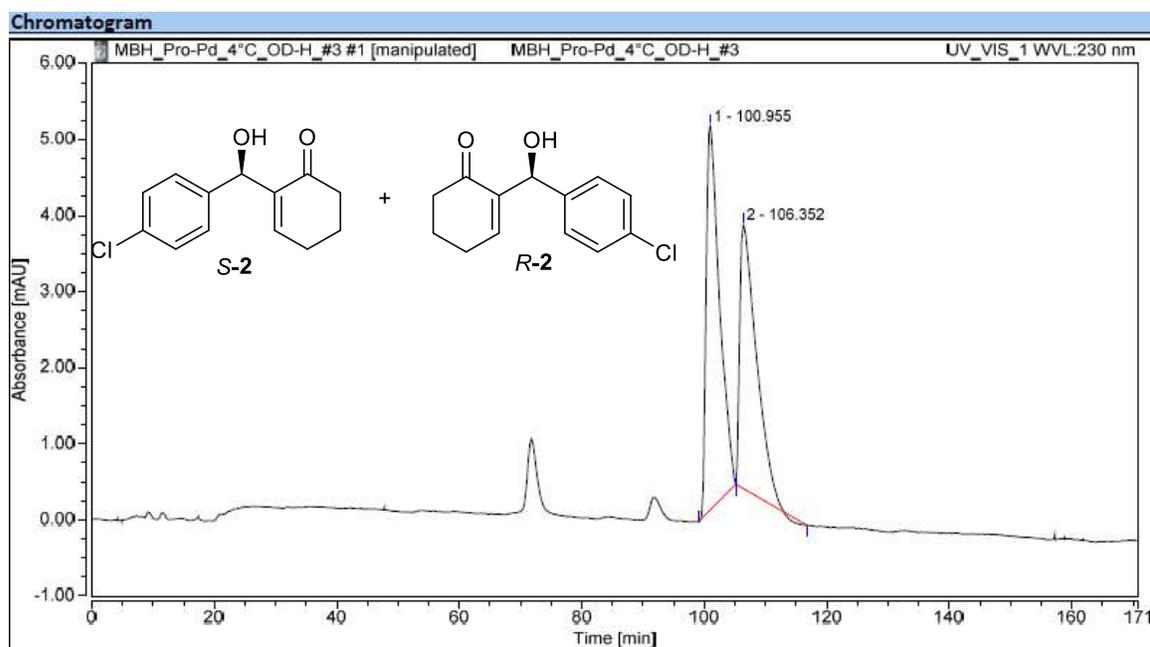
**Tabla 4.** Resultados de la reacción de MBH catalizada con Pro-PdCl<sub>2</sub>.

Ensayo	Temperatura	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	4° C	120	89
2	T. amb.	168	25

Como se puede observar en la tabla 4 en este caso los mejores resultados se obtuvieron a una temperatura de 4°C (89% de rendimiento, ensayo 1), contrario a cuando se utilizaron los aminoácidos libres como catalizadores, donde a temperatura ambiente se mostraron los más altos rendimientos (tablas 2 y 3).

El análisis de enantioselectividad de la mezcla de alcoholes se realizó por medio de HPLC utilizando una columna chiracel-OD-H, con una fase móvil hex/iprOH 99:1 a un flujo de 0.6 mL/min (figura 16). El cromatograma muestra dos picos correspondientes a los enantiómeros esperados (*R*-**2** y *S*-**2**) con 12.681 y 10.938 umas de área bajo la curva y un porcentaje de área relativo de 53.70 y 46.30%. El enantiómero mayoritario se encuentra en un e.e. del 7.4%, mostrando una mayor enantioselectividad comparada con el 4.8% de e.e. obtenido de la reacción de MBH catalizada por *L*-Pro.

“Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”



**Figura 16.** Cromatógrama de la mezcla de enantiómeros del alcohol alílico **2** obtenida de la reacción de MBH catalizada por el complejo **1**.

## 7. CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la evaluación de la eficiencia del complejo quiral Pro-PdCl<sub>2</sub> (**1**) como catalizador en la reacción asimétrica de Morita-Baylis-Hillman con 2-ciclohexen-1-ona y 4-clorobenzaldehído, a través de la determinación de la enantioselectividad por medio de HPLC.

Los resultados obtenidos demuestran que el complejo Pro-PdCl<sub>2</sub> (**1**) es un mejor catalizador comparado con la *L*-Pro en la reacción asimétrica de MBH con 2-ciclohexen-1-ona y 4-clorobenzaldehído, ya que se obtuvieron mejores rendimientos a una menor temperatura y se observó un incremento en la enantioselectividad de la reacción (4.8% e.e. con *L*-Pro y 7.4% e.e. con el complejo **1**).

La reacción asimétrica de MBH catalizada por el complejo aminoácido-metal **1** mostró la formación de los dos posibles enantiómeros en diferentes proporciones, por lo que da pauta a continuar con este proyecto de investigación modificando variables como el disolvente o el aa en el complejo de paladio, buscando con ello mejorar la enantioselectividad en la formación de alcoholes alílicos.

## 8. PARTE EXPERIMENTAL

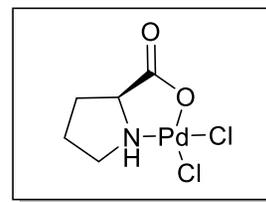
### a. Aspectos Generales

El material de laboratorio utilizado para realizar este proyecto fue previamente lavado con agua y jabón, se enjuagó iPrOH y se secó en estufa durante 24 h a 65°C.

Los disolventes utilizados (AcOEt, Hex, MeOH) fueron destilados previo a su utilización, mientras que el tetrahidrofurano (THF) se secó a reflujo con sodio metálico y benzofenona como indicador.

La purificación de compuestos se realizó por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria silica gel, 70-230 Mesh y como fase móvil un sistema hex/AcOEt 7:3. El monitoreo de las reacciones se realizó por medio de CCF sobre placas de silica gel 60-F<sub>254</sub> y se revelaron con radiación UV.

Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un equipo NICOLET IS10 mediante la técnica de ATR, los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se realizaron en el equipo Varian a 400 MHz. Los disolventes deuterados utilizados para la obtención de los espectros fueron cloroformo-*d*<sub>2</sub> (CDCl<sub>3</sub>) y metanol-*d*<sub>2</sub> (CD<sub>3</sub>OD). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se reportan en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (*J*) se obtienen en Hertz (Hz) y para indicar la multiplicidad de las señales obtenidas se utilizan las abreviaturas: *s*, *d*, *dd*, *ddd* y *m*.



### b. Complejo Pro-PdCl<sub>2</sub>.

En un matraz balón provisto con agitación magnética y mantilla de calentamiento, se colocaron 30 mg ( $1.69 \times 10^{-4}$  moles) de PdCl<sub>2</sub> y 4.5 mL de acetonitrilo (CH<sub>3</sub>CN), la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. Transcurrido el tiempo se adicionaron 2 equivalentes ( $3.89 \times 10^{-2}$  g,  $3.38 \times 10^{-4}$  moles) de *L*-prolina y se dejó en reflujo durante 8 h. Pasado el tiempo, la solución madre se filtró al vacío y se evaporó en rotavapor a sequedad, el sólido resultante se lavó tres veces con CH<sub>3</sub>CN y el exceso de disolvente se eliminó por medio de filtración al vacío. El producto resultante se purificó por medio de cristalización en MeOH/AcOEt, obteniendo 85 mg del complejo **1** como un sólido color anaranjado con rendimiento de 71% y un punto de fusión de 186-188°C.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.40 – 4.30 (m, 1H, H-5), 3.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H-2), 3.20 (dt,  $J = 3.2, 1.6$  Hz, 1H, H-2), 2.41 – 2.26 (m, 1H, H-4), 2.15 – 2.02 (m, 1H, H-4), 2.01 – 1.83 (m, 3H, H-3).

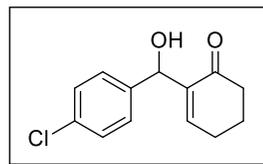
**<sup>13</sup>C RMN** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 171.48 (m, C-6), δ 60.75 (s, C-5), 47.21 (s, C-1), 29.54 (s, C-4), 24.61 (s, C-3).

**IR (ATR):** □ 704.80, 743.47, 921.60, 1038.52, 1032.49, 1170.68, 1223.39, 1333.55, 1477.46, 1574.18, 1170.80, , 2772.51, 2899.36, 2966.60, 3182.54 y 3449.58 cm<sup>-1</sup>.

### c. Reacción de Morita-Baylis-Hillman.

En un tubo de ensayo provisto de agitación magnética se añadieron 0.030 g ( $2.131 \times 10^{-4}$  moles) de 4-clorobenzaldehído y 30% mol del catalizador. La reacción se llevó a la temperatura indicada a cada caso (tablas 2, 3 y 4). Para posteriormente agregar 0.1023 mL ( $1.067 \times 10^{-3}$  moles) de 2-ciclohexen-1-ona, 30% mol (0.011 mL) de DIEA y 2 mL de etilenglicol. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por el periodo indicado en las tablas 2, 3 y 4. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se extrajo con AcOEt (3x10mL) y se lavó con agua destilada (3x50mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía en columna utilizando como fase móvil una mezcla de hex/AcOEt 7:3. Se obtuvo una miel color ambar identificada como 2-([4-clorofenil]-hidroximetil]-ciclohexen-2-ona (**2**) soluble en MeOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , acetona, AcOEt, DMSO y THF.

### d. 2-([4-clorofenil]-hidroximetil]-ciclohexen-2-ona (**2**)



$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.27 (m, 1H), 6.74 (t,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 5.52 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 3.47 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.40 (dd,  $J = 10.7, 5.2$  Hz, 1H), 2.06-1.94 (m, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$  (102 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.42 (s, C-1), 147.55(s, C-3), 140.69 (s, C-11), 140.13 (s, C-8), 133.20 (s, C-2), 128.44 (s), 127.81 (s), 72.07 (s, C-7), 38.51 (s, C-6), 25.73 (s, C-4), 22.44 (s, C-5).

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Yurkanis, P. *Química Orgánica*. Pearson Educación: México, **2008**.
2. Tascón, J. M. Materiales de carbono: estructuras y formas. *Óptica pura y aplicada*. **2007**, 40, 149-159.
3. Kauffman, G. B.; Chooljian, S. H. Friedrich Wöhler (1800–1882), on the Bicentennial of his Birth. *The Chemical Educator* **2001**, 6, 121-133.
4. Tabassum, S.; Sereda, O.; Reddy, P. V. G.; Wilhelm, R.; Hindered Brønsted bases as Lewis base catalysts. *Organic & biomolecular chemistry*. **2009**, 7, 4009-4016.
5. Yurkanis, P. *Química Orgánica*. Pearson Educación: México, **2008**.
6. Wade, L. C. *Química Orgánica*. Pearson Educación, S. A.: Madrid, **2004**.
7. Wilson, G. Reação de Morita-Baylis-Hillman em Química Orgânica. 1- Estudos Mecanísticos por Espectrometria de Massas. 2-Síntese de Fármacos, Síntese Diastereosseletiva de 1,2-Amino-alcoóis via Rearranjo de Curtius. Tesis doctoral, Universidade Estadual de Campinas, agosto 2009.
8. McMurry, J. *Química Orgánica*. Cengage: México, **2008**, 1016.
9. McMurry, J. *Química Orgánica*. Cengage: México, **2008**, 1017.
10. Balboa, S. Química de coordinación de iones metálicos en estado de oxidación II derivados de  $\alpha$ -hidroxicarboxilatos. Tesis doctoral. Universidad de Santiago de Compostela, España. **2007**.
11. McDonald, D. William Hyde Wollaston The production of malleable platinum. *Platinum Metals Review*. **1966**, 10(3), 101-106.
12. Ríos, A., Aviña, J.  $\beta$ -arilación de cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas con  $\text{PdCl}_2(\text{Gli})_2$ . Tesis de licenciatura, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, enero **2019**, 11.
13. Cotton A.; Wilkinson G.; Maurillo C.; Bochmann M. *Advanced Inorganic Chemistry*; John Wiley & Sons, INC. USA, **1999**.
14. Ríos, A., Aviña, J.  $\beta$ -arilación de cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas con  $\text{PdCl}_2(\text{Gli})_2$ . Tesis de licenciatura, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, enero **2019**. 10.
15. Yamamoto, H.; “Lewis Acid Reagents. A Practical Approach”, Ed. Univ. Press, Oxford; **1999**.
16. Lunxiang Y., Liebscher J.; *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 133.

“Obtención de alcoholes alílicos mediante la reacción de Morita-Baylis-Hillman”

17. Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. German Patent 2155113, 1972 K.
18. Morita, Z.; Suzuki, H.; Hirose, Bull. *Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.
19. Yin, W.; Min, S. *Chemical Reviews* **2013**, *113*, 6659-6690.
20. Aggarwal, V. K.; Mereu, A. *Chem. Commun.* **1999**, 2311-2312.
21. Aggarwal, V. K.; Emme, I.; Mereu, A. Unexpected side reactions of imidazolium-based ionic liquids in the base-catalysed Baylis–Hillman reaction. *Chemical Communications*. **2002**, *15*, 1612-1613.
22. Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891.
23. Vasbinder, M., M., Imbriglio, J., E.; Miller, S., J.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11450–11459.
24. Liu, Y., H.; Chen, L., H., & Shi, M.; Asymmetric Aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction of N-Sulfonated Imines with Activated Olefins Catalyzed by Chiral Phosphine Lewis Bases Bearing Multiple Phenol Groups. *Advanced Synthesis & Catalysis*. **2006**, *348*, 973-979.
25. Gong, J., J., Yuan, K., Song, H., L., Wu, X., Y.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2439–2443/2440.
26. Xiaoyu Han, Youqing Wang, Fangrui Zhong & Yixin Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6734.
27. Zhong, F., Chen, G. Y., Lu, Y. Enantioselective Morita–Baylis–Hillman Reaction of Isatins with Acrylates: Facile Creation of 3-Hydroxy-2-oxindoles. *Organic Letters* **2011**, *13*, 82-85.
28. Chen, J., & Huang, Y. Phosphine-catalyzed sequential [4+3] domino annulation/allylic alkylation reaction of MBH carbonates: Efficient construction of seven-membered heterocycles. *Organic Letters* **2017**, *19*, 5609-5612.